

# Pediatric pro praxi

2024

2

www.solen.cz | www.pediatricpropraxi.cz | ISSN 1213-0494 | Ročník 25 | 2024

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Proč začít se screeningem preklinických stadií diabetu 1. typu právě teď?

Možnosti imunoterapie diabetu 1. typu u dětí a dospívajících

Parenterální nutriční v neonatologii II – makronutrienty a energie

Kongenitální hemangiom – diagnostika a léčba

Management péče o novorozence matek s tyreopatiemi

Zdravie ohrozující rizikové správanie detí a mládeže

## ORBIS PICTUS MEDICUS

Kloubní hypermobilita a Gorlinovo znamení

## SDĚLENÍ Z PRAXE

Na pšenici závislá námahou indukovaná anafylaxe

Exokrinní pankreatická insuficience jako první příznak cystické fibrózy u batolete s negativním novorozeneckým screeningem – kazuistika

## PRO SESTRY

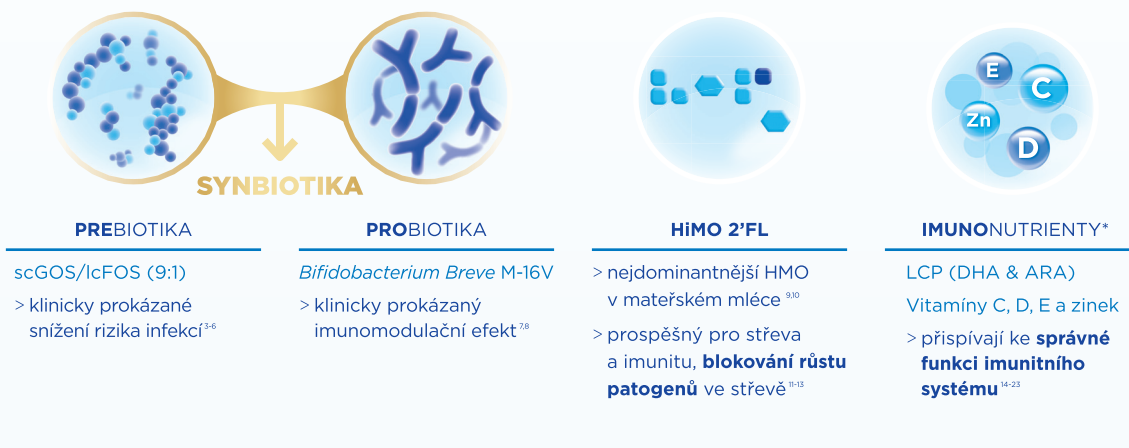
Psychický dopad enurézy na dítě a rodiče



# NUTRILON® PROfutura CESARBIOTIK™

Speciálně vyvinutá **receptura se synbiotiky<sup>1,2</sup> pro děti narozené císařským řezem, které nemohou být kojeny**

## ROZVOJ STŘEVNÍ MIKROBIOTY A PODPORA IMUNITNÍHO SYSTÉMU<sup>3-23</sup>



HMO = oligosacharid mateřského mléka. HIMO 2'FL = Human-identical Milk Oligosaccharide = oligosacharid identický s oligosacharidem v mateřském mléce, 2' fukosyllaktóza.

\*podle požadavků legislativy všechna počáteční mléka obsahují vitamíny C, D, E, zinek a kyselinu dokosahexaenovou (DHA)

**REFERENCE:** 1. Chua M, et al. JPGN, 2017;65:102-106. 2. Lay C, et al. BMC microbiology. 2021. 21(1):191. 3. Bruzzese E, et al. Clin Nutr. 2009;28(2):156-161. 4. Arslanoglu S, et al. J Nutr. 2007;137:2420-2424. 5. Chatchatee P, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;58(4):428-437. 6. Arslanoglu S, et al. J Nutr. 2008;138:1091-1095. 7. Van der Aa LB, et al. Clin Exp Allergy. 2010;40:795-804. 8. Wong CB, et al. Nutrients. 2019;11(6). 9. Thurl S, et al. Nutr Rev. 2017;75:920-933. 10. Erney RM, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;30(2):181-192. 11. Reverri EJ, et al. Nutrients. 2018;10(10):1346. 12. Weichert S, et al. Nutr Res. 2013;33:831-838. 13. Yu ZT, et al. J Nutr. 2016;146:1980-1990. 14. Costantini L, et al. Int J Mol Sci. 2017;18:2645. 15. Hageman, et al. Curr Allergy Asthma Rep. 2012;2:564-573. 16. Lassi ZS, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2020;4(4). 17. EFSA Journal, 2009;7(9):1229,34pp. 18. EFSA Journal, 2014;12(5):3653,9pp. 19. EFSA Journal, 2015;13(7):4182,9pp. 20. EFSA Journal, 2015;13(11):4298,9pp. 21. Carr AC, Maggini S. Nutrients. 2017;9(11):1211. 22. Lewis ED, et al. IUBMB Life. 2019;71(4):487-494. 23. Lee GY, Nim Han S. Nutrients. 2018;10(11):1614.

**DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ:** Kojení je pro dítě to nejlepší a zdravá a vyvážená strava matky je při kojení velmi důležitá. Rozhodnutí nekojit či přestat kojit může být nevratné. Počáteční kojená výživa je určena dětem od narození, pokud nemohou být kojeny. Kojenecká výživa by měla být používána na základě doporučení lékaře nebo osoby kvalifikované v oblasti výživy lidí, farmacie nebo péče o matku a dítě a měla by být zvažena i její finanční dopady. Pro zdraví kojence je důležité důsledně dodržovat doporučený postup přípravy a dávkování a použití kojené výživy uvedený na obale. Způsob použití a další informace na obalech. Potravinová pro zvláštní výživu. **MATERIÁL JE URČENÝ POUZE PRO ODBORNOU VEŘEJNOST - NENÍ URČEN PRO PACIENTY ANI ŠIROKOU VEŘEJNOST.** 02/2023. BF312735

## Také běžím pomalu

Ve své kariéře jsem měl několik rolí, včetně tradičního akademika, klinického učitele, soukromého lékaře a administrátora. Ale vždycky jsem pracoval ve fakultních nemocnicích, učil studenty, rezidenty i kolegy. Interakce s pacienty se změnila, zejména s existencí elektronického zdravotního záznamu (EMR), kde je počítač nyní třetí osobou v místnosti, často sedící mezi lékařem a pacientem. Ale to nejsou úvahy starého muže, který si toužebně vzpomíná na dny před počítači. Byl jsem součástí první generace zdatné v zacházení s počítačem, používal jsem ho od roku 1984 a psal jsem nefrologické šablony pro nemocniční EMR. Uznávám výhody EMR, které poskytuje bezpečnost a efektivní znalostní základnu pro mé pacienty a praxi. Vzpomínám na dlouhý čas, který zabralo prohrabat se dokumentací a najít sériová měření kreatininu, abych mohl nakreslit graf a sledovat pokles glomerulární filtrace (GFR). Nyní to mohu udělat během několika sekund klepnutím na klávesu klávesnice.

Mám 3 mileniálské děti a ve své učitelské roli denně komunikuji s mileniály. Vnímají svět jinak a jinak se učí, medicína se kvůli nim změnila. Jejich generace mi pomáhá naučit se efektivněji pracovat s počítačem, ale moje děti a moji studenti pracují v jiném sociálním kontextu než je ten můj. Textové zprávy a e-mail spíše než telefon je obvyklý způsob komunikace a osobní nebo hlasový kontakt není považován za nezbytný – nebo dokonce žádoucí. Při práci s mileniály se kvůli „systémovému přístupu“ a elektronické komunikaci někdy ztrácí přímé osobní spojení mezi lékaři a ostatními, ať už kolegy nebo pacienty. Také kvůli nárůstu množství znalostí potřebných k praxi medicíny jsem sledoval, jak se důraz ve vzdělávání posouvá k tomu, abych věděl, kde najít data, aniž bych nutně věděl, jaká data to jsou. Například zjišťuji, že dovednost ústní prezentace, která vyžado-

vala, aby lékaři prezentovali pacienta stručně a přímo, tváří v tvář, se postupně ztrácí. Při vizitách, když se zeptáte na hladinu kreatininu ze včerejška často vytáhnou své iPady, přihlásí se a začnou rolovat, aby našli odpověď. Dívají se na mě s údivem, když si vzpomenu na hladiny draslíku v séru 4 různých pacientů před 3 dny. Znalost dat je důležitá pro skutečné poznání pacientů do hloubky pro vhodnou diagnózu a léčbu a tato dovednost je často nedoceněna. Neuznávají žádnou touhu nebo potřebu znát data, protože je mohou vyhledat během několika sekund. Zjistil jsem, že jsem dinosaur, ale ještě jsem nevyhynul.

Před několika lety jsem navštívil svého lékaře, který je třicátník. Když odebíral anamnézu, psal na EMR. Nakonec jsem ho požádal, aby přestal, odložil počítač a mluvil přímo se mnou. Po své vlastní zkušenosti pacienta jsem se rozhodl neotevírat počítač v místnosti se svými vlastními pacienty, pokud ho nepoužívám jako učební pomůcku; například ukázat pokles GFR vykreslený v EMR, stisknutím klávesy.

Jako mladý lékař jsem nastoupil na internu pro řešení hádanek a s velkým potěšením jsem odpovídal na obtížné otázky, které pramení ze stejných kořenů jako moje celoživotní láska ke hře Jeopardy. Ale jak jsem stárnul, stále více jsem si oblíbil snahu spojit se s pacienty na úrovni, která je lidská. Stále více stojím o lidskou interakci ve stále neosobnějším prostředí. Snažím se tento respekt a vztah k pacientům demonstrovat rezidentům tak, že se před a po návštěvě dívám pouze na počítač a vím o osobě, o kterou se starám. V průběhu let jsem byl velmi hrdý na to, že si vzpomínám na povolání, nemocné příbuzné... Věci, které mě osobně spojují s pacientem v našem vztahu a mohou jen pomoci při posilování důvěry a dodržování léčebných režimů. Kromě toho zjišťuji, jak stárnu, že je pro mě pohodl-

nější odhalovat své vlastní zájmy a zkušenosti pacientům, abych jim pomohl s propojením, možná o tom, jak jsem se cítil, když jsem byl pacientem, nebo diskutoval o sdílené lásce k hudbě a divadlu. Vzhledem k tomu, že naše zdravotnictví je stále více neosobní, pacienti tyto rozhovory oceňují. Prostě chtějí vědět, že my jako lékaři se o ně staráme jako o jednotlivce, že jsou jedineční a ne další číslo v systému. Pacienti mi během naší návštěvy často říkají, že oceňují, když si s nimi někdo sedne a popovídá si s nimi.

Nedávno jsem opustil akademickou pozici a rozloučil se s mnoha pacienty, o které jsem se mnoho let staral. Existuje hrstka pacientů, kteří stále vyčnívají v mé mysli, s chronickým onemocněním ledvin, které bylo stabilní v průběhu let, kdy jsme většinu času strávili řečmi o prezidentských volbách nebo problémech v jejich povolání. To je to nejlepší, co mohu naučit své mladé rezidenty – radost z poznávání těchto lidí, kteří mají zkušenosti a talenty odlišné od mých. Přiznávám, že je v tom i sobecká složka, protože zjišťuji, že někteří z těchto lidí prožili tak zajímavý život, ať už jako šéfkonstruktor velké automobilky nebo rytec rakví (a ano, to je řemeslo). Jsem jiný lékař, než jsem byl před 30 lety, a velká část mé radosti z mé profese pramení z jiného zdroje, než jen z diagnózy. Někdy mám pocit, že navštěvuji staré přátele, abych si popovídal o životě obecně, a také se starám o jejich onemocnění. Ta radost z osobního spojení mě někdy nutí odejít z místnosti, otočit se na svou sestru a říct: „Víš, měli by mě obvinít...“ A ona uznává, co tím myslím, usměje se a jemně řekne: „Běžíš pozadu...“

Pavel Frühauf

### LITERATURA

1. Kellerman PS. Old Friends: Maintaining the Physician-Patient Connection in the 21st Century. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(3):A12-A13.

## SLOVO ÚVODEM

- 67 Pavel Frühauf  
**Také běžím pomalu**

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 71 MUDr. Barbora Berka, MUDr. Vít Neuman, Ph.D., doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D., prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.  
**Proč začít se screeningem preklinických stadií diabetu 1. typu právě teď?**
- 75 doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D., MUDr. Barbora Berka, MUDr. Vít Neuman, Ph.D., prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.  
**Možnosti imunoterapie diabetu 1. typu u dětí a dospívajících**
- 79 MUDr. Peter Korček, Ph.D., MUDr. Zuzana Korčeková  
**Parenterální nutriční v neonatologii II – makronutrienty a energie**
- 88 MUDr. Tereza Chudašová, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.  
**Kongenitální hemangiom – diagnostika a léčba**
- 92 MUDr. Alice Mocková, Ph.D., doc. MUDr. Renata Pomahačová, Ph.D.  
**Management péče o novorozence matek s tyreopatiemi**
- 96 prof. PhDr. Ingrid Emmerová, PhD.  
**Zdravie ohrozujúce rizikové správanie detí a mládeže**

## ORBIS PICTUS MEDICUS

- 100 prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc., MUDr. Jana Šťastná, Ph.D., MUDr. Blanka Pinková, Ph.D.  
**Kloubní hypermobilita a Gorlinovo znamení**

## SDĚLENÍ Z PRAXE

- 102 MUDr. Barbara Mílková  
**Na pšenici závislá námahou indukovaná anafylaxe**
- 105 MUDr. Zuzana Michnová, PhD, MBA, doc. MUDr. Zuzana Havlíčková, PhD, MUDr. Marek Pršo, PhD, MUDr. Michaela Matiščáková, MUDr. Jaroslav Fábry, PhD, prof. MUDr. Peter Bánovčín, CSc.  
**Exokrinní pankreatická insuficience jako první příznak cystické fibrózy u batolete s negativním novorozeneckým screeningem – kazuistika**

## Vaxneuvance® přináší kombinaci silné imunogenity a širokého sérotypového pokrytí.<sup>1</sup>



## Pro děti PLNĚ HRAZENÁ ze zdravotního pojištění<sup>2, 3, \*</sup>

\* Dle § 30 odst. 2 písm. j) zákona o veřejném zdravotním pojištění (ve znění účinném od 1. 1. 2024) je hrazeno očkování a léčivé přípravky obsahující očkovací látky proti pneumokokovým infekcím, pokud byly všechny dávky očkovací látky aplikovány do sedmého měsíce věku pojištěnce; hrazenou službou je též přeočkování provedené do patnáctého měsíce věku pojištěnce. Hrazenou službou je dále i očkování provedené po uplynutí lhůt stanovených v uvedeném ustanovení, pokud došlo k odložení aplikace jedné nebo více dávek očkovacích látek z důvodu zdravotního stavu pojištěnce. Hrazené očkovací látky schvaluje Ministerstvo zdravotnictví a zveřejňuje je formou sdělení ve Sbírce zákonů a mezinárodních smluv.<sup>3</sup> Toto sdělení bylo zveřejněno dne 8. 2. 2024.<sup>2</sup> Dále hrazeno také pro pojištěnce s rizikovými faktory zdravotního stavu dle § 30 odst. 2 písm. k) zákona o veřejném zdravotním pojištění.<sup>3</sup>

**Zkrácená informace: Vaxneuvance® injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (15valentní, adsorbovaná). Kvalitativní a kvantitativní složení:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje: Streptococci pneumoniae serotypy 1,3,4,5,6A,7F,9V,14,18C,19A,19F,22F,23F,33F<sup>1,2</sup> polysacharidum á 2,0 mikrogramů, Streptococci pneumoniae serotypy 6B<sup>1,2</sup> polysacharidum á 4,0 mikrogramů. <sup>1,2</sup>Konjugován s proteinovým nosičem CRM<sub>197</sub> a adsorbován na adjuvans fosforečnan hliníku. Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 125 mikrogramů hliníku (AP<sup>++</sup>) a přibližně 30 mikrogramů proteinového nosiče CRM<sub>197</sub>. **Terapeutické indikace:** indikováno k aktivní imunizaci za účelem prevence invazivního onemocnění, pneumonie a akutního zánětu středního ucha způsobených bakterií Streptococcus pneumoniae u kojenců, dětí a dospívajících ve věku od 6 týdnů do méně než 18 let. Indikováno k aktivní imunizaci za účelem prevence invazivního onemocnění a pneumonie způsobené bakterií Streptococcus pneumoniae u jedinců ve věku 18 let a starších. **Dávkování a způsob podání: kojenci a děti ve věku od 6 týdnů do méně než 2 let:** Doporučený imunizační režim se skládá ze 3 dávek Vaxneuvance, každá po 0,5 ml. 1. dávka se podává nejdříve v 6. týdnu věku, přičemž 2. se podává o 8 týdnů později. Podání 3. (posilovací) dávky se doporučuje mezi 11. a 15. měsícem věku. Alternativně lze podat imunizační režim složený ze 4 dávek Vaxneuvance, každá po 0,5 ml. Tato primární série se skládá ze 3 dávek, přičemž 1. dávka se podává nejdříve v 6. týdnu věku, s intervalem 4 až 8 týdnů mezi dávkami primární série. Podání 4. (posilovací) dávky se doporučuje mezi 11. a 15. měsícem věku a nejméně 2 měsíce po třetí dávce. **Předčasně narození kojenci (<37 gestačních týdnů při narození)** - Doporučený imunizační režim se skládá ze 3dávkové primární série Vaxneuvance, následované čtvrtou (posilovací) dávkou, každá po 0,5 ml, stejné podání jako pro 3dávkovou primární sérii následovanou posilovací dávkou. **Předchozí vakcinace jinou pneumokokovou konjugovanou vakcínou** - Kojenci a děti, kteří zahájili imunizaci jinou pneumokokovou konjugovanou vakcínou mohou na Vaxneuvance přejít kdykoli během schématu. **Doočkovací (catch-up) schéma pro děti ve věku od 7 měsíců do méně než 18 let:** Neočkovaní kojenci ve věku od 7 měsíců do méně než 12 měsíců 3 dávky, každá po 0,5 ml, přičemž první dvě se podávají s odstupem nejméně 4 týdnů. 3. (posilovací) dávka se doporučuje po dosažení věku 12 měsíců, přičemž odstup od 2. dávky je nejméně 2 měsíce. **Neočkované děti ve věku od 12 měsíců do méně než 2 let** - 2 dávky, každá po 0,5 ml, s intervalem mezi dávkami 2 měsíce. **Neočkovaní nebo nedoočkovaní děti a dospívající ve věku od 2 do méně než 18 let** - 1 dávka (0,5 ml). Nebyla stanovena potřeba opakované vakcinace následnou dávkou Vaxneuvance. **Zvláštní skupiny pacientů:** Jedincům, kteří mají jedno nebo více základních onemocnění, které je predisponuje/ predisponují ke zvýšenému riziku pneumokokového onemocnění (jako jsou jedinci se srpkovitou anémií nebo s infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV) nebo jedinci po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) nebo imunokompetentní jedinci ve věku 18 až 49 let s rizikovými faktory pro pneumokokové onemocnění), může být podána jedna nebo více dávek Vaxneuvance. **Způsob podání:** nutno aplikovat intramuskulární injekcí. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna u kojenců nebo m. deltoideus v oblasti horní části paže u dětí a dospělých. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 SPC nebo na kteroukoli vakcínu obsahující difteričský toxin. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Vaxneuvance nesmí být aplikována intravaskulárně. Stejně jako je tomu u všech injekčních vakcín, má být i po podání této vakcíny vždy k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled pro případ vzácné anafylaktické příhody. **Souběžné onemocnění:** Vakcinace má být odložena u jedinců trpících akutním závažným horečnatým onemocněním nebo akutní infekcí. Přítomnost méně závažné infekce a/nebo malé zvýšení tělesné teploty není důvodem k odložení vakcinace. **Trombocytopenie a poruchy koagulace:** Jako je tomu u jiných i.m. injekcí, jedincům s anteroaterální léčbě nebo jedincům s trombotypanií nebo jakoukoli poruchou koagulace (hemofilie), je nutno tuto vakcínu podávat s opatrností. Vaxneuvance lze podat s.c., pokud potenciální přínos jasně převáží rizika. **Apnoe u předčasně narozených kojenců:** u velmi předčasně narozeným (< 28. gestačním týdnem) kojencům a zvláště těm, kteří měli respirační nezralost, je nutno brát v potaz potenciální riziko apnoe a je potřeba monitorovat dech po dobu 48-72 hodin. Jelikož jsou přínosy vakcinace v této věkové skupině kojenců velké, nemá být vakcinace obecně odprátna ani odkládána. **Imunokompromitovaní jedinci:** mohou mít sníženou protilátkovou odpověď. Údaje o bezpečnosti a imunogenitě Vaxneuvance nejsou k dispozici od jedinců z jiných specifických imunokompromitovaných skupin než uvedených výše a vakcinaci je nutno individuálně zvážit. **Ochrana:** Stejně jako u jakékoliv vakcíny, nemusí vakcína Vaxneuvance zajistit ochranu všem očkovaným. Vaxneuvance bude chránit pouze proti serotypům bakterie Streptococcus pneumoniae, které jsou ve vakcíně obsaženy. **Sodík:** Tento LP obsahuje méně než 1 mmol (23 miligramů) sodíku v jedné dávce, tzn. je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Různé injekční vakcíny je vždy nutno aplikovat do různých injekčních míst. Imunosupresivní terapie mohou imunitní odpovědi na vakcíny snižovat. **Kojenci a děti ve věku od 6 týdnů až do méně než 2 let:** Vaxneuvance lze podávat současně s kterýmkoli z následujících vakcinačních antigenů, buď ve formě monovalentních nebo kombinovaných vakcín: záškrt, tetanus, černý kašel, poliomyelitida (serotypy 1, 2 a 3), hepatitida A i B, Haemophilus influenzae typu b, spalničky, příušnice, zarděnky, plané neštovice a rotavirová vakcína. **Děti a dospívající ve věku od 2 do méně než 18 let:** Pro podávání vakcíny Vaxneuvance současně s jinými vakcínami nejsou k dispozici žádné údaje. **Dospělí:** Vakcínu Vaxneuvance lze podávat současně se sezónní kvadrivalentní vakcínou proti chřipce (štěpený virion, inaktivovaná). Pro souběžné podání vakcíny Vaxneuvance s jinými vakcínami nejsou k dispozici žádné údaje. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Zkušenosti s podáváním Vaxneuvance těhotným ženám jsou omezené. Podání vakcíny Vaxneuvance v těhotenství má být zvažováno pouze v případě, pokud možné přínosy převáží jakákoliv potenciální rizika pro matku a plod. Není známo, zda se Vaxneuvance vylučuje do mateřského mléka. Nejsou k dispozici žádná data o vlivu Vaxneuvance na fertilitu u lidí. **Nežádoucí účinky:** Kojenci a děti ve věku od 6 týdnů do méně než 2 let: Na základě výsledků u 3 589 účastníků byly nejčastějšími nežádoucími účinky byly pyrexie  $\geq 38^\circ\text{C}$  (75,2 %), podrážděnost (74,5 %), somnolence (55,0 %), bolest v místě injekce (44,4 %), erytém v místě injekce (41,7 %), snížení chuti k jídlu (38,2 %), indurace v místě injekce (28,3 %) a otok v místě injekce (28,2 %). Většina zaznamenaných uvedených nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná (na základě intenzity nebo velikosti) a byla krátkého trvání ( $\leq 3$  dny). Závažné reakce (definované jako extrémní sklíčenost nebo neschopnost obvyklých aktivit nebo reakce v místě injekce o velikosti  $>7,6$  cm) se po kterékoliv dávce vyskytly u  $\leq 3,5$  % kojenců a dětí, kromě podrážděnosti, která se vyskytla u 11,4 % účastníků. **Děti a dospívající ve věku od 2 do méně než 18 let:** Nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest v místě injekce (54,8 %), myalgie (23,7 %), otok v místě injekce (20,9 %), erytém v místě injekce (19,2 %), únava (15,8 %), bolest hlavy (11,9 %), indurace v místě injekce (6,8 %) a pyrexie  $\geq 38^\circ\text{C}$  (5,6 %). Většina zaznamenaných uvedených nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná (na základě intenzity nebo velikosti) a krátkého trvání ( $\leq 3$  dny); závažné reakce (definované jako viz Kojenci a děti ve věku od 6 týdnů do méně než 2 let) se vyskytly u  $\leq 4,5$  % dětí a dospívajících. **Dospělí ve věku 18 let a starší:** V souhrnné analýze 7 studií byly nejčastějšími nežádoucími účinky bolest v místě injekce (64,6 %), únava (23,4 %), myalgie (20,7 %), bolest hlavy (17,3 %), otok v místě injekce (16,1 %), erytém v místě injekce (11,3 %) a artralgie (7,9 %). Většina zaznamenaných NÚ byla v celém klinickém programu mírná (na základě intenzity nebo velikosti) a krátkého trvání ( $\leq 3$  dny); závažné reakce (definované jako příhoda, která brání normálním denním aktivitám nebo reakce v místě injekce o velikosti  $> 10$  cm) se vyskytly u  $\leq 1,5$  % dospělých. Pro kompletní informaci viz SPC kapitola 4.8. **Zvláštní opatření pro uchování:** uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. Vaxneuvance má být po vyjmutí z chladničky podána co nejdříve. V případě, že dojde k dočasným teplotním výkyvům, údaje o stabilitě ukazují, že vakcína Vaxneuvance je stabilní při teplotách do 25 °C po dobu 48 hodin. **Balení:** 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce s pistovou zátkou a krytem hrotu. Velikosti balení po 1 nebo 10 předplněných injekčních stříkačkách buď bez jehel, nebo s 1 nebo se 2 samostatnými jehlami. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. **Registrační číslo/číslo:** EU/1/21/1591/001,002,003,004,005,006,007 **Datum revize textu:** 16.11.2023 **RCN:** 000026511-CZ

Výdej léku je vázáný na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro stanovené skupiny pacientů (viz Metodický postup k vykazování očkování dostupný na <https://www.vzp.cz/poskytovatele/informace-pro-praxi/ockovani/metodicky-postup-k-vykazovani-ockovani>). V případě dotazů kontaktuje příslušnou zdravotní pojišťovnu. Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

**Reference:** 1. SPC Vaxneuvance®. 2. Sdělení Ministerstva zdravotnictví č. 23/2024 Sb.: Sdělení Ministerstva zdravotnictví o antigenním složení očkovacích látek proti pneumokokovým infekcím pro očkování v dětském věku a u pojištěnců s rizikovými faktory zdravotního stavu. In: Sbírka zákonů a mezinárodních smluv. ISSN 3029-5092. Dostupné z: <https://www.e-sbirka.cz/sb/2024/23/zalozka=text>. 3. Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů – § 30 odst. 2 písm. j) a k).

## INFORMACE

109 doc. MUDr. Milan Kuchta, CSc.

**Probiotiká – prebiotiká – synbiotiká – postbiotiká – paraprobiotiká...**

115 prof. MUDr. František Kopřiva, Ph.D., MUDr. Denis Dvořák

**Pohled na erdostein během desetiletí od studie ERICA**

120 MUDr. Pavel Frühauf, CSc.

**Časná výživa a riziko celiakie**

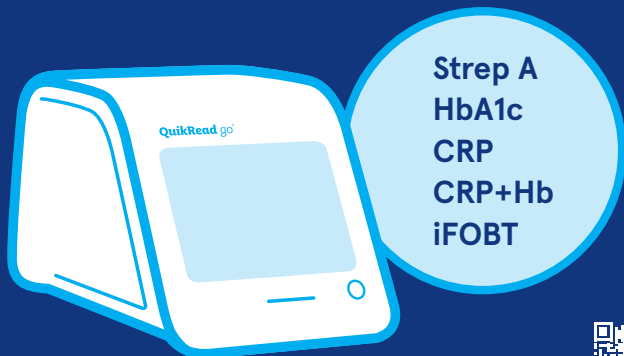
## PRO SESTRY

122 Mgr. Jana Chromá, Ph.D., Bc. Eliška Chlumecká, PhDr. Bohdana Dušová, Ph.D.

**Psychický dopad enurézy na dítě a rodiče**

## QuikRead go®

Rychlý, multifunkční, plně automatizovaný POCT analyzátor. Výsledky jako z laboratoře (metoda imunoturbidimetrie).

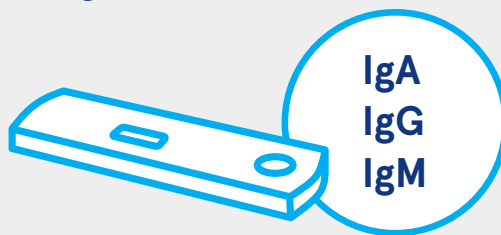


Strep A  
HbA1c  
CRP  
CRP+Hb  
iFOBT



## Xeliac® Test

pro detekci protilátek třídy IgA, IgG a IgM proti tkáňové transglutamináze.



- Vysoká citlivost (96,5 %) a specifická (97,3 %)
- Stanovení nejen IgA (IgA, IgG, IgM anti-tTG)
- Součástí balení jsou i lancety
- Test z plné krve/séra
- Podpora diagnostiky u dětí i dospělých

# Proč začít se screeningem preklinických stadií diabetu 1. typu právě teď?

MUDr. Barbora Berka, MUDr. Vít Neuman, Ph.D., doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D.,  
prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.

Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Diabetes 1. typu (DM1) patří mezi nejčastější chronická onemocnění dětského věku. Jeho incidence u nás dlouhodobě roste. U téměř třetiny z nově diagnostikovaných dětí je při diagnóze přítomna diabetická ketoacidóza (DKA) různého stupně závažnosti. V tomto článku bychom rádi představili pilotní screeningový projekt Betty, který umožňuje odhalit diabetes v jeho preklinických stadiích, a představuje tak účinnou prevenci DKA. Screening, jehož principem je detekce autoprotilátek specifických pro DM1 ze vzorku kapilární krve, je určen všem dětem ve věku od 2 do 18 let.

**Klíčová slova:** diabetes 1. typu, screening, diabetická ketoacidóza, prevence.

## Why consider screening for preclinical stages of type 1 diabetes in children?

Type one diabetes (T1D) is one of the most common chronic pediatric diseases with continuously increasing incidence. Approximately one third of newly diagnosed children suffer from diabetic ketoacidosis (DKA). In this article we would like to introduce the Betty project, a pilot T1D screening programme that detects T1D in its early preclinical stages and effectively prevents DKA at T1D onset. The screening can be offered to children from 2 to 18 years of age and is based on T1D specific autoantibody detection in capillary blood.

**Key words:** type one diabetes, screening, diabetic ketoacidosis, prevention.

## Úvod

Diabetes 1. typu (DM1) patří mezi nejčastější chronická onemocnění dětského věku. Jeho incidence u nás v posledních 30 letech stoupá každoročně o necelých 5%, od roku 1989 tak vzrostla více než čtyřnásobně (1). V posledních letech je v České republice diagnostikováno přibližně 450 dětí ročně, přičemž u téměř třetiny z nich je v čase diagnózy přítomna diabetická ketoacidóza (DKA), život ohrožující stav vyžadující urgentní hospitalizaci na jednotce intenzivní péče (2). V případech těžké DKA se jedná o závažný rozvrát vnitřního prostředí, který může mít celoživotní následky na kognitivní a neurologické funkce dítěte (3, 4).

Přes současné pokročilé možnosti monitorace a léčby je DM1 stále spojen s vysoko-

morbiditou a má značný vliv na kvalitu života pacientů a jejich rodin (5, 6). V rámci pilotního screeningového projektu Betty, který v tomto článku představujeme, mají rodiče českých dětí od listopadu minulého roku možnost odhalit DM1 včas a předejít tak akutním i dlouhodobým komplikacím. Screening je založen na vyšetření přítomnosti ostrůvkových autoprotilátek, které se v krvi pacientů s DM1 nachází od samého začátku autoimunitního procesu zaměřeného proti beta buňkám pankreatu.

## Stadia diabetu 1. typu

Diabetes 1. typu vzniká na podkladě destrukce pankreatických beta buněk autoimunitním procesem, který postupně způsobuje snížení jejich kapacity a absolutní nedo-

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

Projekt Betty probíhá s podporou EU grantu HORIZON-JU-IHI-2022-03-01 a pod záštitou České pediatrické a České diabetologické společnosti ČLS JEP.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(2):71-74

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.014>

Článek přijat redakcí: 16. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 11. 3. 2024

prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.

[zdenek.sumnik@fnmotol.cz](mailto:zdenek.sumnik@fnmotol.cz)

statek inzulínu. Podle mezinárodní klasifikace rozlišujeme tři na sebe navazující stadia DM1 (Obr. 1, Tabulka 1), v jejichž průběhu dochází k postupnému úbytku funkčních beta buněk (7, 8, 9). Stadia 1 a 2 představují takzvané časné či preklinické fáze DM1.

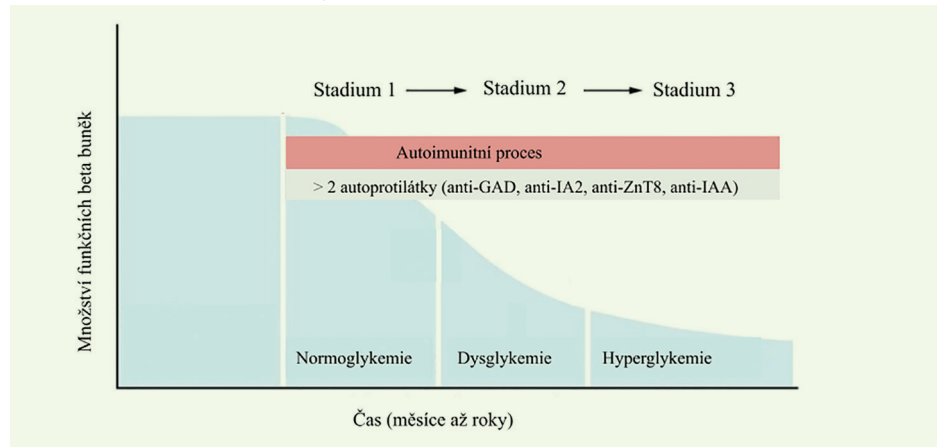
**Stadium 1** je charakterizováno přítomností dvou nebo více specifických ostrůvkových autoprotilátek. Konkrétně se jedná o protilátky proti glutamátdekarboxyláze (anti-GAD), protilátky proti ostrůvkovému antigenu 2 (anti-IA2), protilátky proti inzulínu (anti-IAA) a protilátky proti zinkovému transportéru typu 8 (anti-ZnT8). Ve stadiu 1 je produkce inzulínu dostatečná k udržení normální glykemie. Ve **stadiu 2** se již glykemie začíná postupně zvyšovat, biochemicky této fázi odpovídá tzv. porucha glukózové tolerance či zvýšená lačná glykemie (5,6–6,9 mmol/l). Glykovaný hemoglobin stoupá nad 39 mmol/mol, je však nižší než 48 mmol/mol. Dítě je asymptomatické. Typické osmotické příznaky DM1 (polyurie, polydypsie, úbytek hmotnosti) se objevují až ve **stadiu 3**, tedy ve fázi manifestní hyperglykemie, kdy je dnes diagnostikována většina dětí s DM1. Stadia DM1 ilustruje Tabulka 1.

Výskyt autoprotilátek tedy o měsíce až roky předchází klinickou manifestací onemocnění. Dnes víme, že se serokonverzí (objevení autoprotilátek) nejčastěji dochází již v batolecím věku (10, 11). Samotná přítomnost autoprotilátek beta buňky nepoškozuje (primárními efektorovými buňkami jsou u DM1 autoreaktivní T lymfocyty), představují však důležitý diagnostický marker.

V případě positivity dvou a více ostrůvkových autoprotilátek je progresse do klinického diabetu 1. typu téměř jistá (Obr. 2), přibližně 95 % za 20 let (12, 13). Ke stanovení diagnózy preklinických fází DM1 proto stačí průkaz jejich přítomnosti.

Rychlost destrukce beta buněk, a tedy rychlost vývoje onemocnění směrem ke klinickému diabetu, je ovlivněna řadou faktorů. Velmi důležitou roli hraje věk dítěte, přičemž rychlejší rozvoj klinického diabetu lze předpokládat při serokonverzi v nízkém věku (11). Záleží také na typu autoprotilátek, vyšší riziko progresse je spojeno s přítomností autoprotilátky anti-IA2 (14, 15). Pravděpodobnost progresse do fáze klinického diabetu v průběhu 5 let je 44 % u dětí ve stadiu 1 a 75 % u dětí ve stadiu 2 (13). Při

**Obr. 1.** Stadia rozvoje diabetu 1. typu – aktuální klasifikace (dle 7, 8)



pozitivě pouze jedné autoprotilátky je riziko rozvoje klinického diabetu výrazně nižší, udává se přibližně 15 % v následujících 10 letech (11). Pozitivita jedné autoprotilátky může též být přechodná a spontánně vymizet (16).

### Screening preklinických stadií DM1 a jeho výhody

Jelikož přítomnost dvou a více specifických autoprotilátek téměř s jistotou předpovídá budoucí rozvoj klinického DM1, jedná se o vysoce specifický marker preklinických stadií onemocnění. Toto vyšetření lze provádět s velmi vysokou přesností z kapilární krve (17), což přibližuje screening klinickému využití u dětí. Odhalení časných stadií diabetu vyšetřením autoprotilátek může přinést dětem v preklinických fázích řadu výhod:

1. Účinnou prevencí diabetické ketoacidózy.
2. Personalizované sledování a adekvátní načasování zahájení inzulínoterapie.

3. Dlouhodobě lepší kompenzaci diabetu a prevenci rozvoje pozdních komplikací diabetu.
4. Možnost zapojení do intervenčních studií zaměřených na zpomalení progresse DM1.
5. Čas se na onemocnění a život s ním připravit.

Staging, tedy rozlišení, o kterou fázi onemocnění se jedná, stejně jako dlouhodobé sledování dětí s pozitivitou dvou autoprotilátek, patří do rukou dětského diabetologa, ideálně v Centru vysoce specializované péče pro léčbu dětského diabetu (18).

Díky pravidelnému sledování a načasování zahájení inzulínoterapie představuje screening DM1 účinnou prevencí diabetické ketoacidózy (19). V současné době je DKA v zemích střední Evropy přítomna přibližně u třetiny dětí s nově diagnostikovaným DM1 (Tabulka 2) (2). Mezi dětmi s diabetem, které prošly německým pilotním screeningovým

**Tab. 1.** Biochemické a klinické charakteristiky stadií diabetu 1. typu (dle 7, 8)

	Stadium 1 (normoglykemie)	Stadium 2 (dysglykemie)	Stadium 3 (hyperglykemie)
Glykemie nalačno	< 5,6 mmol/l	5,6–6,9 mmol/l	≥ 7,0 mmol/l
HbA1c	< 39 mmol/mol	39–47 mmol/mol	≥ 48 mmol/mol
OGTT* (glykemie ve 120. minutě)	< 7,8 mmol/l	7,8–11,0 mmol/l	≥ 11,1 mmol/l
Příznaky	ne	ne	ano

\*orální glukózový toleranční test

**Tab. 2.** Porovnání frekvence diabetické ketoacidózy při diagnóze DM1 mezi Českou republikou a Německem mezi lety 2006–2021 (dle 2, 28). Děti zařazené do screeningového programu Fr1da měly řádově nižší riziko rozvoje této závažné akutní komplikace

	Výskyt diabetické ketoacidózy při diagnóze DM1			
	2006–2019	2015–2022	2020	2021
Česká republika	23,2 %		29,9 %	33,3 %
Německo	20,3 %		33,5 %	34,3 %
Screeningový program Fr1da		2,5 %		

programem zvaným Fr1da, byla DKA přítomna pouze v 2,5 % (Tabulka 2) (19). Absence DKA při manifestaci a detekce DM1 skrze populační screening jsou spojeny s lepší dlouhodobou kompenzací onemocnění (20, 21). Prevence DKA prostřednictvím odhalení preklinických stadií DM1 screeningem je tak důležitým směrem současné pediatrie.

## Screening diabetu 1. typu v Evropě a ve světě

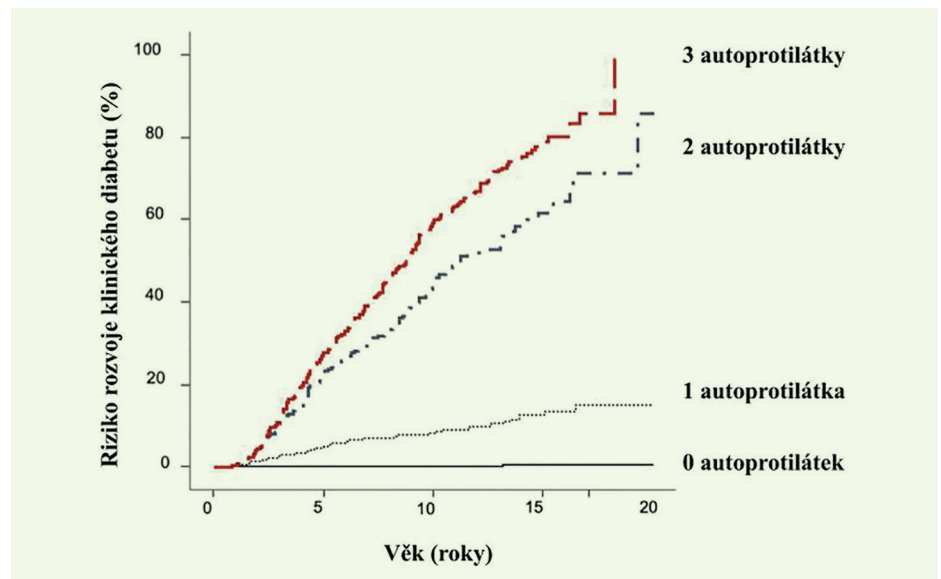
Největší zkušenosti se screeningem DM1 mají v Bavorsku, kde program zvaný Fr1da probíhá již od roku 2015 (22). Od té doby bylo otestováno téměř 200 000 dětí a odhaleno více než 500 dětí s preklinickým DM1 (Ziegler AG. EDENT1FI Kick-off meeting, Mnichov, 20. 11. 2023). Projekt byl v následujících letech rozšířen i do dalších spolkových zemí. Screening je v SRN založen na testování v ordinacích praktických lékařů pro děti a dorost, konkrétně v Bavorsku jsou do screeningového programu zapojeny více než dvě třetiny pediatriů.

Novinkou je zahájení národního screeningového programu v Itálii. Dne 13. září 2023 byl italským parlamentem jednohlasně schválen zákon o populačním screeningu diabetu 1. typu a celiakie u dětí. Od letošního roku je tak vyšetření ostrůvkových autoprotilátek dostupné všem dětem ve věku od jednoho do sedmnácti let. Tomuto kroku předcházela pilotní projekt UNISCREEN, který screening DM1 v rámci větší sady vyšetření nabízel výhradně obyvatelům obce Cantalupo na předměstí Milána a byl spojen s obrovskou podporou italské veřejnosti (23).

Mezi další evropské země, ve kterých probíhají pilotní projekty screeningu DM1 v některých regionech patří Finsko, Švédsko a Velká Británie (24, 25). Rozsáhlé screeningové programy probíhají také v USA (projekt ASK) a v Austrálii (T1D National screening pilot).

Na základě uvedených úspěšných lokálních projektů byla s podporou grantu EU Horizon a evropských a amerických nadací v roce 2023 spuštěna evropská iniciativa EDENT1FI, jejímž cílem je rozšíření populačního screeningu DM1 (Obr. 3). V následujících pěti letech tak pod touto iniciativou dojde ke spuštění screeningových programů ve

**Obr. 2.** Riziko progresu do klinického diabetu podle počtu pozitivních autoprotilátek. V případě přítomnosti dvou či více autoprotilátek je vývoj do manifestního diabetu prakticky jistý (upraveno dle (11))



**Obr. 3.** Logo evropské iniciativy EDENT1FI ([www.edent1fi.eu](http://www.edent1fi.eu))



EDENT1FI (European action for the Diagnosis of Early Non-clinical Type 1 diabetes For disease Interception) is a global collaboration among academia, industry, and charities, working to combat Type 1 Diabetes (T1D) at its pre-clinical stage. With funding from the Innovative Health Initiative (IHI), this 5-year (Nov 1st 2023 – Oct 31st 2028) Horizon Europe project aims to pioneer innovative approaches to T1D diagnosis and care, with a focus on early detection and prevention.

vybraných zemích Evropy včetně České republiky. Dětem, u kterých screening odhalí preklinický DM1, bude následně na míru dle individuálního rizika progresu doporučeno pravidelné sledování v diabetologických centrech. V rámci EDENT1FI také vzniká jednotný evropský registr pacientů v časných fázích DM1, který usnadní přípravu intervenčních studií zaměřených na zpomalení progresu onemocnění a umožní tak zapojení pacientů ze všech zúčastněných zemí.

## Screening diabetu 1. typu v ČR – Projekt Betty

V rámci evropské iniciativy EDENT1FI a pod záštitou České pediatrické a České diabetologické společnosti ČLS JEP vznikl koncem minulého roku český screeningový projekt **betty – Bez diabetu 1. typu** (Obr. 4). Tento program nabízí vyšetření ostrůvkových autoprotilátek dětem ve věku od 2 do 18 let bez ohledu na přítomnost diabetu

v rodině. Vyšetření spočívá v testování přítomnosti autoprotilátek specifických pro DM1 z malého vzorku kapilární nebo žilní krve. Pro tento odběr není třeba žádná speciální příprava a lze jej připojit k jakémukoliv jinému krevnímu odběru. Cílem projektu je

**Obr. 4.** Informační leták českého screeningového projektu „Betty – Bez diabetu 1. typu“ ([www.projektbetty.cz](http://www.projektbetty.cz))



umožnit dětem z celé České republiky časnou diagnostiku DM1, eliminaci rozvoje DKA, adekvátní sledování a výhledově i účinnou prevenci. Klíčová pro úspěch projektu bude spolupráce s ordinacemi praktických lékařů pro děti a dorost, kde bude jednorázový kapilární odběr převážně probíhat. V případě zájmu o spolupráci na tomto programu nebo s dalšími dotazy lze kontaktovat koordinátory projektu Betty na emailové adrese betty@fnmotol.cz nebo na webu [www.projektbetty.cz](http://www.projektbetty.cz). Projekt je koordinován z Diabetologického centra Pediatrické kliniky 2. LF UK a FN v Motole.

## Prevence diabetu 1. typu se stává realitou

V posledních letech došlo k několika zásadním objevům, které pacientům v preklinických stádiích významně přiblížily efektivní prevenci diabetu. První lék schopný ovlivnit rychlost diabetogenního procesu byl v listopadu 2022 schválen americkou lékovou agenturou FDA. Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku zaměřenou proti CD3 lymfocytům nazvanou teplizumab, která dokáže u pacientů v preklinickém stadiu DM1 oddálit zahájení inzulínoterapie v průměru o dva roky (27). Zpomalení diabetogenního

procesu má největší smysl právě v preklinických stádiích DM1, pro jejichž odhalení je populační screening nezbytným předpokladem.

## Závěr

Zavedení populačního screeningu diabetu 1. typu v dětském věku má velký potenciál ke snížení pororce dětí přicházejících v diabetické ketoacidóze, zlepšení dlouhodobé kontroly diabetu a výhledově i oddálení klinické diagnózy a zahájení účinné prevence. Pilotní projekt Betty je určen všem dětem z ČR, jejich zapojení do projektu je bezplatné a nevede k navýšení nákladů pro ordinaci PLDD.

## LITERATURA

- Cinek O, Slavenko M, Pomahačová R, et al. Type 1 diabetes incidence increased during the COVID-19 pandemic years 2020-2021 in Czechia: Results from a large population-based pediatric register. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):956-960. doi:10.1111/pedi.13405.
- Birkebaek NH, Kamrath C, Grimsman JM, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on long-term trends in the prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes: an international multicentre study based on data from 13 national diabetes registries. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(11):786-794. doi:10.1016/S2213-8587(22)00246-7.
- Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1554-1562. doi:10.2337/dc13-1904.
- Cacciatore M, Grasso EA, Tripodi R, Chiarelli F. Impact of glucose metabolism on the developing brain. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1047545. Published 2022 Dec 23. doi:10.3389/fendo.2022.1047545.
- Laffel LM, Connell A, Vangsnens L, Goebel-Fabbri A, Mansfield A, Anderson BJ. General quality of life in youth with type 1 diabetes: relationship to patient management and diabetes-specific family conflict. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3067-3073. doi:10.2337/diacare.26.11.3067.
- McGill DE, Volkening LK, Pober DM, Muir AB, Young-Hyman DL, Laffel LM. Depressive Symptoms at Critical Times in Youth With Type 1 Diabetes: Following Type 1 Diabetes Diagnosis and Insulin Pump Initiation. *J Adolesc Health*. 2018;62(2):219-225. doi:10.1016/j.jadohealth.2017.09.017.
- Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1175-1187. doi:10.1111/pedi.13410.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-S38. doi:10.2337/dc22-S002.
- Šumník Z, Prázný M, Pelikánová T, et al., Doporučený postup péče o diabetes 1. typu České diabetologické společnosti ČLS JEP. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*. 2022;25(2):47-56.
- Ziegler AG, Bonifacio E; BABYDIAB-BABYDIET Study Group.

- Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(7):1937-1943. doi:10.1007/s00125-012-2472-x.
- Bonifacio E, Weiß A, Winkler C, et al. An Age-Related Exponential Decline in the Risk of Multiple Islet Autoantibody Seroconversion During Childhood. *Diabetes Care*. Published online February 24, 2021. doi:10.2337/dc20-2122.
- Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013;309(23):2473-2479. doi:10.1001/jama.2013.6285.
- Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964-1974. doi:10.2337/dc15-1419.
- Weiss A, Zapardiel-Gonzalo J, Voss F, et al. Progression likelihood score identifies substages of presymptomatic type 1 diabetes in childhood public health screening [published correction appears in *Diabetologia*. 2022 Oct 4;]. *Diabetologia*. 2022;65(12):2121-2131. doi:10.1007/s00125-022-05780-9.
- De Grijse J, Asanghanwa M, Nouthe B, et al. Predictive power of screening for antibodies against insulinoma-associated protein 2 beta (IA-2beta) and zinc transporter-8 to select first-degree relatives of type 1 diabetic patients with risk of rapid progression to clinical onset of the disease: implications for prevention trials. *Diabetologia*. 2010;53(3):517-524. doi:10.1007/s00125-009-1618-y.
- Vehik K, Lynch KF, Schatz DA, et al. Reversion of  $\beta$ -Cell Autoimmunity Changes Risk of Type 1 Diabetes: TEDDY Study. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1535-1542. doi:10.2337/dc16-0181.
- Raab J, Haupt F, Scholz M, et al. Capillary blood islet autoantibody screening for identifying pre-type 1 diabetes in the general population: design and initial results of the Fr1da study. *BMJ Open*. 2016;6(5):e011144. Published 2016 May 18. doi:10.1136/bmjopen-2016-011144.
- Centra vysoce specializované péče pro léčbu dětského diabetu. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. [Internet]. 2023 Feb 6. [cited 2024 Jan 21]. Available from: <https://www.mzcr.cz/centra-vysoce-specializovane-pecce-pro-lecbu-detskeho-diabetu/>
- Hummel S, Carl J, Friedl N, et al. Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia*. 2023;66(9):1633-1642. doi:10.1007/s00125-023-05953-0.
- Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes Predicts Poor Long-term Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1249-1255. doi:10.2337/dc17-0558.
- Lundgren M, Jonsdottir B, Elding Larsson H; DiPiS study group. Effect of screening for type 1 diabetes on early metabolic control: the DiPiS study. *Diabetologia*. 2019;62(1):53-57. doi:10.1007/s00125-018-4706-z.
- Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, et al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA*. 2020;323(4):339-351. doi:10.1001/jama.2019.21565.
- Bosi E. Universal Capillary Screening for Chronic Autoimmune, Metabolic and Cardiovascular Diseases: Feasibility and Acceptability Pilot Study. (UNISCREEN). In: [ctv.veeva.com](https://ctv.veeva.com) [Internet]. 2023 May 30. [cited 2024 Jan 21]. Available from: <https://ctv.veeva.com/study/universal-capillary-screening-for-chronic-autoimmune-metabolic-and-cardiovascular-diseases-feasibi>.
- Quinn LM, Shukla D, Greenfield SM, et al. Early Surveillance for Autoimmune diabetes: protocol for a qualitative study of general population and stakeholder perspectives on screening for type 1 diabetes in the UK (ELSA 1). *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(2):e002750. doi:10.1136/bmj-drc-2021-002750.
- Sims EK, Besser REJ, Dayan C, et al. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes*. 2022;71(4):610-623. doi:10.2337/dbi20-0054.
- Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes [published correction appears in *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):586]. *N Engl J Med*. 2019;381(7):603-613. doi:10.1056/NEJMoa1902226.
- Powers AC. Type 1 diabetes mellitus: much progress, many opportunities. *J Clin Invest*. 2021;131(8):e142242. doi:10.1172/JCI142242.
- Hummel S, Carl J, Friedl N, et al. Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia*. 2023;66(9):1633-1642. doi:10.1007/s00125-023-05953-0.

# Možnosti imunoterapie diabetu 1. typu u dětí a dospívajících

doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D., MUDr. Barbora Berka, MUDr. Vít Neuman, Ph.D.,  
prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.

Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Diabetes 1. typu je autoimunní onemocnění, při kterém dochází k postupné destrukci beta buněk vedoucí k rozvoji diabetu. Imunoterapie si klade za cíl zastavit proces destrukce a předejít nebo modifikovat rychlost vzniku diabetu. V rámci klinických studií byl testován efekt nejrůznějších látek na zastavení autoimunního procesu. Léčbu lze rozdělit na antigenní, biologickou a podpůrnou. V antigenní léčbě se testuje např. látka GAD-Alum, prezentující autoantigen GAD nebo orálně podávaný inzulin. Biologická léčba zahrnuje látky ovlivňující regulační T lymfocyty, zmírňující autoimunní zánět a snižující počet a fenotyp autoagresivních buněk. Nejnadějnějším z nich je teplizumab, který vede ke změně poměru CD4+ a CD8+ T lymfocytů a přeměnění T lymfocytů od autoagresivních k regulačním. Mezi další látky s potenciálním efektem patří abatacept, alefacept, golimumab, rituximab nebo nízkodávkovaný antithymocytární globulin. Verapamil má potenciál být podpůrným lékem k ochraně beta buněk. Díky výsledkům imunomodulačních studií se objevuje nadějná léčba osob v riziku rozvoje diabetu 1. typu, která může významně oddálit a možná i úplně zastavit autoimunní proces. Spolu s populačním skríníngem preklinických fází diabetu má potenciál zásadně změnit diabetologii.

**Klíčová slova:** diabetes 1. typu, imunoterapie, prevence.

## Immunotherapy options for type 1 diabetes in children and adolescents

Type 1 diabetes is an autoimmune disease leading to the gradual destruction of beta cells and subsequent development of diabetes. Immunotherapy aims to stop the process of destruction and prevent or modify the rate of diabetes. Clinical trials have tested the effect of various agents to stop the autoimmune process. Treatment can be divided into antigenic, biological and supportive. In antigenic treatment, for example, the GAD-Alum, presenting the GAD autoantigen, or orally administered insulin are being tested. Biologic therapy includes agents that affect regulatory T lymphocytes, reduce autoimmune inflammation, and reduce the number and phenotype of autoaggressive cells. The most promising of these is teplizumab, which results in a change in the ratio of CD4+ to CD8+ T cells and a switch from autoaggressive to regulatory T cells. Other agents with potential effect include abatacept, alefacept, golimumab, rituximab or low-dose antithymocyte globulin. Verapamil has the potential to be a supportive drug to protect beta cells. Thanks to the results of immunomodulatory studies, a promising treatment for people at risk of developing type 1 diabetes is emerging that may significantly delay and perhaps even completely stop the autoimmune process. Together with population screening for preclinical stages of diabetes, it has the potential to fundamentally change pediatric diabetes care.

**Key words:** type 1 diabetes, immunotherapy, prevention.

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

Projekt Prevence diabetu 1. typu probíhá s podporou EU grantu HORIZON-JU-IHI-2022-03-01 a Institucionální podpory výzkumné organizace FNM 000064203.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(2):75-78

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.015>

Článek přijat redakcí: 17. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 11. 3. 2024

doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D.

stepanka.pruhova@fnmotol.cz

## Úvod

Diabetes 1. typu (DM1) je autoimunní onemocnění, při kterém dochází k postupné destrukci beta buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu. Úbytek beta buněk vede k nedostatečné tvorbě inzulínu následované hyperglykemií a rozvojem diabetu. Předpokládá se, že diabetes se projeví v okamžiku, kdy je autoimunní destrukcí zničena jen část z Langerhansových ostrůvků. Odhaduje se, že je potřeba minimálně 50% ostrůvků, které stačí k udržení glykemie. Nicméně množství závisí na věku, váze i celkovém nastavení metabolismu pacienta a je tudíž velmi individuální. Vedle ostrůvků, které jsou imunitou již zničeny, jsou v danou chvíli další částečně napadené a současně některé úplně nedotčené. Pokud by se podařilo zastavit autoimunní zánět, mohly by být všechny zbývající ostrůvky zachráněny. To by potenciálně vedlo k remisi diabetu. V ideálním případě by kompletní remise umožnila zachování dostatečné tvorby vlastního inzulínu k prevenci hyperglykemie (1).

Existují dobré příklady nemocí, kde se používá biologická léčba k udržení autoimunního procesu pod kontrolou. Patří sem především revmatická onemocnění nebo chronické střevní záněty. Zvláště u revmatických onemocnění se s imunosupresivní léčbou začalo již před mnoha lety. Možnost zastavit autoimunní proces a díky tomu zmírnit bolest, zabránit kloubní destrukci a zachovat pacientovu hybnost je jasným důvodem, proč léčbu zahájit i s rizikem řady nežádoucích účinků a často nutností léčbu kombinovat a léčit dlouhodobě.

V případě diabetu 1. typu se začalo před zhruba 20 lety zkoušet, co by mohlo destrukci Langerhansových ostrůvků a úbytek funkčních beta buněk ovlivnit. V rozsáhlé mezinárodní studii TRIGR se výzkumníci pokusili preventovat vznik DM1 u jedinců s rizikem vzniku diabetu na základě kombinace alel HLA již od narození tím, že podávali dětem, které nemohly být kojeny, místo běžné kojenecké formule s bovinním proteinem naštěpený hydrolyzát. Bohužel se ukázalo, že intervence nepřinesla žádný rozdíl mezi dětmi, které kravské mléko pily, a dětmi, které ne (2). Studie patří do kategorie primární prevence, jejímž cílem je zcela vzniku autoimunního procesu

zabránit. To se zatím bohužel nedaří žádným způsobem docílit.

Na řadu proto přicházejí možnosti sekundární a terciární prevence, tj. zastavení procesu destrukce Langerhansových ostrůvků v okamžiku preklinických fází (3), kdy jsou přítomny autoprotilátky jako markery tohoto procesu (fáze 1 a 2) anebo až v okamžiku, kdy se již diabetes klinicky projevil (fáze 3).

## Jak se měří úspěch imunoterapie diabetu 1. typu

Cílem těchto snah je zcela zastavit autoimunní proces a zvrátit úbytek beta buněk, ideálně směrem k jejich regeneraci. V tom případě by prokazatelným efektem bylo, že se diabetes vůbec neprojeví. Nezbytnou podmínkou je ale časný záchyt dětí a dospívajících v riziku rozvoje DM1. V kterékoli fázi diabetu, tedy i po jeho klinické manifestaci, je možné testovat vlastní tvorbu inzulínu pomocí měření C-peptidu. C-peptid je část molekuly proinzulínu, která se odštěpí při sekreci inzulínu, není součástí žádného roztoku inzulínu používaného k léčbě diabetu a jeho měření tedy vyjadřuje skutečnou vlastní tvorbu inzulínu v těle. Hladina C-peptidu reaguje na vývoj glykemie v průběhu dne, proto se testuje nejen C-peptid nalačno, ale především po zátěži standardním množstvím sacharidů v definovaném jídle. Nejčastěji se používá tzv. MMTT (mixed meal tolerance test, zátěžový test smíšenou stravou). Při něm se měří glykemie a C-peptid nalačno a opakovaně po vypití přesně definovaného množství tekuté výživy (4).

Efekt různých forem imunoterapie se nejdříve testuje právě u pacientů, u kterých již došlo ke klinické manifestaci DM1, tedy ve fázi 3. Za úspěch takové léčby se považuje i částečná remise diabetu, kdy si člověk musí aplikovat méně inzulínu v nižším počtu dávek. Efektivita léčby se ve studiích prokazuje vyšší zachovaného C-peptidu a délkou od diagnózy DM1, kdy zůstává pacient tzv. C-peptid pozitivní. Dalším dobrým parametrem je posouzení vztahu tvorby C-peptidu a hladiny glykovaného hemoglobinu nebo celkové denní potřeby inzulínu k zachování dobré kompenzace diabetu.

Do současné doby lze najít celou řadu klinických studií, které testovaly efekt nej-

různějších látek na zastavení autoimunní destrukce Langerhansových ostrůvků. Obecně lze léčbu rozdělit na antigenní, biologickou a podpůrnou.

## Antigenní léčba

Antigenní léčba vychází ze stejného principu jako desenzibilizační léčba u alergií, tj. že podání autoantigenů může navodit imunitoleranci a zastavit autoimunní proces. Příkladem je látka GAD-Alum, prezentující autoantigen GAD (dekarboxyláza kyseliny glutamové (GAD) 65 v molekule s aluminem (aluminem hydroxidem)). Ve studiích Diagnode a Diagnode-2, které probíhaly za účasti pacientů z České republiky, byla do tříselné lymfatické uzliny pod ultrazvukovou kontrolou aplikována látka GAD-Alum. Efekt aplikace na udržení tvorby C-peptidu je ale po 12 měsících léčby zjištěl pouze u vybraných osob s pozitivitou autoprotilátek anti GAD65 a specifickou kombinací HLA alel (DR3-DQ2). U těchto pacientů by opakovaná aplikace mohla přispět k prezervaci beta buněk na delší dobu (5, 6). Výhodou je minimum nežádoucích účinků a dobrá tolerance. V současné době probíhá konfirmační studie Diagnode-3, do které je možné děti s nově zjištěným diabetem zařadit mimo jiné v dětském Diabetologickém centru Pediatrické kliniky FN v Motole ([www.diagnode-3.com/cz](http://www.diagnode-3.com/cz)).

V rámci některých dalších studií byl testován inzulín jako antigen, který má navodit imunitoleranci. Malá dávka inzulínu se podává orálně a nemá vliv na glykemie. Výsledky těchto studií jsou spíše skeptické. Nicméně jistého efektu bylo navozeno u osob s protilátkami proti inzulínu a určitým polymorfismem v inzulínovém genu. V současné době běží ještě studie testující ideální dávku orálně podávaného inzulínu u dětí ve fázi 1, tj. ve stadiu positivity autoprotilátek proti inzulínu s normální tolerancí glukózy (7).

## Imunomodulační léčba v sekundární a terciární prevenci

Vzhledem k autoimunní etiologii diabetu 1. typu je použití imunomodulační léčby logické, má však na rozdíl od antigenní léčby již celou řadu nežádoucích účinků. Imunoterapie zahrnuje léčbu ovlivňující regulační T lymfocyty, zmírňující autoimunní zánět a snižující

počet autoagresivních buněk. Do současné doby probíhala řada studií testujících látky s imunomodulačním potenciálem s různými výsledky. V tabulce 1 (8) jsou uvedeny látky a studie, které přinesly prokazatelný efekt na tvorbu C-peptidu a patří tak mezi nejnadějnější.

## Teplizumab

Teplizumab je humanizovaná anti-CD3+ monoklonální protilátka (hOKT3γ1(Ala-Ala)), o které byla publikována data o zastavení progresu diabetu poprvé v roce 2005 (9). CD3 je proteinový komplex, který je součástí TCR (T-cell receptor) aktivující CD8+ (cytotoxické) i CD4+ (regulační) T lymfocyty. Již v první studii, při které byl teplizumab podáván pacientům s nově zjištěným DM1, bylo prokázáno zachování tvorby C-peptidu po dobu jednoho roku od aplikace. To bylo spojeno s nižším HbA1c, tedy lepší kompenzací diabetu, i po další měsíce. Výsledek byl potvrzen studiem publikovanými v roce 2013 a především v roce 2023, v obou případech s účastí některých českých pediatrických center (10, 11). Nejnovější multicentrická studie zahrnovala 217 pacientů na léčbě teplizumabem a 111 na placebo. V intervenční skupině zůstala vyšší tvorba C-peptidu při nižším HbA1c a nižší potřeba inzulínu než ve skupině, která dostala placebo. I když to neznamená vyléčení diabetu a úplné zastavení autoimunity, je to první krok dokazující, že zpomalení nebo oddálení procesu je možné. Aplikace teplizumabu vede v prvních dnech k celkovému snížení počtu T lymfocytů následované návratem počtu lymfocytů do normy ke konci cyklu. Mezi nežádoucí účinky léčby patří bolesti hlavy, horečka, zvracení, vyrážka a v ojedinělých případech tzv. cytokin-releasing syndrom. Ten představuje kombinaci všech zmíněných stavů spojených s poklesem tlaku a celkově zhoršením stavu. Nicméně nežádoucí účinky nebyly příliš časté a většina studijních subjektů snášela léčbu dobře. I přes snížení počtu T lymfocytů aplikace nevedla k výraznějším infekčním komplikacím, a to dokonce i přes to, že probíhala v době vrcholící pandemie covidu-19 (11).

Protilátka má potenciál u těch, co na ni dobře odpovídají, změnit poměr CD4+ a CD8+ T lymfocytů a změnit nastavení T lymfocytů od autoagresivních k regu-

**Tab. 1.** Úspěšné studie modifikující průběh autoimunní destrukce Langerhansových ostrůvků po klinické manifestaci diabetu (adaptováno podle Greenbaum 2021)

Rok	Účinná látka	Mechanismus účinku	Způsob podání	Studijní populace	Zdroj
2009	Teplizumab	Modulace T lymfocytů	2 × 12 dní infuzí	83 osob s T1D, věk 8–30 let	(10)
2023	Teplizumab	Modulace T lymfocytů	2 × 12 dní infuzí	318 osob Ab+, věk 8–20 let	(11)
2009	Rituximab	Deplece B lymfocytů	i. v. 1 × týdně, 4 týdny	87 osob s T1D, věk 8–40 let	(16)
2011	Abatacept	Kostimulační blokáda	Měsíčně i. v.	112 osob s T1D, věk 6–45 let	(14)
2013	Alefacept	Cílové CD2 paměťové buňky	i. m. 1 × týdně, 2 × 12 týdnů	49 osob s T1D, věk 12–35 let	(15)
2018	Nízkodávkovaný antithymocytární globulin	Deplece T lymfocytů	2 dny i. v. infuzí	89 osob s T1D, věk 12–45 let	(17)
2020	Anti-IL-21 (+/-Liraglutide)	Blokáda cytokinu ± GLP1 agonisté	i. v. á 6 týdnů, GLP1 s. c. denně	299 osob s T1D, věk < 20 let	(20)
2020	Golimimumab	Blokáda cytokinů (anti TNFα)	s. c. á 2 týdny	84 osob s T1D, věk 6–21 let	(22)

lačním (12). Tohoto efektu se snaží využít indikace k použití teplizumabu ve fázi 2, tj. v preklinické fázi, ve které se diabetes ještě plně neprojevil, ale již jsou zjištěné autoprotilátky a začíná se objevovat dysglykemie. I když je změřitelná, budoucí pacienti ještě netuší, že se u nich DM1 začíná rozvíjet. Použití teplizumabu dokázalo oddálit začátek diabetu a zlepšit hladiny C-peptidu u osob ve fázi 2 v průměru o 32,5 měsíce (12, 13). Výsledky studií byly základem žádosti lékovým agenturám FDA (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv, U.S. Food and Drug Administration) a EMA (Evropská agentura pro léčivé přípravky, European Medicines Agency) na schválení užití léku teplizumab (firemní název TzielD®) ve fázi 2 diabetu. Na základě těchto dat se 17. listopadu 2022 stal teplizumab v historii první látkou s povolením agenturou FDA pro použití na oddálení klinické manifestace DM1 na území USA. Je určena pro děti starší 8 let a dospělé. Na schválení agenturou EMA se zatím čeká.

## Další imunoterapie s potenciálním efektem

CTLA-4 imunoglobulin abatacept má potenciál modulovat kostimulaci a aktivaci lymfocytů. Jeho infuze měly časný efekt na stabilizaci C-peptidu u pacientů s nově zjištěným DM1, ale neměly signifikantní efekt na zpomalení progresu z fáze 1 do fáze 2 nebo 3 u rizikových osob (14). Fúzní protein alefacept cílí na CD2 mediovanou kostimulaci a depleci T lymfocytů sice nepřinesl významný

efekt na zachování C-peptidu rok po začátku diabetu, ale vedl k prodloužení remise až na 24 měsíců (15). Anti-CD20 monoklonální protilátka rituximab cílí na B lymfocyty vedla k lepšímu zachování C-peptidu 12 měsíců po aplikaci, ale neměla dlouhodobý účinek (16). Ve studiích je také testován antithymocytární globulin v různém dávkování s i bez aplikace faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (GCSF). Nejlepšího efektu bylo dosaženo při použití nízkých dávek vedoucích k přechodné depleci T lymfocytů (17).

## Podpůrná léčba s vlivem na zachování C-peptidu

V některých studiích se můžeme setkat s látkami, které sice neovlivňují imunitní systém, ale mohou pozitivně působit přímo na beta buňky. Předpokládá se, že budou využity v kombinaci s imunomodulačními látkami. Např. tradiční antihypertenzivum verapamil ze skupiny kalciových blokátorů, vede ke zlepšení funkce zbývajících beta buněk a prodloužení jejich přežívání cestou inhibice transkripce proteinu TXNIP (cellular redox thioredoxin-interacting protein). Efekt byl nejprve prokázán na menší skupině dospělých pacientů s nově vzniklým diabetem a posléze potvrzen v další studii (18, 19). Také GLP-1 analog liraglutid má potenciál zlepšit fungování beta buněk. V kombinační léčbě s protilátkou anti-IL-21 došlo ke zlepšení tvorby C-peptidu, jehož hladiny rychle klesly po přerušení léčby (20). Dlouhodobý efekt léčby se zatím hledá.

## Časování léčby a strategie

Optimální načasování zahájení léčby je zásadní pro výsledný efekt. Pokud je imunoterapie zahájena po klinické manifestaci diabetu, může sice vést k delšímu zachování prokazatelné tvorby C-peptidu, ale z dlouhodobého hlediska nedokáže zbavit pacienta nutnosti aplikovat inzulín. Pokud se podaří zachytit proces před manifestací diabetu, má včasné zahájení léčby potenciál zachovat tvorbu vlastního inzulínu tak, aby jeho externí dodávka nemusela být k udržení normální glykémie nutná. K vyhledání jedinců v riziku proto nut-

ně potřebujeme populační skrínink diabetu 1. typu, jak je více uvedeno v článku B. Berky (3).

Jednoznačný léčebný režim se zatím hledá. V tuto chvíli byla schválena možnost použití léku teplizumab v monoterapii. Nicméně aktuálně již běží studie kombinující např. imunoterapii s podpůrnou léčbou nebo kombinace různých imunomodulačních léků. Zvažují se také např. postupné sekvence, tj. počáteční použití jednoho léku následované po nějaké době lékem z jiné řady (21). Samostatnou otázkou je stratifikace pacientů podle imunitních parametrů a podle toho také volba budoucího

imunomodulačního léku. Např. u pacientů s vysokou hladinou anti-GAD protilátek aplikace léku GAD-Alum a podobně.

## Závěr

Díky výsledkům imunomodulačních studií se objevuje nadějná léčba osob v riziku rozvoje DM1, která má potenciál významně oddálit a snad i úplně zastavit autoimunní proces a zabránit tak přechodu diabetu do klinické manifestace. Spolu s populačním skríninkem preklinických fází DM1 má léčba potenciál úplně změnit diabetologii.

## LITERATURA

1. Simmons K, Sims E. Screening and Prevention of Type 1 Diabetes: Where Are We? JCEM. 2023;(108):3067-3079.
2. Writing Group for the TRIGR Study Group, M. Knip, H Akerblom, et al. Effect of Hydrolyzed Infant Formula vs Conventional Formula on Risk of Type 1 Diabetes: The TRIGR Randomized Clinical Trial. JAMA, 2018;319(1):38-48.
3. Berka B, Neuman V, Průhová Š, Šumník Z. Proč začít se screeningem preklinických stádií diabetu 1. typu právě teď? Pediatr. praxi. 2024;25(2) v tisku.
4. Voss MG, Cuthbertson DD, Cleves MM, et al. DPT-1 and TrialNet Study Groups. Time to peak glucose and peak C-peptide during the progression to type 1 diabetes in the diabetes prevention trial and TrialNet cohorts. Diabetes Care. 2021;44(10):2329-2336.
5. Casas R, Dietrich F, Puente-Marin S, et al. Intra-lymphatic administration of GAD-alum in type 1 diabetes: long-term follow-up and effect of a late booster dose (the DIAGNODE Extension trial). Acta Diabetologica. 2022;59:687-696.
6. Nowak C, Lind M, Šumník Z. et al. Intralymphatic GAD-Alum (Diamyd®) Improves Glycemic Control in Type 1 Diabetes With HLA DR3-DQ2. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(9):2644-2651.
7. Hummel S, Pflüger M, Hummel M, et al. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet auto-immunity in children at increased risk for type 1 diabetes: the BABYDIET study. Diabetes Care. 2011;34(6):1301-1305.
8. Greenbaum CJ. A Key to T1D Prevention: Screening and Monitoring Relatives as Part of Clinical Care. Diabetes. 2021;70:1029-1037.
9. Herold K, Gitelman S, Masharani U, et al. A Single Course of Anti-CD3 Monoclonal Antibody hOKT31(Ala-Ala) Results in Improvement in C-Peptide Responses and Clinical Parameters for at Least 2 Years after Onset of Type 1 Diabetes. Diabetes. 2005; 54:1763-1769.
10. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, et al. AbATE Study Team. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. Diabetes. 2013;62:3766-3774.
11. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, et al. PROTECT Study Investigators. Teplizumab and B-Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2023;389(23):2151-2161.
12. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. N Engl J Med. 2019;381(7):603-613.
13. Sims EK, Bundy BN, Stier K, et al. Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. Sci Transl Med. 2021;13(583):eabc8980.
14. Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Type 1 Diabetes TrialNet Abatacept Study Group. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2011;378:412-419.
15. Rigby MR, DiMeglio LA, Rendell MS, et al. T1DAL Study Team. Targeting of memory T cells with alefacept in new-onset type 1 diabetes (T1DAL study): 12 month results of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1:284-294.
16. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, et al. Type 1 Diabetes TrialNet Anti-CD20 Study Group. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. N Engl J Med. 2009;361:2143-2152.
17. Haller MJ, Schatz DA, Skyler JS, et al. Type 1 Diabetes TrialNet ATG-GCSF Study Group. Low-dose anti-thymocyte globulin (ATG) preserves b-cell function and improves HbA1c in new-onset type 1 diabetes. Diabetes Care. 2018;41:1917-1925.
18. Ovalle F, Grimes T, Xu G, et al. Verapamil and beta cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes. Nat Med. 2018;24(8):1108-1112.
19. Forlenza GP, McVean J, Beck RW, et al. CLVer Study Group. Effect of verapamil on pancreatic beta cell function in newly diagnosed pediatric type 1 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA. 2023;329(12):990-999.
20. Von Herrath MG, Bain SC, Bode BW, et al. Efficacy and safety of anti-interleukin (IL)-21 in combination with liraglutide in adults recently diagnosed with type 1 diabetes. Diabetes 2020;69(Suppl. 1):278.
21. Linsley P, Greenbaum C, Nepom G. Uncovering Pathways to Personalized Therapies in Type 1 Diabetes. Diabetes. 2021;70:831-841.
22. Quattrin T, Haller MJ, Steck AK, et al. TIGER Study Investigators. Golimumab and beta-cell function in youth with new-onset type 1 diabetes. N Engl J Med. 2020;383:2007-2017.

# S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v těchto databázích:  
Scopus, Ebsco a Embase

Využíváme systém **CrossRef**. S články můžete snadno pracovat díky jednoznačnému identifikátoru **DOI**.



# Parenterální nutriční v neonatologii II – makronutrienty a energie

MUDr. Peter Korček, Ph.D.<sup>1,2,3</sup>, MUDr. Zuzana Korčeková<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav pro péči o matku a dítě, Neonatologie, Praha

<sup>2</sup>3. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

<sup>3</sup>The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), Geneva, Švýcarsko

Druhá část cyklu o parenterální nutriční v neonatologii se zaměřuje na makronutrienty a energii. Makronutrienty poskytují primární nutriční zdroj energie a můžeme je rozdělit na bílkoviny (proteiny), tuky (lipidy) a cukry (sacharidy). V parenterální nutriční se bílkoviny dodávají ve formě aminokyselin, cukry ve formě glukózy a tuky jsou podávány v podobě intravenózních lipidových emulzí. Zhodnocení aktuálního stavu novorozence a biochemický monitoring příjmu makronutrientů jsou zásadní pro optimalizaci dodávky živin a prevenci závažných komplikací.

**Klíčová slova:** parenterální nutriční, neonatologie, makronutrienty, energie.

## Parenteral nutrition in neonatology II – macronutrients and energy

The second part of the neonatal parenteral nutrition series focuses on macronutrients and energy. Macronutrients provide the primary nutritional source of energy and can be classified into proteins, fats (lipids), and sugars (carbohydrates). In neonatal parenteral nutrition, proteins are provided in the form of amino acids, sugars in the form of glucose, and fats are administered in the form of intravenous lipid emulsions. Evaluating the condition of a newborn and biochemical monitoring of macronutrient intake are essential for optimizing nutrient delivery and preventing serious complications.

**Key words:** parenteral nutrition, neonatology, macronutrients, energy.

## Úvod

Makronutrienty poskytují primární nutriční zdroj energie (*potřebné dávky většinou v g/kg/den*) a můžeme je rozdělit na bílkoviny (*proteiny*), tuky (*lipidy*) a cukry (*sacharidy*). V parenterální nutriční (PN) se bílkoviny dodávají ve formě aminokyselin, cukry ve formě glukózy a tuky jsou podávány v podobě intravenózních lipidových emulzí. V současné době jsou k dispozici infuzní roztoky typu all-in-one (*např. Baxter Numeta G13%E*), kde je možnost aktivovat lipidovou komponentu. Další možností je realizovat rozpis individuální PN v dostupných aplikacích (*např. Infantools NeoDiet*).

## Proteiny

### Charakteristika

Proteiny (bílkoviny) jsou hlavními strukturálními a funkčními komponentami všech

buněk v těle (1). V neonatologii se pro účely PN používají 10% roztoky aminokyselin (*např. 10% Primene, 10% Amiped*). Z nutričního hlediska je zásadní složení roztoků s ohledem na jednotlivé aminokyseliny (*amino acids, AA*), které můžeme rozdělit na (Tab. 1):

- Esenciální (nepostradatelné) = musí být dodány exogenně (dieta, PN)
- Semi-esenciální = možnost syntézy z jiných AA za určitých podmínek
- Non-esenciální (postradatelné) = možnost syntézy z jiných AA nebo prekurzorů

### Monitorace příjmu aminokyselin

Praktické zhodnocení adekvátního přísunu AA zahrnuje antropometrii (*hmotnost, délka, obvod hlavy*), dusíkovou bilanci (*rozdíl mezi příjmem dusíku a jeho ztrátami*) a biochemické vyšetření (*albumin, celková bílkovina, urea, acidobazická rovnováha, koncentrace aminokyselin*

### DECLARATIONS:

#### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

#### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

#### Conflict of interest and financial disclosures:

Autor se podílel na tvorbě aplikace NeoDiet (Infantools).

#### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(2):79-85

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.016>

Článek přijat redakcí: 26. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 26. 3. 2024

MUDr. Peter Korček, Ph.D.

[peter.korcek@upmd.eu](mailto:peter.korcek@upmd.eu)

v séru) (1). Korelace přívodu AA se sérovou hladinou urey je v časném postnatálním období inkonzistentní, zvláště u novorozenců s extrémně nízkou porodní hmotností (*extremely low birth weight, ELBW*). Důvodem může být ještě přetrvávající zvýšená oxidace AA a produkce močoviny, které reflektují využití bílkovin jako zdroje energie v průběhu intrauterinního vývoje (*protein turnover*). Z diferenciálně diagnostického hlediska je nutné odlišit hyperuremii na podkladě renální insuficience, nadměrného přívodu AA (viz níže) nebo dehydratace (výrazný hmotnostní úbytek) (2).

Parenterální potřeba AA je nižší než enterální, a to z několika důvodů:

- variabilita v absorpci a využití specifických AA ve střevě (*leucinum, lysinum, glutaminum*)
- konverze AA ve střevě/játrech (*např. phenylalaninum → tyrosinum*)
- produkce peptidů prostřednictvím enterálního příjmu AA (*sekreční imunoglobulin A*)

### Principy parenterálního přívodu aminokyselin u novorozenců

Časná (první den života, resp. co nejdříve po porodu u nezralých novorozenců) a dostatečná (minimální přívod 1,5 g/kg/den) suplementace AA slouží jako prevence „metabolického šoku“ při ukončení kontinuální nutrice prostřednictvím placenty (*podpora proteosyntézy a krátkodobého růstu*). Zároveň je vhodné dodržet doporučený energetický přívod 30–40 kcal k utilizaci 1 g AA (protein-energetický poměr), i když optimální poměr parenterálního přívodu cukrů a lipidů (*non-protein energy*) pro maximální utilizaci proteinů není známý (1).

V současné době se doporučuje u nezralých novorozenců **maximální** parenterální přívod AA 3,5 g/kg/den (u zralých novorozenců 3,0 g/kg/den) – viz Tab. 2 (1, 3). Nadměrný přívod AA bez dostatečného přívodu elektrolytů může u ELBW a hypotrofických novorozenců způsobit závažné iontové dysbalance s rizikem zvýšené mortality a morbidity – *refeeding syndrom* (4). V případě kriticky nemocných novorozenců (*umělá plicní ventilace, oběhová podpora, analgosedace*) se doporučuje kontrola uremie a adekvátní snížení (nezralí novorozenci) nebo až přechodné vysazení (donošení novorozenci) parenterálního přívodu AA. Důvodem je signifikantní asociace časného

Tab. 1. Rozdělení aminokyselin

ESENCIÁLNÍ	SEMI-ESENCIÁLNÍ	NON-ESENCIÁLNÍ
Histidinum	Argininum	Alaninum
Isoleucinum/Leucinum	Glycinum	Acidum asparticum
Lysinum	Prolinum	Asparaginum
Methioninum	Tyrosinum	Acidum glutamicum
Phenylalaninum	Cysteinum	Serinum
Threoninum	Glutaminum	
Tryptophanum		
Valinum		

Tab. 2. Doporučený parenterální přívod makronutrientů a energie (stabilní pacienti)

AMINOKYSELINY	Parenterální přívod (g/kg/den)		
Nedonošený novorozenec	1,5–2,5 (první den života) → 2,5–3,5 (od druhého dne života) <sup>a</sup>		
Donošený novorozenec	1,5–3,0		
Starší děti (kojenci)	1,0–2,5		
LIPIDY	Maximální přívod ILE (g/kg/den)	Minimální přívod LA <sup>b</sup> (g/kg/den)	Horní limit TAG (mmol/l)
Nedonošený novorozenec	4,0	0,25	3,0
Donošený novorozenec	4,0	0,1	3,0
Starší děti (kojenci)	3,0	0,1	4,5
GLUKÓZA	GIR Den 1 (mg/kg/min)	GIR ≥ Den 2 – Rozmezí (mg/kg/min)	GIR ≥ Den 2 – Cíl <sup>c</sup> (mg/kg/min)
Nedonošený novorozenec	4–8	4–12	8–10
Donošený novorozenec	2,5–5	2,5–12	5–10
ENERGIE	REE první 2 týdny <sup>d</sup> (kcal/kg/den)	REE v 1 měsíci života <sup>d</sup> (kcal/kg/den)	Růst <sup>e</sup> (kcal/kg/den)
Nedonošený novorozenec	45–55	→ 70	90–120
Donošený novorozenec	45–50	→ 60	75–85

<sup>a</sup>od druhého dne života je s přívodem aminokyselin nezbytný také dostatečný přívod (non-protein) energie (> 65 kcal/kg/den) a mikronutrientů

<sup>b</sup>při doporučeném minimálním přívodu LA se většinou zajistí i dostatečný přívod ALA

<sup>c</sup>postupně navyšování přívodu glukózy (dle tolerance) k cílovým hodnotám během 2–3 dnů

<sup>d</sup>REE (resting energy expenditure) odpovídá zhruba bazálnímu metabolismu (rozdíl cca 10%)

<sup>e</sup>parenterální energetický přívod na zajištění optimálního růstu

a excesivního přísunu makronutrientů v PN (především s obsahem AA) se zvýšenou morbiditou kriticky nemocných dětí (5):

- nové infekční komplikace
- prolongace umělé plicní ventilace
- renální insuficience
- prodloužená doba pobytu na odd. intenzivní péče a celková doba hospitalizace

### Lipidy

#### Charakteristika

Intravenózní lipidové emulze (*intravenous lipid emulsions, ILE*) jsou nenahraditelnou součástí PN, přičemž v neonatologii se nejčastěji používají 20% ILE (viz Tab. 3). Lipidy představují vehikulum pro administraci vitaminů rozpustných v tucích (ADEK) a jsou významným zdrojem energie (30–50% celkové nutriční energie) a esenciálních mastných kyselin (*essential fatty acids, EFA*) (6):

- Polynenasycené mastné kyseliny s krátkým řetězcem (*short chain polyunsaturated fatty acids, SC-PUFA*)
  - omega 3 (ω3) = kyselina (k.) α-linolenová (*α-linolenic acid, ALA*)
  - omega 6 (ω6) = k. linolová (*linoleic acid, LA*)
- Polynenasycené mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (*long chain polyunsaturated fatty acids, LC-PUFA*)
  - omega 3 (ω3) = k. eikosapentaenová (*eicosapentaenoic acid, EPA*)
  - omega 3 (ω3) = k. dokosaheptaenová (*docosahexaenoic acid, DHA*)
  - omega 6 (ω6) = k. arachidonová (*arachidonic acid, ARA*)

### Monitorace přívodu lipidů

Praktické zhodnocení metabolismu tuků zahrnuje biochemické vyšetření (*triacylglyceroly/triglyceridy, jaterní enzymy, celkový/konju-*

govaný bilirubin, karnitin v séru). Doporučené horní limity triglyceridů (*triacylglycerols*, TAG) při PN u novorozenců (3,0 mmol/l) a starších dětí (4,5 mmol/l) jsou determinované maximální saturační schopností lipoproteinové lipázy (*lipoprotein lipase*, LPL). Hladinu TAG se doporučuje vyšetřit 1–2 dny od iniciace nebo úpravy rychlosti přívodu ILE; jaterní enzymy a bilirubin (celkový, přímý) zhruba 2 týdny po iniciaci ILE. Standardní kontrolní odběry (TAG, jaterní enzymy, bilirubin) následně probíhají v rozmezí 1× týdně až měsíčně dle aktuálního stavu (6).

Karnitin (*transport mastných kyselin s dlouhým řetězcem skrze mitochondriální membránu k  $\beta$ -oxidaci*) je vhodné vyšetřit v individuálních případech při kumulaci rizikových faktorů pro vznik jeho deficitu (*extrémní nezralost, totální PN > 4 týdny, renální a/nebo jaterní insuficience*). Při hodnotě volného karnitinu  $< 8,0 \mu\text{mol/l}$  je možné zvážit parenterální suplementaci (např. Carnitor®) v dávce 20–30 mg/kg/den (6, 7).

### Principy parenterálního přívodu lipidů u novorozenců

Časná suplementace tuků (během prvních 2 dnů života u nezralých novorozenců; optimálně v prvních 24 hodinách po porodu) umožní snížit přívod sacharidů k zajištění potřebné energie a podpoří proteosyntézu. V praxi se nejčastěji používá iniciační dávka ILE 1–2 g/kg/den; lze použít i vyšší iniciační dávky (2–3 g/kg/den), nicméně při nich hrozí rozvoj hyperlipidemie (6, 8). Maximální přívod ILE se následně odvíjí od maximální kapacity oxidační tuků – novorozenci 4,0 g/kg/den; starší děti 3,0 g/kg/den (Tab. 2).

V současné době zůstávají preferovaným typem ILE kombinované/kompozitní tukové emulze 4. generace (Tab. 3). Příkladem může být SMOFLipid, u kterého dávka  $\geq 2,5 \text{ g/kg/den}$  při totální PN zaručí dostatečný přívod EFA, MCT (*medium chain triglycerides*) a rybího oleje (*imunomodulační účinky*) (6, 8).

U kriticky nemocných novorozenců se doporučuje kontrola hladiny TAG (snížená aktivita LPL). Při hypertriglyceridemii následně snížit nebo vysadit lipidy na co nejkratší možnou dobu (*viz Aminokyseliny*). Na rozdíl od bílkovin mají totiž lipidy určité benefity pro novorozence v kritickém stavu: imunomodulace (ILE s obsahem rybího oleje – Tab. 4), snížená *de novo* lipogeneze z parenterální glukózy

Tab. 3. Rozdělení lipidových emulzí

20% LIPIDOVÉ EMULZE	10% LIPIDOVÉ EMULZE	
<b>1. GENERACE</b>		
<b>Sójový olej (soybean oil, SO) → Intralipid</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>100% SO (LCT tuky)</li> <li><math>\omega 6:\omega 3 = 8:1</math></li> <li>↓ LC-PUFA + <math>\alpha</math>-tokoferol (vitamin E)</li> <li>pro-inflamatorní působení, oxidační stres</li> </ul>	<b>Rybí olej (fish oil, FO) → Omegaven</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>100% FO – <i>Jecoris aselli oleum</i> = čišťený olej získaný z čerstvých jater tresky obecné (<i>Gadus morhua Linnaeus</i>)</li> <li>neměl by se používat jako jediný zdroj lipidů u dlouhodobé PN</li> <li><math>\omega 6:\omega 3 = 1:8</math></li> <li>↓ <math>\omega 6</math>-PUFA (<i>anémie, porucha hojení ran, porucha růstu</i>)</li> <li>nezajistí doporučený přívod LA a ALA (<i>deficit EFA</i>)</li> <li>vyžaduje 2x větší objem (<i>problematické u pacientů s restrikcí tekutin</i>)</li> <li>významné imunomodulační (<i>protizánětlivé</i>) účinky</li> <li>protektivní účinek na játra v případě rozvoje IFALD (<i>hepatopatie asociovaná s PN</i>)</li> </ul>	
<b>2. GENERACE</b>		
<b>MCT/LCT tuky → Lipofundin</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>50% MCT (<i>kokosový olej</i>)/50% SO</li> <li><math>\omega 6:\omega 3 = 7:1</math> (↓ LC-PUFA)</li> <li>MCT olej (<i>preferenční <math>\beta</math>-oxidace vlivem snížené dependence na karnitinu</i>)</li> </ul>		
<b>3. GENERACE</b>		
<b>Olivový olej (olive oil, OO) → ClinOleic</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>80% OO/20% SO</li> <li><math>\omega 6:\omega 3 = 9:1</math></li> </ul>		
<b>4. GENERACE</b>		
<b>Kompozitní (composite) ILE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>MSF (50% MCT/40% SO/10% FO) → LipoPlus/Lipoderm</li> <li>SMOF (30% SO/30% MCT/25% OO/15% FO) → SMOFLipid</li> <li><math>\omega 6:\omega 3 = 2,5:1</math> (<i>doporučený poměr = 2–4:1</i>)</li> </ul>		

Tab. 4. Imunomodulační účinky lipidových emulzí

Prozánětlivé účinky (především sójový olej)	Protizánětlivé účinky (především rybí olej)
↑ růst mikrobů	↓ incidence a závažnost retinopatie z nezralosti a chronické plicní nemoci
↓ přežívání monocytů	↓ oxidační stres ( <i>anti-oxidační aktivita</i> )
↓ baktericidní schopnost při dlouhodobé PN	nezměněná baktericidní aktivita při dlouhodobé PN
↑ riziko koaguláza-negativních stafylokokových (CoNS) katérových infekcí	↑ DHA/EPA v membránách leukocytů/monocytů = ↓ pro-inflamatorní cytokiny ( <i>TNF-<math>\alpha</math>, IL-6/8</i> )

a podpora ketogeneze (*tvorba ketolátek, především  $\beta$ -hydroxybutyrátu*) – důležitý alternativní zdroj energie (5).

Z praktického hlediska by mělo být podávání ILE ve formě kontinuální infuze se stabilní rychlostí. Přerušované podávání (*lipid free interval*) nezlepší utilizaci tuků, naopak zvýší riziko kontaminace a infekce; určitý význam má u dlouhodobé domácí PN (6). Fotoprotekce podávané PN (*hl. s obsahem lipidů a vitaminů*) může významně snížit neonatální mortalitu a morbiditu prostřednictvím eliminace vzniku kyslíkových radikálů tvořících se při hydroperoxidaci (*ambientní světlo*) a peroxidaci (*phototerapie*) (9).

### Hypertriglyceridemie

Hypertriglyceridemie může způsobit **fat overload syndrom** – přetížená kapacita LPL a retikuloendotelového systému vlivem excesivního parenterálního přívodu lipidů. Výsledkem jsou typické klinické příznaky (*horečka, ikterus, hepatosplenomegalie, ventilační zhoršení, krvácivé projevy*) a laboratorní nálezy (*koagulopatie, pancytopenie*). Z tohoto důvodu

je vhodné u stavů s nejasnou trombocytopenií nebo koagulopatií vyšetřit hladinu TAG v séru a event. upravit rychlost ILE (6, 8). Mezi příčiny hypertriglyceridemie patří:

- iatrogně zvýšený přívod ILE
- nadměrný přívod glukózy (*glucose overfeeding*) způsobující *de novo* lipogenezi – racionalizace přívodu glukózy před snížením lipidů
- snížená aktivita LPL
  - prematurita (*především ELBW novorozenci*)
  - kriticky nemocní novorozenci (*katabolické stavy, sepse, závažný syndrom dechové tísně, diseminovaná intravaskulární koagulopatie, metabolická acidóza*)
  - zvýšená hladina volných mastných kyselin (*free fatty acids, FFA*) – např. na podkladě hypalbuminémie (*albumin navazuje FFA*)

### IFALD (Intestinal Failure Associated Liver Disease)

Jedná se o závažnou komplikaci dlouhodobé PN v podobě heterogenní hepatopatie

(cholestatáza, steatóza, fibróza, cirhóza) – Obr. 1. Diagnostická kritéria IFALD jsou orientační a zakládají se převážně na dynamice změn jaterních testů při trvání PN  $\geq 2$  týdny (konjugovaný bilirubin  $> 34 \mu\text{mol/l}$  nebo  $\geq 1,5$ násobek horního limitu normy pro jaterní enzymy; alespoň 2 měření v rozmezí 1–2 týdnů). Diferenciální diagnostika IFALD je poměrně široká (6, 10, 11):

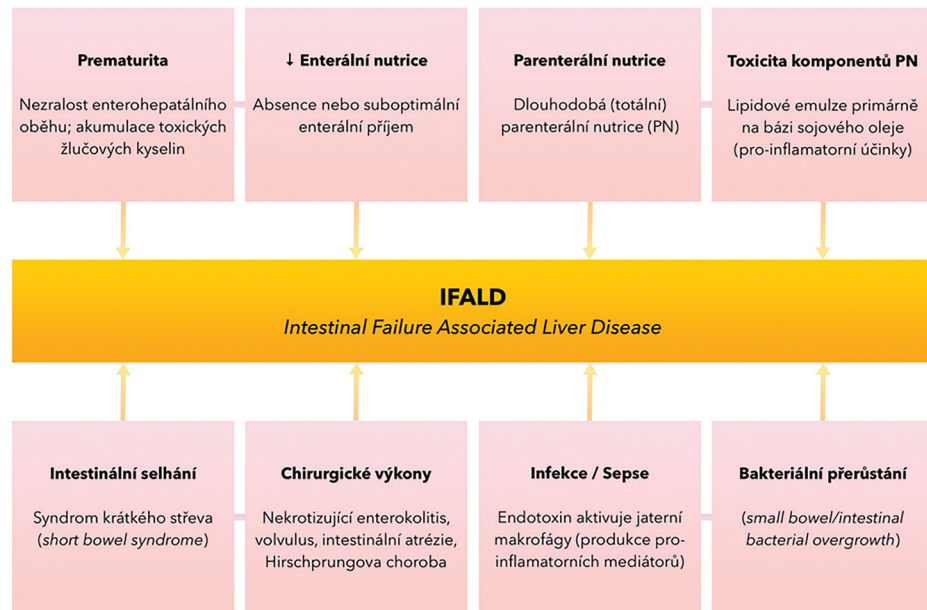
- infekce (virová hepatitida, bakteriální seps)
- metabolické hepatopatie (hereditární hemochromatóza, deficit  $\alpha 1$ -antitrypsinu)
- hepatotoxické léky (antibiotika, anestetika, analgetika)
- kongenitální malformace hepatobiliárního systému
- vrozené srdeční vady

Terapie IFALD zahrnuje snižování (weaning) PN, podporu enterální nutrice a prevenci infekčních komplikací a bakteriálního přerůstání (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO). Zároveň se doporučuje upravit parenterální přívod lipidů dle vývoje konjugovaného bilirubinu (Tab. 5). Redukce přívodu lipidů s obsahem sójového oleje snižuje pro-inflamatorní účinky (Tab. 4), zároveň ale může vést k deficitu EFA (např. při dávce SMOFLipid  $< 2 \text{ g/kg/den}$ ). Další možností je přerušované podávání (cycling) PN, které může zmírnit IFALD u pacientů na domácí PN a/nebo s hmotností  $> 4 \text{ kg}$  (6, 10, 11).

Omegaven (100% rybí olej) zmírňuje projevy IFALD, přičemž krátkodobá ( $< 2$  týdny) a kontinuální monoterapie Omegaven  $1,0\text{--}1,5 \text{ g/kg/den}$  se používá jako tzv. rescue treatment (snižované riziko úmrtí a transplantace jater). Flexibilní alternativou při progresivní konjugované hyperbilirubinémii může být postupné navyšování podílu rybiho oleje na celkovém přívodu tuků (Tab. 5) – např. při přímé hyperbilirubinémii  $70\text{--}150 \mu\text{mol/l}$  podávat ILE  $2 \text{ g/kg/den}$  s celkovým podílem rybiho oleje  $40\%$  = Omegaven  $0,6 \text{ g/kg/den}$  ( $30\%$ ) + SMOFLipid  $1,4 \text{ g/kg/den}$  ( $10\%$ ). Rutinní nebo preventivní podávání Omegavenu není doporučeno (6, 11, 12).

V neposlední řadě se v terapii IFALD užívá kyselina ursodeoxycholová neboli ursodiol (ursodeoxycholic acid, UDCA) v dávce  $20\text{--}30 \text{ mg/kg/den}$  per os (rozdělená do 2 dávek). Ursodiol zlepšuje funkci jater (hepatoprotektivní účinky), reguluje sekreci žlučových kyselin, zlepšuje

**Obr. 1.** IFALD – Intestinal Failure Associated Liver Disease (Hepatopatie asociovaná s PN a intestinálním selháním)



**Tab. 5.** Terapie IFALD dle vývoje hodnot konjugovaného bilirubinu

	Konjugovaný bilirubin stabilní nebo klesá ↓				
Konjugovaný bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ )	$< 35$	$35\text{--}70$	$70\text{--}150$	$150\text{--}300$	$> 300$
ILE (g/kg/den)	3–4	2–3	2–2,5	2	1–2
Podíl rybiho oleje na celkovém přívodu ILE	0–15%	15%	15–30%	30–50%	50–100%
	Konjugovaný bilirubin stoupá ↑				
Konjugovaný bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ )	$< 35$	$35\text{--}70$	$70\text{--}150$	$150\text{--}300$	$> 300$
ILE (g/kg/den)	3	2	2	1–2	1
Podíl rybiho oleje na celkovém přívodu ILE	0–15%	15–30%	30–50%	50%	100%

mikrobiální složení střevního osídlení a má antioxidační a protizánětlivé účinky (10, 11). Z praktického hlediska můžeme použít Ursosan tobolky, ze kterých lékárna připraví kapsle s individualizovanou gramáží; k dispozici je také Ursolfalk suspenze ( $250 \text{ mg/5 ml}$ ).

## Sacharidy

### Charakteristika

Sacharidy/karbohydráty (carbohydrates) nebo cukry jsou hlavním zdrojem nutriční energie ( $40\text{--}60\%$ ) pro periferní tkáň (játra, svaly, srdce, ledviny, gastrointestinální trakt); pro mozek a erytrocyty představuje glukóza esenciální zdroj energie. V neonatologii se parenterální přívod glukózy (glucose infusion rate, GIR) kalkuluje v jednotkách  $\text{mg/kg/min}$ ; glukóza (dextrose, D-glucose) zásadně ovlivňuje výslednou osmolaritu infuzního roztoku (13).

- 5% glukóza = osmolarita  $278 \text{ mosm/l}$
- 10% glukóza = osmolarita  $555 \text{ mosm/l}$
- 20% glukóza = osmolarita  $1\,110 \text{ mosm/l}$
- 40% glukóza = osmolarita  $2\,220 \text{ mosm/l}$

## Monitorace přívodu glukózy

Nejpřesnější metodou zůstává biochemická analýza, která měří plasmatickou/sérovou hladinu glukózy. Nevýhodou je nutnost relativně velkého objemu krve (cca  $0,5 \text{ ml}$ ) a riziko falešně nižší glykemie (prodleva mezi odběrem krve a samotným vyšetřením). Relativně rychlou a přesnou alternativou je použití analyzátoru krevních plynů (point-of-care blood gas analyzer); objem krve potřebný k vyšetření je cca  $0,1 \text{ ml}$ . Glukometry představují nejrychlejší způsob zjištění glykemie s nutností minimálního objemu krve – zároveň jsou ale nepřesné při nízkých hodnotách glykemie, vysokém hematokritu a u kriticky nemocných novorozenců (13).

## Principy parenterálního přívodu glukózy u novorozenců

Optimální GIR u novorozenců je výsledkem rovnováhy mezi energetickou potřebou, endogenní produkcí glukózy (rate of glucose production, RGP), oxidací glukózy (rate of glucose oxidation, RGO) a rizikem hyperglyke-

# INFANTTOOLS

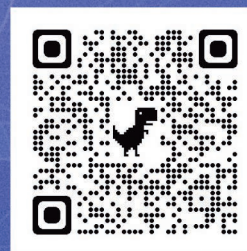


## Vzdělávání a Software pro Neonatologii



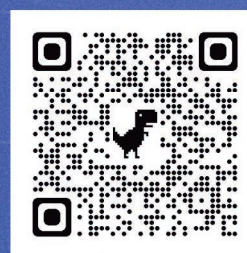
### NeoDiet

- nutriční management v neonatologii a pediatrii
- výpočet enterální a parenterální výživy
- příprava individuální infuzní terapie pro pacienty
- databáze nutrientů, tisk a export infuzí



### ReNew

- farmakoterapie v pediatrické anesteziologii
- medikace k resuscitaci nebo operačním výkonům
- ventilační a oběhová podpora, hodnocení bolesti
- databáze farmakoterapie, tisk a export léků



### NeoTools

- jednoduchá a přehledná mobilní aplikace pro zdravotnické pracovníky pečující o novorozence
- praktické kalkule, nejčastější klinické problémy
- farmakologie a dávkování léků



## Infantools s.r.o.

Softwarová společnost specializující se na tvorbu online vzdělávacích materiálů pro neonatologii a vývoj softwarových nástrojů zvyšujících produktivitu pro přidruženou klinickou praxi. Podrobné podmínky užívání softwarových produktů lze najít na webových stránkách společnosti nebo prostřednictvím QR kódů k jednotlivým aplikacím. Windows aplikace jsou podporované na Windows 10/11 a mobilní aplikace na systému Apple iOS (Android verze aplikace NeoTools v přípravě).

Grafika byla vytvořena za pomoci ChatGPT 4.0 od OpenAI (modul DALL•E3).



mie – viz Tab. 2. RGP (*glukoneogeneze, glykogenolýza*) je u nezralých novorozenců relativně omezená a opožděná; proto je tato skupina novorozenců často závislá na exogenním přívodu glukózy. Nemožnost potlačení RGP při normalizaci glykemie zároveň způsobuje hyperglykémii u ELBW novorozenců. V ideálním případě by neměl GIR přesáhnout maximální RGO (12 mg/kg/min = 17 g/kg/den) – nadbytečná glukóza podléhá konverzi na tuky (*lipogeneze*) a snižuje endogenní lipolýzu. Zásadní faktory pro nastavení GIR u novorozenců jsou tak gestační a postnatální stáří, přívod ostatních makronutrientů a aktuální stav pacienta (*odlišné doporučení pro GIR u stabilních a kriticky nemocných novorozenců*) (13, 14).

Ve specifických případech je nutné přívod sacharidů u novorozenců individualizovat:

- závažná perinatální hypoxie
- hyperinzulinemie
- metabolické onemocnění (*inborn errors of metabolism*)
- dlouhodobá PN s poruchou růstu

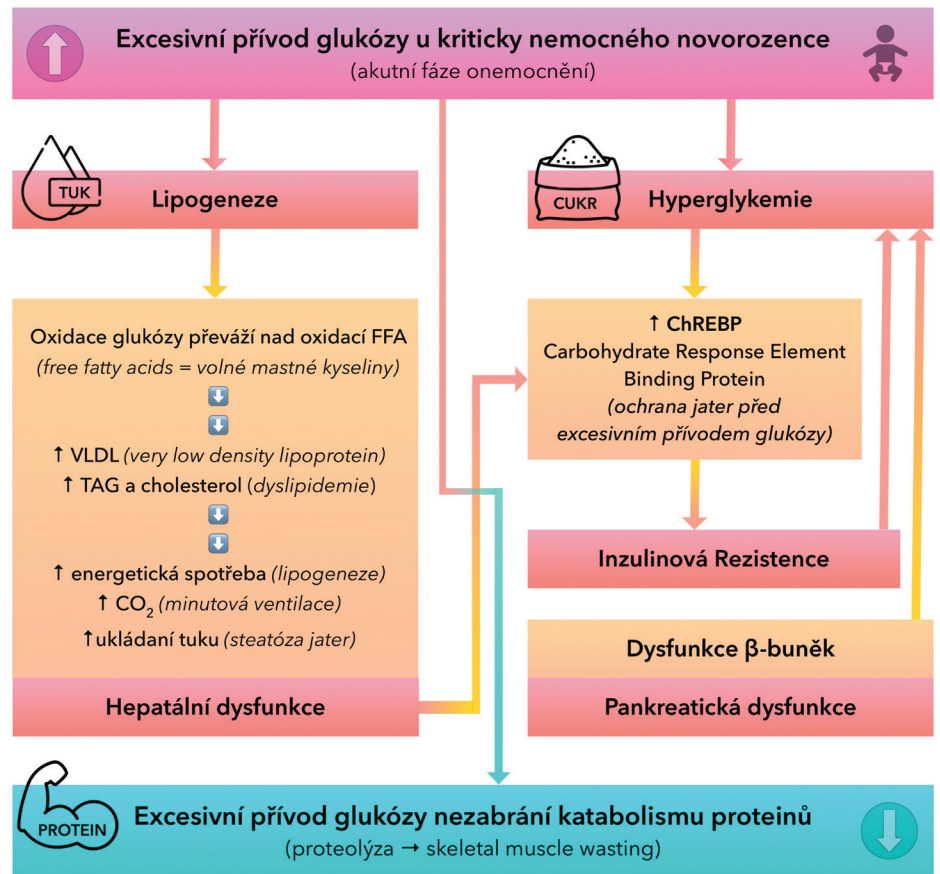
### Hyperglykemie

Hyperglykemie (>8–10 mmol/l) je asociovaná u novorozenců se zvýšenou mortalitou a morbiditou. Excesivní přívod glukózy (*překročení maximální RGO a syntézy glykogenu*) může způsobit hyperglykémii a zvýšenou lipogenezi – rizikovou skupinou jsou především ELBW a kriticky nemocní novorozenci (Obr. 2). Nadměrný GIR (*glucose overfeeding*) v akutní fázi kritického onemocnění navíc nezabrání katabolismu proteinů ve svalové tkáni. V rámci restrikce přívodu sacharidů se v těchto případech ale nedoporučují hodnoty GIR <3,0 mg/kg/min (donošení novorozenci), resp. <3,5 mg/kg/min (nedonošení novorozenci). V případě, že hyperglykemie (> 10 mmol/l) přetrvává i po racionální úpravě GIR, lze zahájit nízkodávkový inzulin v kontinuální infuzi (např. 0,01–0,03 IU/kg/hod) s pravidelnou kontrolou glykemie (*riziko hypoglykemie!*) (5, 13, 14).

### Hypoglykemie

Mezi rizikové faktory hypoglykemie patří: nezralost, nízká porodní hmotnost, hypotrofie, a perinatální hypoxie. Opakovaná a/nebo prodloužená hypoglykemie ≤ 2,5 mmol/l u novorozenců na jednotce intenzivní péče (*hl. nezralí novorozenci v časném postnatálním období*) vý-

Obr. 2. Nadměrný přívod glukózy u kriticky nemocného novorozence (*glucose overfeeding*)



znamně koreluje se zhoršeným dlouhodobým psychomotorickým vývojem. Jiné studie poukázaly na asociaci glykemie <2,8–3,3 mmol/l se zvýšenou mortalitou a morbiditou u kriticky nemocných novorozenců (13, 14).

### Energie

#### Charakteristika

Energetický přívod by měl reflektovat nutriční požadavky pacienta – viz Tab. 2 (14, 15):

- bazální metabolismus (*basal metabolic rate, BMR*) – cca 40–60 kcal/kg/den
- tělesná aktivita (*physical activity*)
- růst (*growth*) – rizikovi novorozenci (např. nezralost, vrozená brániční hernie, malformace gastrointestinálního traktu) jsou vystaveni kumulativnímu nutričnímu deficitu a riziku postnatální růstové restrikce (*extrauterine growth restriction*)

- dietou indukovaná termogeneze (*diet induced thermogenesis*) – energetický výdej spojený s utilizací enterálních nutrientů
- aktuální stav (u kriticky nemocných novorozenců zajišťuje endogenní produkce energie většinu požadavků a je *relativně nezávislá* na exogenním přívodu energie)

#### Principy energetického přívodu u novorozenců

Z hlediska energetického příjmu se v klinické praxi často používají *Atwaterovy faktory* (protein/sacharidy = 4 kcal/g; lipidy = 9 kcal/g). Často je ale nemožné určit přesnou potřebu energie, a proto je teoretický výpočet většinou 10–20% pod nebo nad skutečnou potřebou a zvyšuje se riziko vzniku komplikací (Tab. 6). V případě plného enterálního příjmu je potřebný celkový energetický příjem

Tab. 6. Komplikace supra- a suboptimálního energetického příjmu

EXCES ENERGIE	DEFICIT ENERGIE
Hyperglykemie	Porucha růstu
Riziko infekce	Imunosuprese
Hepatopatie ( <i>steatóza</i> )	Zhoršený psychomotorický vývoj
↑ mortalita a morbidita	↑ mortalita a morbidita

o cca 20 kcal/kg/den vyšší oproti totální PN (115–140 vs. 90–120 kcal/kg/den); důvodem je zvýšený metabolismus v splachnické oblasti, zvýšené ztráty stolicí, a digesce/absorpce enterálních nutričních (15).

## Závěr

### Stojí za zapamatování

- Makronutrienty představují primární nutriční zdroj energie a tradičně se roz-

dělují na bílkoviny (*proteiny*), tuky (*lipidy*) a cukry (*sacharidy*).

- Z hlediska parenterální nutrice se bílkoviny dodávají ve formě aminokyselin, cukry ve formě glukózy a tuky jsou podávány ve formě intravenózních lipidových emulzí.
- Monitorace přívodu makronutrientů u rizikových novorozenců umožňuje flexibilní optimalizaci dodávky nutričních a prevenci závažných komplikací (*hyperuremie, hypertriglyceridemie, hyper- a hypoglykemie*).

- Parenterální přívod aminokyselin, lipidů, glukózy a energie dle gestačního/postnatálního věku je uveden v ESPGHAN doporučení pro stabilní novorozence (Tab. 2).
- Metabolické změny u kriticky nemocných novorozenců (*biochemický monitoring, úprava přívodu makronutrientů*) představují zásadní aspekt neonatální intenzivní péče a bude jim věnována další část cyklu o parenterální nutrici.

## LITERATURA

1. van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2315-2323.
2. Giretti I, Correani A, Antognoli L, et al. Blood urea in preterm infants on routine parenteral nutrition: A multiple linear regression analysis. *Clin Nutr.* 2021;40(1):153-156.
3. Bloomfield FH, Jiang Y, Harding JE, et al, ProVIDe Trial Group. Early Amino Acids in Extremely Preterm Infants and Neurodisability at 2 Years. *N Engl J Med.* 2022;387(18):1661-1672.
4. Korček P, Straňák Z. High protein intake can lead to serious hypophosphatemia and hypokalemia in growth restricted preterm newborns. *JPGN Rep.* 2024;1-8.
5. Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D, et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children. *N Engl J Med.* 2016;374(12):1111-1122.
6. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2324-2336.
7. Ramaswamy M, Anthony Skrinka V, Fayed Mitri R, et al. Diagnosis of Carnitine Deficiency in Extremely Preterm Neonates Related to Parenteral Nutrition: Two Step Newborn Screening Approach. *Int J Neonatal Screen.* 2019;5(3):29.
8. Kim K, Kim NJ, Kim SY. Safety and Efficacy of Early High Parenteral Lipid Supplementation in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021;13(5):1535.
9. Clauss C, Tack V, Macchiarulo M, et al. Light protection of parenteral nutrition, cholestasis, and other prematurity-related morbidities in premature infants. *Front Pediatr.* 2022;10:900068.
10. Norsa L, Goulet O, Alberti D, et al. Nutrition and Intestinal Rehabilitation of Children With Short Bowel Syndrome: A Position Paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition. Part 1: From Intestinal Resection to Home Discharge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;77(2):281-297.
11. Domellöf M. Management of short bowel syndrome at a NICU – practical tips for the neonatologist. 5th jENS (joint European Neonatal Societies) Congress 2023.
12. Lee S, Sung SI, Park HJ, et al. Fish Oil Monotherapy for Intestinal Failure-Associated Liver Disease on SMO-Flipid in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Clin Med.* 2020;9(11):3393.
13. Mesotten D, Joosten K, van Kempen A, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2337-2343.
14. Moltu SJ, Bronsky J, Embleton N, et al. Nutritional Management of the Critically Ill Neonate: A Position Paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73(2):274-289.
15. Joosten K, Embleton N, Yan W, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2309-2314.

# KNIŽNÍ NOVINKA



Jaromír Bystroň

## ČASTO NEMOCNÉ DÍTĚ

Předkládaná publikace *Často nemocné dítě* není učebnicí pediatrie ani klinické imunologie pro danou problematiku, ale souhrnem zkušeností lékaře, který se téměř 40 let zabývá problematikou často nemocných dětí. Zprvu pohledem pediatra a následně specialisty v oboru klinické imunologie a alergologie, a to jak na úrovni praxe v terénu, tak na úrovni akademické. Doufáme, že kniha bude užitečná všem lékařům, kterým často nemocné děti přicházejí do ordinací – především pediatrům, alergologům a klinickým imunologům, otorinolaryngologům, pneumologům i dalším, jichž se tato problematika dotýká jen okrajově. Potřebné a aktuální informace zde naleznou i ostatní zdravotničtí pracovníci, studenti medicíny, ale též zainteresovaná laická veřejnost. Zvláště rodičům poskytuje kniha hlubší pohled do problematiky vývoje imunity u dětí v různých věkových obdobích v souvislosti s nejčastějšími nemocemi, které se u nich v průběhu času vyskytují.

Praha: Galén, 2023, 121 s. – První vydání, 130×200 mm, vázané, barevně, 300 Kč, ISBN 978-80-7492-690-7

Galén, spol. s r. o., Na Popelce 3 144/10a, 150 00 Praha 5, tel. 602 139 914, e-mail: objednavky@galen.cz, www.galen.cz

# KONGRES PEDIATRŮ A DĚTSKÝCH SESTER



**40**  
dny praktické  
a nemocniční pediatrie

**17.–18. 5. 2024**  
**OLOMOUC**



**MÍSTO KONÁNÍ**  
**Clarion Congress Hotel Olomouc**  
Jeremenkova 36



## ODBORNÝ PROGRAM LÉKAŘSKÉ SEKCE

### PÁTEK 17. 5.

9.00 Předpokládané zahájení kongresu

#### Multioborový blok

odborný garant prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.

- **Vyzvaná přednáška – Covid-19 a očkování** – prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
- **Postcovidové hematologické komplikace** – Ludíková B.
- **Očkování proti chřipce: kde jsme a kam směřujeme?** – Mihál V.

#### Aktuality v pediatrii

- **Systémová forma JIA a svízele její léčby** – Schüller M.
- **Praktické využití telemedicíny ke sledování dětských pacientů s chronickými nemocemi** – Dudek R.

#### Novinky v dětské hypertenzi

odborný garant prof. MUDr. Tomáš Seeman, CSc.

- **IP Jak máme vyšetřit dítě s vysokým krevním tlakem?** – Seeman T.
- **Co může vysoký tlak způsobit na dětském srdci?** – Burešová T.
- **Jak léčit vysoký krevní tlak u dětí a dospívajících?** – Šuláková T.

#### Farmakologie v pediatrii

odborný garant MUDr. Jan Strojil, Ph.D.

- **Pomocné látky v pediatrii** – Matalová P.
- **Antibiotická terapie v době rezistence a nedostupnosti** – Strojil J.

#### Dobrá rada do vaší ordinace

- **Genová terapie SMA v klinické praxi** – Havlín O.
- **Alergie a význam imunomodulace u dětí** – Pecl J.
- **Inovace kojenecké výživy na základě nejnovějších poznatků významu synergických synbiotik** – Pospíšilová T.

#### 25 let dětské pneumologie v Olomouci

odborný garant prof. MUDr. František Kopřiva, Ph.D.

- **25 let flexibilní bronchoskopie u dětí** – Kopřiva F., Látalová V.

- **Když řasinky lenoší** – Bartlová K., Látalová V.
- **Možnosti vyšetření plicních funkcí u dětí** – Koucký V.

18.00 Předpokládaný závěr prvního dne programu

### SOBOTA 18. 5.

9.00 Začátek

#### Vybrané kazuistiky z praxe: infekce nebo něco jiného?

odborná garantka doc. MUDr. Kateřina Bouchalová, Ph.D.

- **Když pubertáka bolí záda a má těžké akné – chronická rekurentní multifokální osteomyelitida (CRMO)** – Pytelová Z., et al.
- **Dvacetkrát stále stejně** – Dvořák D., et al.
- **IgA vaskulitida** – Krupa V., et al.
- **15letý hoch se sicca projevy a renálním postižením – primární Sjögrenův syndrom** – Bouchalová K., et al.

#### Nové trendy dnešní doby

odborná garantka prof. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.

- **Vzácná hematologická onemocnění – význam spolupráce centra a praktického lékaře** – Pospíšilová D.
- **Nové trendy v diabetu u dětí** – Aleksijević D.

#### Akutní stavy v pediatrii

odborný garant MUDr. Pavel Heinige

- **Kraniotrauma a jeho monitorace v intenzivní péči** – Heinige P.
- **Cizí těleso v zažívacím traktu** – Vyhnánek R.
- **Otrávená mládež – nárůst počtu intoxikací po pandemii covidu-19** – Čábelová T.
- **Závažné komplikace onemocnění VZV** – Hecht T.
- **Pneumomediastinum a pneumothorax jako závažná komplikace výkonů na průdušnici, vyžadující urgentní zásah intenzivisty** – Šeda M.

13.00 Předpokládaný závěr kongresu, losování ankety

# ODBORNÝ PROGRAM SESTERSKÉ SEKCE

## PÁTEK 17. 5.

9.00 Zahájení sesterského programu  
odborná garantka Mgr. Světlana Kašubová

### Zajímavé kazuistiky z jednotky intenzivní péče

garantka Hana Ptáčková, MBA

- **Aspirace cizího tělesa a cizí těleso v zažívacím traktu** – Bantová Z.
- **Umělá plicní ventilace versus HFNO na DK JIRP ve FN Olomouc** – Ptáčková H.
- **Aneurysma, diagnóza 40+?** – Hanousková T.
- **Streptokoková sepe** – kazuistika – Hejtmanová A.
- **Markova cesta po streptokokové sepsi** – Kleislová K.
- **SkokemNIP-em** – Čočková E., Hendrychová Š.

### Varia

- **Alergie a význam imunomodulace u dětí** – Pecl J.
- **Inovace kojenecké výživy na základě nejnovějších poznatků významu synergických synbiotik** – Pospíšilová K.
- **Plnění přání dětem s život ohrožujícím onemocněním jako součást komplexní péče** – Nasková A.

### Co mi moje práce dala/co mi moje práce vzala...

garanti Mgr. Pavla Medková, Vítězslav Vurst, B.Th.

- **Obyčejný příběh neobyčejného přátelství** – Šústková H.
- Bude dále upřesněno

### Proč je moje práce dobrá, co se nám povedlo...

garantky Eva Hůlková, Bc. Hana Dědochová

- **Standardní oddělení pro neinfekční pacienty** – Matějová A.
- **Oddělení 21B očima sestřiček** – Hůlková E.
- **Oddělení chirurgických oborů 28C Dětská klinika** – Dědochová H.
- **Kojenecké oddělení a co dál ...** – Fajgllová J.
- **Adélka a její návrat zpět** – Králová K.
- **Oddělení JIRP, změny v průběhu let 2015–2024** – Ptáčková H.
- **Nové trendy v ambulantní péči** – Oravová P., Mádrová J.

18.00 Předpokládaný konec sesterského programu

IP = interaktivní přednáška/blok

Vážení příznivci dětského lékařství,

v tomto roce oslaví tradiční olomoucký kongres, věnovaný všem pediatrům, své 40. výročí. Od samého začátku stojí v jeho čele čestný garant prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc. Pan profesor se vždy snaží přinést do programu nejen nejnovější poznatky z oboru pediatrie, ale zároveň i snahu o diskuzi a zamyšlení se nad současným stavem českého zdravotnictví.

Srdčně vás zveme ve dnech **17.–18. května 2024** do hanácké metropole na **40. dny praktické a nemocniční pediatrie**. Do programu budou zařazena témata jako např. farmakologie v pediatrii, akutní stavy u dětí, kardiologie anebo vyzvaná přednáška prof. MUDr. Romana Prymuly, CSc., Ph.D. Součástí kongresu je také sesterská sekce pod vedením Mgr. Světlany Kašubové.

Těšíme se na všechny, které zajímá současné dění v pediatrii. Na viděnou v Olomouci.

### AKREDITACE

- Účast bude v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena kredity pro lékaře

### ODBORNÝ GARANT KONGRESU

- prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.

### REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci od 1. 4. 2024: **1 900 Kč**
- při registraci od 11. 5. 2024: **2 100 Kč**
- **25% sleva** pro lékaře do 35 let

### POŘADATEL A KONTAKT

- Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Dětskou klinikou FN Olomouc a sdružením Šance, o. p. s.
- Mgr. Marta Boučková  
770 194 701, bouckova@solen.cz

Registrace a další informace na  
[www.pedolomouc.cz](http://www.pedolomouc.cz)



# Kongenitální hemangiom – diagnostika a léčba

MUC. Tereza Chudašová<sup>1</sup>, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dětská klinika, LF UP a FN v Olomouci

<sup>2</sup>Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP Olomouc

Kongenitální hemangiom je vzácný benigní cévní tumor, který na první pohled nemusíme odlišit od jiných vaskulárních lézí a tumorů. Nejčastěji je zaměňován za infantilní hemangiom. Ten se však odlišuje nejen svým chováním a vývojem, ale zejména přístupem k léčbě. V tomto článku popisujeme klinický obraz, diagnostické a zároveň terapeutické možnosti. Mimo to zmiňujeme komplikace, na které by se ale v klinické praxi nemělo zapomínat.

**Klíčová slova:** kongenitální hemangiom, diagnóza, ultrasonografie, komplikace, propranolol.

## Congenital hemangioma – diagnostics and therapy

Congenital hemangioma is a rare benign vascular tumor which we may have trouble differentiating from other vascular lesions or tumors. Most of the time, it is mistaken for infantile hemangioma, which has its differences not only in its natural history and development, but most importantly in treatment. In this article, we will describe its clinical description, diagnostic options and correct therapeutical procedures. Furthermore, we mention complications which should not be forgotten about in our clinical practices.

**Key words:** congenital hemangioma, diagnosing, ultrasonography, complications, propranolol.

## Úvod

Cévní nádory jsou jedny z nejčastějších tumorů u dětí. I když jsou v naprosté většině benigní a spontánně regredují, můžeme se dostat do situací, kdy je jejich léčba na místě. Proto bychom neměli jejich správnou diagnostiku podceňovat. Mezi nejčastější léze patří infantilní hemangiom (IH). Je to benigní cévní tumor, který se objevuje po narození typicky mezi druhým a čtvrtým týdnem života dítěte. Několik měsíců poté rapidně proliferuje, a nakonec spontánně involuje. Pokud je potřeba zahájit léčbu, volíme orální betablokátory, zejména propranolol.

Vedle infantilního hemangiomu se vyskytuje kongenitální hemangiom (CH), také benigní cévní tumor, který se ale vyvíjí *in utero* a je viditelný ihned po porodu. Od IH se liší nejen svým klinickým, radiologickým a histologickým obrazem, ale také terapeutickým přístupem.

Názvosloví a dělení hemangiomů se během let velmi měnilo. Dříve se hemangiomy dělily na kapilární a kavernózní. Termín kongenitální hemangiom byl poprvé použit v roce 1996 (1). Během následujících let byly podle svého chování popsány tři subtypy, a to rychle involující kongenitální hemangiom (RICH), parciálně involující kongenitální hemangiom (PICH) a neinvoluující kongenitální hemangiom (NICH). Nicméně, radiologicky jsou si tyto subtypy velmi podobné a jejich znaky se vzájemně překrývají. Je proto možné, že rozdělení do těchto tří subtypů není optimální a na kongenitální hemangiomy by se mělo pohlížet spíše jako na spektrum jednoho onemocnění. Nyní podle klasifikace ISSVA z roku 2018, která zahrnuje i typické patognomické genetické změny, jsou kongenitální hemangiomy spolu s infantilními hemangiomy zařazeny mezi benigní cévní nádory (2).

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(2):88-90  
<https://doi.org/10.36290/ped.2024.017>

Článek přijat redakcí: 21. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 15. 3. 2024

MUC. Tereza Chudašová  
t.chudasova@gmail.com

## Přirozený průběh choroby

Kongenitální hemangiom je benigní tumor z krevních cév. Je velmi vzácný a jeho incidence se podle americké studie odhaduje asi na 0,3% novorozenců (3). Prevalence CH se udává 17 na 10 000 novorozenců, nicméně prevalence u jednotlivých subtypů není známá (4). Na rozdíl od IH, který je častější u dívek, CH se vyskytuje u obou pohlaví stejně. Na kůži je přítomný již při narození, protože proliferuje *in utero*. Při ultrazvukovém vyšetření ho můžeme objevit už od 12 týdne gestace, častěji ho ale nalezneme až ve třetím trimestru. Regrese kongenitálního hemangiomu je rychlejší než u infantilního hemangiomu. Měla by proběhnout do 14 měsíců od narození, nejrychleji však involuje v prvních týdnech života dítěte.

Podle průběhu involuce rozlišujeme tři klinické subtypy. RICH (rapidly involuting congenital hemangioma) – jsou nejčastější a svým chováním dávají vznik typickému klinickému obrazu. NICH (non-involuting congenital hemangioma) – sám nemizí a roste proporcionálně s dítětem. Na jejich pomezí stojí PICH (partially involuting congenital hemangioma) – který v prvních týdnech podléhá involuci, nezmizí ale úplně a jeho reziduum dále roste proporcionálně s dítětem.

## Klinický obraz

### Kutánní forma

Většina kožních CH se vyskytuje na hlavě, krku nebo končetinách, zejména v blízkosti kloubů. Léze jsou převážně fokální a měří jen několik málo centimetrů. Vzácněji se můžeme

setkat se segmentální, nebo multifokální lézí. Obecně vystupují na povrch kůže jako červenomodré až fialové oblé plaky nebo noduly, které mohou růst i exofyticky. Na dotek jsou pevné, pružné a teplé, což je podmíněno jejich vysokou vaskularizací. Obvykle mívají periferní pallor (halo) kvůli jejich rychlé involuci. Pallor může být přítomný i centrálně a na povrchu CH mohou být teleangiektázie, šupinatění, drobnější noduly nebo ulcerace. V průběhu involuce se snižuje jejich výška a postupně se odbarvují, jsou růžové, červené nebo modré s vybledlými okraji. Zejména u RICH se v rámci rychlé involuce mohou léze prohlubovat a tvořit až vtažené deformity a jizvy.

### Viscerální formy

Hemangiomy se mohou vyskytnout v kterémkoliv orgánu, nejčastěji v játrech. Hepatální hemangiomy jsou méně časté než kutánní formy hemangiomů, jsou to ale časté benigní nádory jater. Podobně jako kožní formy zde rozeznáváme infantilní hepatální hemangiomy (IHH) a kongenitální hepatální hemangiomy (CHH), které se také liší svým klinickým obrazem i chováním. IHH tvoří multifokální léze. CHH tvoří fokální léze a bývají asymptomatické. Vzácně se mohou projevit hepatomegalií a abdominální distenzí, nebo je doprovází trombocytopenie, anémie, nebo srdeční selhání.

### Zobrazovací metody

Zobrazovací metody, obzvláště ultrasonografie, jsou užitečnými nástroji v diagnostice cévních lézí. Prenatálně můžeme CH objevit

již od 12. týdne gestace. Postnatálně může pomocí ultrasonografie a dopplerovské ultrasonografie rozlišit CH od IH a ostatních cévních lézí, např. lymfangiomu. Zároveň nám může identifikovat rizikové faktory pro vznik komplikací. CH jsou nejčastěji uloženy v podkožním tuku a mají heterogenní strukturu s hypoechogenními ložisky. Rozeznáme v nich difúzní vaskularizaci s vysokou hustotou cév a možnou přítomností shuntů. Průtok krve je vysokorychlostní, proto je u nich větší riziko nebezpečného krvácení. Od IH se liší přítomností kalcifikací, venózních ektazií a jezírek. Jezírka i ektázie se navíc pojí s rizikem vzniku komplikací.

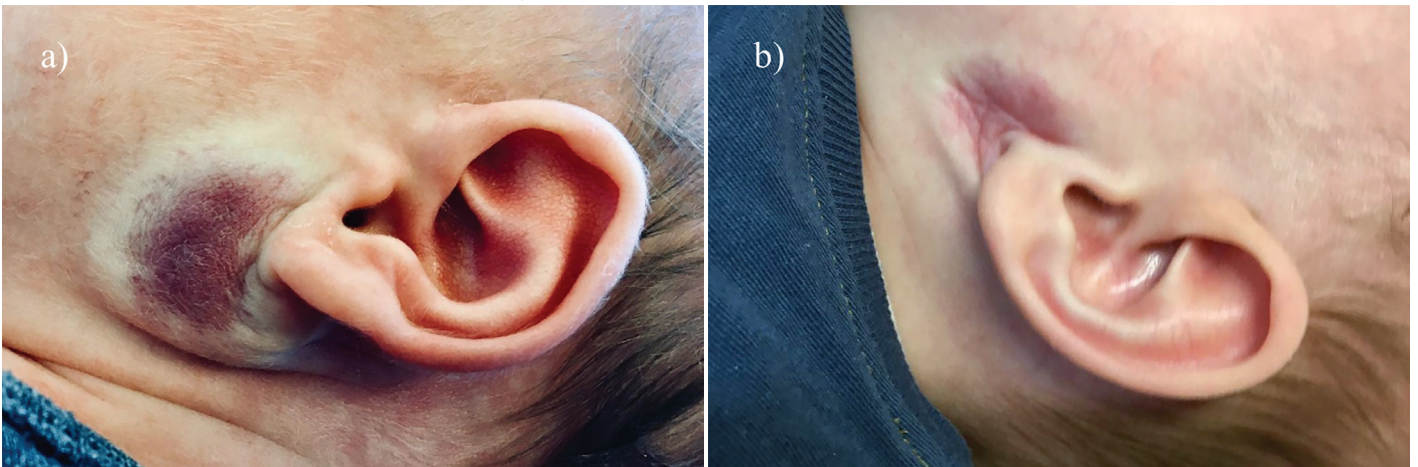
S diagnostikou nám pomůže i MRI. Ta se častěji využívá pro zobrazení hemangiomu a okolních struktur při plánování chirurgické léčby. CH je dobře ohraničený útvar, v T1-vážené sekvenci je hyposignální, v T2-vážené sekvenci je typicky hypersignální. Mohou být přítomny kalcifikace, tromby, nebo větší cévy a aneurysmata.

### Histologie

Histologický rozbor se při diagnostice CH využívá jen vzácně, zejména až po extrakci pro potvrzení diagnózy a odlišení malignit. Nejdůležitější rozdíl mezi CH a IH je přítomnost GLUT-1 transportéru. Ten se vyskytuje u IH, kde působí jako velmi specifický histoimunochemický marker. CH jsou GLUT-1 negativní.

CH má typickou vaskulární architekturu – lobuly kapilár jsou odděleny různě velkou vrstvou fibrózní tkáně. V lézi jsou přítomny abnormální (extralobulární) cévy zasahující

**Obř. 1.** (a) Obraz typického kongenitálního hemangiomu (RICH) s periferním halo a povrchovými teleangiektáziemi po narození. (b) Reziduum stejného RICH v 5 měsících věku s mírnou depresí a ztrátou kožní elasticity (obrázek z archivu autorů)



do dermis a subcutis. Cévy mohou být rozšířené, tvořit cysty, nebo fistuly. Náhodně můžeme nalézt atypické buňky endotelu připomínající tvar hřebíků (hobnailed endothelial cells), cytoplazmatické inkluze, kalcifikace a depozita hemosiderinu. Tromby v lézi mohou vést až k infarzaci tkáně.

## Léčba

Naprostá většina hemangiomů, jak infantilních, tak kongenitálních, nevyžaduje léčbu a involuje spontánně. Nastávají ale situace, kdy je zahájení léčby na místě. Léčíme tzv. alarmující hemangiomy, a to, pokud je hemangiom v nepříznivé lokalizaci, nebo je velký a ohrožuje tak činnost okolních orgánů – tzn. hemangiomy v blízkosti očí, na nose, na rtech a v dutině ústní. Dále pokud pozorujeme vyšší riziko krvácení a ulcerací, nebo na místech, která jsou náchylná na poranění. V neposlední řadě hemangiomy, které způsobují bolest, rozsáhlé deformity, nebo jsou nepříjemné esteticky.

Na rozdíl od infantilního hemangiomu, CH (kutánní i viscerální formy) nereagují na léčbu inhibitory angiogeneze (propranolol-

lem). Je potřeba chirurgická excize, případně terapie pulzním laserem. Chirurgická léčba se následně uplatňuje i při léčbě kožních defektů vzniklých po rychlé involuci.

## Komplikace

Kvůli odlišné histopatologii se CH častěji pojí s vážnými a život ohrožujícími komplikacemi způsobenými krvácením. Takových případů není v literatuře popsáno mnoho, jsou ale poměrně komplikované a mají dramatický průběh (5).

Malé léze mnohdy krvácí a ulcerují a naopak, ulcerace nás může upozornit na vyšší riziko vzniku krvácení (6). Velké léze mohou zakrvácet již perinatálně intratumorálně. Protože některé CH obsahují shunty, může zde vznikat masivní krvácení, hemoragický šok nebo až srdeční selhání. Krvácivé komplikace také mohou způsobovat anémii a mírnou trombocytopenii.

Masivní krvácení se řeší zejména kompresí a topickou aplikací kyseliny tranexamové (6), dále selektivní vaskulární embolizací a excizí. Podle klinického stavu může být nutná náhrada krevních ztrát transfuzními přípravky.

## Diskuze

Léčba inhibitory angiogeneze, ať už celková nebo lokální, se u CH neukázala jako efektivní. Od lokální léčby propranololovou mastí se navíc obecně ustupuje, protože nemůžeme kontrolovat celkovou denní dávku podaného propranololu, který má ve své topické i perorální formě nežádoucí účinky (např. poruchy spánku, reflux, respirační problémy, a jiné). U kongenitálních hemangiomů je vhodné nejdříve sledovat jejich vývoj a zároveň konzultovat plastického chirurga. U alarmujících hemangiomů je na místě chirurgické odstranění, a to co nejdříve.

## Stojí za zapamatování

- CH je benigní cévní tumor přítomný při narození.
- Obvykle sám rychle involuje, pokud nemizí do 14 měsíců, pak se pravděpodobně jedná o NICH.
- Tvoří červené, fialové nebo modré noduly a plaky, narozdíl od IH je GLUT-1 negativní.
- Léčba propranololem je neúčinná.
- U CH se častěji objevují krvácivé komplikace a ulcerace.

## LITERATURA

1. Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution. *J Pediatr.* 1996;128(3):329-335.
2. ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at „issva.org/classification“ Accessed [31.1.2024]
3. Kanada KN, Merin MR, Munden A, et al. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr.* 2012;161(2):240-245.
4. Wei H, Li Y, Li L, et al. Novel organoid construction strategy for non-involuting congenital hemangioma for drug validation. *J Biol Eng.* 2023;(17):32.
5. Al Malki A, Al Bluwi S, Malloizel-Delaunay J, et al. Massive hemorrhage: A rare complication of rapidly involuting congenital hemangioma. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(3):e159-e160.
6. Powell J, Blouin MM, David M, et al. Bleeding in congenital hemangiomas: crusting as a clinical predictive sign and usefulness of tranexamic acid. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(2):182-185.

7. Ayturk UM, Couto JA, Hann S, et al. Somatic Activating Mutations in GNAQ and GNA11 Are Associated with Congenital Hemangioma. *Am J Hum Genet.* 2016 7;98(4):789-795.
8. Giese RA, Turner M, Cleves M, et al. Propranolol for Treatment of Infantile Hemangioma: Efficacy and Effect on Pediatric Growth and Development. *Int J Pediatr.* 2021;2021:6669383.
9. Olsen GM, Nackers A, Drolet BA. Infantile and congenital hemangiomas. *Semin Pediatr Surg.* 2020;29(5):150969.
10. Boull C, Maguiness SM. Congenital hemangiomas. *Semin Cutan Med Surg.* 2016;35(3):124-127.
11. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(6):875-882.
12. Lee PW, Frieden IJ, Streicher JL, et al. Characteristics of non-involuting congenital hemangioma: a retrospective review. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(5):899-903.
13. Nasser E, Piram M, McCuaig CC, et al. Partially involuting congenital hemangiomas: a report of 8 cases and review of

the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(1):75-9.

14. Triana P, Rodríguez-Laguna L, Giacaman A, et al. Congenital hepatic hemangiomas: Clinical, histologic, and genetic correlation. *J Pediatr Surg.* 2020;55(10):2170-2176.
15. Kolbe AB, Merrow AC, Eckel LJ, et al. Congenital hemangioma of the face-Value of fetal MRI with prenatal ultrasound. *Radiol Case Rep.* 2019;14(11):1443-1446.
16. Gorincour G, Kokta V, Rypens F, et al. Imaging characteristics of two subtypes of congenital hemangiomas: rapidly involuting congenital hemangiomas and non-involuting congenital hemangiomas. *Pediatr Radiol.* 2005;35(12):1178-1185.
17. Gupta R, Bhandari A, Navarro OM. Pediatric Vascular Anomalies: A Clinical and Radiological Perspective. *Indian J Radiol Imaging.* 2023;34(1):103-127.
18. Mihál V, Čivrný J. Rychle involující kongenitální hemangiom (RICH) – odlišná histopatologická entita infantilního hemangiomu. *Pediatr. praxi.* 2022;23(3):219-223.



# 9. kongres Pediatrie pro praxi

**31. 5. – 1. 6. 2024  
HRADEC KRÁLOVÉ**

## AKREDITACE

- Účast bude v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena kredity pro lékaře.

## CÍLOVÁ SKUPINA

- pediatrii

## ODBORNÝ GARANT

- doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D.

## REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 19. 4. 2024: **1 500 Kč**
- při registraci od 20. 4. 2024: **1 900 Kč**
- při registraci na místě: **2 100 Kč**
- **25% sleva** pro lékaře do 35 let

## POŘADATEL A KONTAKT

- Společnost SOLEN, s. r. o.,  
ve spolupráci s Dětskou klinikou  
FN Hradec Králové
- Rostislav Reiningger  
778 775 664, reiningger@solen.cz

Registrace a další informace  
na [www.pedhradec.cz](http://www.pedhradec.cz)

SOLEN MEDICAL EDUCATION

NOVÉ MÍSTO KONÁNÍ



**MÍSTO KONÁNÍ**  
Kongresové centrum Aldis  
Eliščino nábř. 375, 500 02 Hradec Králové

## PŘEDBĚŽNÝ PROGRAM

### PÁTEK 31. KVĚTNA 2024

#### Psychologická péče v dětském věku

odborná garantka Mgr. Jana Ježková

- Psychologická ambulance Dětské kliniky FN HK v systému péče o dětské pacienty (0–19 let) – Ježková J.
- Nejčastější zakázky pediatrii pro psychodiagnostiku: poruchy řeči, zlobení, sebepoškození. Aneb o významu symptomu – Šimáčková K.

#### Endokrinologie

odborná garantka MUDr. Ivana Kotvalová

- Uzly ve štítné žláze u dětí a dospívajících – Kotvalová I.
- Genetika nádorů štítné žlázy dětí a dospívajících – Bendlová B.
- Hereditární nádorové syndromy – kazuistika – Dospělá P., Kotvalová I., Procyková K.

#### Aktuality v pediatrii

- Využití synergie imunomodulace a synbiotik v praxi – Kuniaková R., Pinček M.
- Colostrum – koncentrovaná síla protilátek a patentovaná probiotika v praxi pediatrii – Vagnerová H.

#### Vybrané kazuistiky z praxe

odborná garantka doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D.

- Fosfomycin v léčbě novorozenecké osteomyelitidy – Pokorná V.
- Holka nebo kluk – 1. příběh – Lecnarová R.
- Holka nebo kluk – 2. příběh – Vyroubalová V.
- Nemilé překvapení na závěr... – Klofátová A.

#### Alergologie a imunologie

odborná garantka MUDr. Dita Závěská

- Urtikárie v dětském věku – Závěská D.
- Běžný variabilní imunodeficit v dětském věku – Pellantová V.
- Anafylaxe v dětském věku – Pech J.

### SOBOTA 1. ČERVNA 2024

#### Je lékařské tajemství opravdu tajemství?

JUDr. Ing. Lukáš Prudil, Ph.D.

#### Mezioborová spolupráce

- Imunomodulans na dosah ruky – Herknerová M.
- Akutní ambulantní uroinfekce – Emmer J.
- Hidradenitis suppurativa: klíč k diagnóze skrytého onemocnění – Arenbergerová M.  
*Přednáška podporovaná společností Novartis s. r. o.*

#### Spolupráce se ZZS: co se nám podařilo změnit v léčbě závažných úrazů?

MUDr. Anatolij Truhlář

#### Přímá perorální antikoagulancia u dětí a dospělých

odborná garantka PharmDr. Petra Rozsivalová

- DOAC u pediatrické populace – Martanová S.
- DOAC v praxi: nejčastější otázky hematologům – Pejková M. A.
- Lékové interakce s DOAC, vybrané kazuistiky – Šorf A., Rozsivalová P.
- Intoxikace DOAC u dětí a dospělých ve statistikách Toxikologického informačního střediska, vybrané kazuistiky – Běhounková M.

Změna programu vyhrazena

# Management péče o novorozence matek s tyreopatiemi

MUDr. Alice Mocková, Ph.D.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Renata Pomahačová, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neonatologické oddělení, FN Plzeň

<sup>2</sup>Dětská klinika, FN Plzeň

Tyreopatie žen ve fertilním věku patří mezi nejčastější endokrinologická onemocnění. Nepoznané či nedostatečně léčené tyreopatie žen mohou být příčinou neplodnosti, komplikací v těhotenství a v neposlední řadě negativně ovlivňují vývoj plodu, zejména jeho metabolické procesy a funkci centrálního nervového systému. Abnormální hodnoty maternálních a následně fetálních hormonů štítné žlázy v prenatálním období mohou způsobit u novorozence ireverzibilní změny s dopadem na jeho tělesný a duševní vývoj. Článek má za cíl upozornit na nejčastější maternální tyreopatie, zejména autoimunitního původu, a ozřejmit jejich důsledky pro plod a novorozence. Ve sdělení je popsán klinický obraz a biochemické abnormality jednotlivých neonatálních tyreopatií a je diskutována jejich adekvátní terapie. Součástí sdělení je návrh vyšetřovacího algoritmu novorozenců, narozených matkám s poruchami funkce štítné žlázy.

**Klíčová slova:** tyreopatie, těhotenství, novorozenec, algoritmus.

## Management of care of newborns of mothers with thyreopathies

Thyreopathies in women of child bearing age are among the most common endocrinological diseases. Unrecognized or inadequately treated female thyroid disease can cause infertility, complications in pregnancy and, last but not least, negatively affect the development of the fetus, especially its metabolic processes and the function of the central nervous system. Abnormal levels of maternal and subsequently fetal thyroid hormones in the prenatal period can cause irreversible changes in the newborn, affecting its physical and mental development.

The aim of this article is to highlight the most common maternal thyreopathies, especially those of autoimmune origin, and to elucidate their consequences for the fetus and the newborn. The clinical picture and biochemical abnormalities of individual neonatal thyreopathies are described and their adequate therapy is discussed. The communication includes a proposal for an investigative algorithm for neonates born to mothers with thyroid disorders.

**Key words:** thyreopathies, pregnancy, newborn, algorithm.

## Úvod

Mateřské hormony štítné žlázy (tyroxin, T4 a trijodtyronin, T3) jsou nezastupitelné pro prekoncepční, koncepční a gestační období. Tyreoocyty plodu, který je v 1. trimestru zcela dependentní na hormonech štítné žlázy matky, začínají produkovat fetální hormony od 12.–16. gestačního týdne, nicméně dosta-

tečný přísun T4 od matky je důležitý po celou graviditu (1).

Placentární choriový gonadotropin (hCG) má značnou synergickou aktivitu s tyreoidu stimulujícím hormonem (TSH), proto se u gravidní ženy v 1. trimestru přechodně snižuje TSH a zdravá štítná žláza následně navýší tvorbu T4, nezbytného pro

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(2):92-95

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.018>

Článek přijat redakcí: 18. 1. 2024

Článek přijat k tisku: 21. 2. 2024

MUDr. Alice Mocková, Ph.D.

mockova@fnplzen.cz

vývoj plodu. U matky s neléčenou tyreopatií tato elevace nenastane a může se u ní vyvinout subklinická až klinická hypotyreóza. Dysfunkce tyreoidy, způsobující buď nadbytek či častěji nedostatek tyreoidálních hormonů u těhotných žen, je zapříčiněna především autoimunitními procesy (2). Na hypotyreóze matek se rovněž může podílet i deficit jódu ve stravě.

## Hypotyreóza žen v graviditě a její vliv na vývoj plodu a novorozence

Mezi nejčastější autoimunitní onemocnění štítné žlázy matek řadíme chronickou lymfocytární tyreoiditidu (Hashimotova tyreoiditida), která je charakterizována autoimunitní destrukcí štítné žlázy. Prezentována je buď strumou nebo atrofií štítné žlázy a vede k hypotyreóze (často i subklinické). Laboratorně u matek nacházíme vzestup TSH a snížení tyroxinu (T4) a hladina trijodtyroninu (T3) klesá až u těžké hypotyreózy. Subklinická (latentní) hypotyreóza je charakterizována elevací TSH při normálních hladinách T4 a T3. Typické protilátky proti tyreoperoxidáze (TPOAb) či proti tyreoglobulinu (TGAb) jsou přítomny u většiny pacientek, jejich vyšetření přispěje k odhalení etiologie choroby.

Hypotyreóza u žen bývá většinou diagnostikována a léčena již před těhotenstvím. Je-li gravidním ženám poskytována adekvátní substituce levotyroxinem (LT4), je pravděpodobné, že většina jejich plodů bude zásobena dostatečným množstvím tyreoidálních hormonů (4).

U 10–20 % hypotyreóz autoimunitní etiologie matek se vyskytují cirkulující blokující protilátky, inhibující vazbu TSH na jeho receptor (TRAK). Tyto protilátky od poloviny gravidity přecházejí transplacentárně a mohou omezovat produkci tyreoidálních hormonů u plodu a způsobovat fetální a přechodné poruchy funkce štítné žlázy. Postnatálně je však výskyt *tranzientní novorozenecké hypotyreózy* na podkladě TRAK velmi nízký (1 : 84 700) (3).

V případě klinicky či biochemicky ne diagnostikované maternální hypotyreózy autoimunitní etiologie s přítomností cirkulujících TRAK, vzniklé těsně před těhotenstvím či na jeho počátku, se však může rozvinout

závažná *fetální hypotyreóza*. Neléčená hypotyreóza u gravidních žen je dále spojována se závažnými komplikacemi (např. potraty, preeklampsie, prematurita, růstová retardace plodu, abrupce placenty aj). Deficit tyreoidálních hormonů během gravidity může vést k ireverzibilnímu poškození CNS plodu s následnou psychomotorickou retardací novorozence (2). U dětí mohou být přítomny projevy ataxie, spastické diplegie či hypotonie. Naštěstí se jedná o poměrně vzácný problém. Fetální hypotyreózu můžeme rovněž detekovat u dětí matek s tyreotoxikózou, léčených vysokými dávkami tyreostatik ve 3. trimestru (5).

Mezi další příčiny hypotyreózy u matek patří získaná forma, která může být důsledkem neadekvátní tyreoidální substituce po tyreoidektomii nebo po ablační léčbě jódem při autoimunitní hypertyreóze nebo jiné tyreopatie (nádory štítné žlázy, vícenodulární struma). Velmi vzácně se u matek jedná o *hypotyreózu vrozenou* nejčastěji na podkladě dysgeneze štítné žlázy nebo o *centrální hypotyreózu*. Léčba zmíněných forem hypotyreózy matek spočívá v každodenní substituci levotyroxinu. Pokud je žena adekvátně léčena od stanovení diagnózy a její terapie je ev. optimalizována v průběhu gravidity, plod ani novorozenec není ohrožen (6).

## Postnatální management dětí matek s hypotyreózou

Po narození dětí matek s autoimunitní hypotyreózou s TPOAb, které byly řádně léčeny LT4, není postnatální vyšetření funkce štítné žlázy u novorozence většinou nutné.

Při přítomnosti TRAK u matky s hypotyreózou je pravděpodobné, že výskyt vzácné tranzientní novorozenecké hypotyreózy bude detekován v rámci novorozeneckého laboratorního screeningu (NLS) stanovením hodnot TSH (7).

V případě hereditárního familiárního výskytu primární kongenitální hypotyreózy matek je vhodné prenatální genetické poradenství se stanovením rizika pro potomky. Případná hypotyreóza u novorozence bude rovněž detekována v rámci NLS.

U X-vázaných forem familiární kongenitální hypotyreózy matek je doporučováno stanovení hladin TSH a T4 u novorozenců mužského pohlaví.

Hodnota TSH pod 10 mIU/l v rámci NLS je považována za negativní a při hodnotách TSH nad 15 mIU/l (cut-off) je indikováno další vyšetření novorozence, včetně stanovení hladin TSH a fT4 v žilní krvi.

**Klinické známky hypotyreózy u novorozence** mohou být zpočátku nevyrazné, často dominuje pouze protražený ikterus. Při neléčeném onemocnění se postupně vyvíjí typické známky hypotyreózy – psychomotorická retardace, porucha růstu, opožděná osifikace, typická facies způsobená myxedémem a makroglosií, bradykardie, obstipace a umbilikální hernie.

**Diagnostika příčiny hypotyreózy u novorozence** kombinuje laboratorní vyšetření (stanovení TSH, T4, tyreoglobulinu, ev. TRAK v případě autoimunitní tyreoiditidy u matky) a ultrazvukové, ev. scintigrafické vyšetření štítné žlázy 99mTc pertechnátem k ozřejmění ektopické lokalizace štítné žlázy. Doporučené je dále ultrazvukové zhodnocení ledvin a srdce, v indikovaných případech pak genetické a podrobnější endokrinologické vyšetření. Nejčastější asociovanou poruchou bývá senzorieurální porucha sluchu, která by měla být zachycena vyšetřením tranzientních evokovaných otoakustických emisí v porodnicích či následně při foniatrickém vyšetření (7).

**Terapie hypotyreózy novorozence** spočívá v perorálním podávání syntetického preparátu levotyroxinu v dávce 10–15 µg/kg/den v jedné denní ranní dávce. Léčba by měla být zahájena do 14 dnů věku dítěte s cílem co nejrychlejší optimalizace hladin tyreoidálních hormonů. Novorozenec musí být sledován dětským endokrinologem, který titruje dávkování levotyroxinu podle hladin fT4 (horní hranice normy) a TSH do 3 mIU/l.

Novorozenecká tranzientní hypotyreóza, adekvátně léčená levotyroxinem, je spojována s normální neurovývojovou prognózou novorozenců. Vzhledem k tomu, že počas rozpadu mateřských TRAK imunoglobulinů třídy IgG trvá řádově několik týdnů, je podávání hormonů štítné žlázy novorozencům nutné jen několik měsíců. Pokud se jedná o permanentní kongenitální hypotyreózu, je terapie a endokrinologická dispenzarizace dítěte celoživotní.

## Hypertyreóza žen v graviditě a její vliv na vývoj plodu a novorozence

Na rozdíl od autoimunitní hypotyreózy může mít mateřská autoimunitní hypertyreóza mnohem větší dopad na fetální vývoj štítné žlázy a následně na její funkci u novorozence. Mezi velmi častá autoimunitní onemocnění žen ve fertilním věku řadíme Graves-Basedowovu chorobu (GB), která je provázána přítomností TSH receptor stimulačních protilátek třídy IgG (TRAK), přecházejících přes placentární bariéru. TRAK mohou nadměrně stimulovat fetální štítnou žlázu, což vede od poloviny gravidity k rozvoji fetální a eventuálně i neonatální hypertyreózy (8).

GB je laboratorně charakterizována sníženou, suprimovanou hodnotou TSH pod 0,1 mIU/l, v klinické formě současně se zvýšenou hodnotou T4 a T3, eventuálně jen T3. Výskyt GB v graviditě je 0,2% a neléčená maternální toxikóza může být spojena s potratem plodu, předčasným porodem, malformacemi a nízkou hmotností plodu. Možné je i srdeční selhání či tyreotoxická krize matky. V současné době je doporučováno podávat tyreostatika propylthiouracylového (PTU) typu pouze v 1. trimestru gravidity vzhledem k jeho výraznému hepatotoxickému efektu a v dalším průběhu těhotenství přejít na tyreostatika imidazolového (MMI) typu (9).

## Postnatální management dětí matek s hypertyreózou

Existují zhruba 3 modelové situace, vykreslující možné následky maternální hypertyreózy (10).

A) V prvním případě se jedná o **matku s pregestačně diagnostikovanou autoimunitní hypertyreózou (GB)**, která byla řešena operačně **tyreoidektomií či ablační léčbou radioaktivním jódem**. Matčina následná získaná hypotyreóza, vyžadující substituci levotyroxinem, představuje riziko embryonálního a časného fetálního nedostatku nebo při nesprávném dávkování i nadbytku tyreoidálních hormonů. Je známo, že i po definitivní léčbě mateřské GB (zejména radioaktivním jódem) může produkce TRAK pokračovat další roky. Pokud jsou TRAK přítomny a přetrvávají i na konci třetího trimestru těhotenství, přecházejí transplacentárně

a mohou způsobit (přechodnou) fetální či novorozeneckou hypertyreózu. Protilátky stimulační tyreoidu mohou být v některých případech nahrazeny protilátkami blokuujícími tyreoidu které mohou neutralizovat stimulační účinek TRAK. Pokud protilátky blokuující tyreoidu převažují, mohou teoreticky dokonce způsobit (pozdní) fetální a přechodnou kongenitální hypotyreózu. Proto stanovení charakteru a positivity mateřských autoprotilátek v prvním trimestru těhotenství určuje další směr vyšetřování.

V případě nízké či nulové positivity TRAK u matky v polovině gravidity není nutno plod a novorozence dále vyšetřovat. Je-li detekována vysoká pozitivita maternálních TRAK ( $\geq 2,5$ násobku horní hranice referenčního intervalu) je nutno plod a následně novorozence sledovat ohledně příznaků hypertyreózy. Stejně postupujeme v situaci, kdy jsou výsledky maternálních TRAK neznámé či nebyly vyšetřeny (11).

**Neonatální hypertyreóza** se vyskytuje u méně než 5 % novorozenců narozených matkám s GB, což odpovídá incidenci přibližně 1 z 50 000 novorozenců (15). Mezi **klinické příznaky neonatální hypertyreózy** řadíme dráždivost, špatné pití, pocení, nedostatečný přírůstek hmotnosti, exoftalmus, hypertermii, tachykardii, tachypnoii, strumu, v nejtěžších případech srdeční selhání.

Klinické podezření potvrdíme **laboratorním vyšetřením neonatálních hladin TSH, fT4 a TRAK**. V případě hodnocení tyreoidálních hormonů novorozence je nutno mít na paměti, že jeho hodnoty TSH po porodu se rychle zvyšují vlivem hormonu uvolňujícího tyreotropin, vyvolaného chladem. Elevace TSH vede ke stimulaci produkce fT4, který dosahuje vrcholu 3. den života a poté se pomalu snižuje.

**Léčba novorozenecké hypertyreózy** je indikována v případě přítomnosti klinických příznaků a nálezu snížené hodnoty TSH  $< 0,9$  mIU/l v kombinaci s vysokou či normální hodnotou fT4 (v období 3.–7. den života). Léčba spočívá v podávání antityreoidálního léku methimazolu (MMZ) v denní dávce přibližně 0,5 (0,2–1,0) mg/kg/hmotnosti/den ve 2–3 dávkách v kombinaci s LT4 v denní dávce 8–10  $\mu$ g/kg/hmotnosti (obojí perorálně) podle metody „blokovat a nahradit“. Možno je rovněž použít propylthiouracil (PTU) v denní dávce 5–10 mg/kg/hmotnosti (12).

Je-li těžká hypertyreóza doprovázena sympatickou hyperaktivitou, lze léčbu rozšířit přidáním propranololu 2 mg/kg hmotnosti denně ve dvou rozdělených dávkách perorálně. V případě hemodynamické nestability se podává jodid draselný (Lugolův jód, 1 kapka třikrát denně; jedna kapka obsahuje přibližně 5 mg jódu plus jodid) a lze přidat prednisolon (2 mg/kg denně v jedné nebo dvou rozdělených dávkách perorálně) či betablokátory. Léčba by měla být prováděna dětským endokrinologem, monitorována klinickým vyšetřením a měřením TSH a fT4 v intervalu 10–14 dní a stanovením TRAK v intervalu 3–4 týdny. Terapie může být ukončena, když se TRAK stanou nedetekovatelnými a odezní klinické příznaky.

B) V 2. případě se jedná o **těhotnou ženu, u které byla autoimunitní hypertyreóza diagnostikována těsně před graviditou a je léčena antityreoidálními léky**. Jako lék první volby v I. trimestru je udáván PTU. U matek s GB při léčbě tyreostatiky mohou být koncentrace tyreoidálních hormonů suboptimální. Příliš vysoké dávkování PTU může způsobit inhibici fetální produkce hormonů štítné žlázy a vznik fetální strumy, která indikuje častěji hypotyreózu plodu než hypertyreózu.

Je důležité si uvědomit, že během prvních dnů po porodu může být novorozenec biochemicky a klinicky hypotyreózní vlivem mateřské tyreostatické medikace. Vzhledem k tomu, že PTU i MMZ se z novorozenecké cirkulace rychle vylučují (PTU doba působení 12–24 hodin, MMZ 36–72 hodin), je tato primární hypotyreóza krátkodobého charakteru a obvykle netrvá déle než několik dní. Léčba se zahajuje nižší dávkou tyroxinu 5  $\mu$ g/kg/den. Incidence centrální neonatální hypotyreózy činí 1 : 35 000 (10).

Stejně jako v situaci A může TRAK způsobit hypertyreózu plodu po polovině těhotenství či rozvoji neonatální hypertyreózy. Otázkou zůstává zahájení tyreostatické terapie u asymptomatického novorozence. Dle některých autorů je vhodné zahájit terapii při vysokých hodnotách fT4 nad 35 pmol/l, detekovaných v období po 7 dnech života i při absenci klinických příznaků. Snahou je zabránit rozvoji kraniosynostózy či pozdějšímu kognitivnímu deficitu dítěte (13).

C) Ve 3. případě se jedná o **matku s nedostatečně léčenou nebo nedidiagnostikovanou autoimunitní hypertyreózou během těhotenství**. Tyto ženy mohou porodit novorozence s centrální hypotyreózou s nedostatkem tyreoidálních hormonů v důsledku nedostatečné produkce tyreostimulačního hormonu (TSH). Nejpravděpodobnější příčinou centrální hypotyreózy je vystavení fetální osy hypotalamus-hypofýza-štítná žláza vyšším koncentracím tyreoidálních hormonů, narušujícím její fyziologické zrání během intra-

uterinního života. Důvodem, proč se u těchto novorozenců vyvine centrální hypotyreóza a nikoli hypertyreóza, je to, že během poslední fáze těhotenství se maternální TRAK staly převážně blokujícími místo stimulačními protilátkami (14).

Ačkoli je novorozenecká centrální hypotyreóza na základě mateřské autoimunitní hypertyreózy považována za přechodnou poruchu, může přetrvávat až u 30 % postižených dětí a představuje tak jednoznačnou indikaci k léčbě tyroxinem (15).

## Závěr

Působení maternálních tyreopatií na plod a novorozence je ovlivněno řadou faktorů, zahrnujících aktivitu mateřské nemoci, závažnost orgánového poškození, přítomnost cirkulujících protilátek a medikamentózní terapii matky. Správně odebraná anamnéza a znalost přesné diagnózy a ev. terapie matky včetně výsledků laboratorních vyšetření jsou zásadní ke zvolení optimálního postnatálního managementu u jejich novorozenců.

## LITERATURA

- Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, et al. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5):e2015-2023.
- Negro R, Stagnaro-Green A. Clinical aspects of hyperthyroidism, hypothyroidism, and thyroid screening in pregnancy. *Endocr Pract.* 2014;20(6):597-607.
- Eng L, Lam L. Thyroid Function During the Fetal and Neonatal Periods. *Neoreviews.* 2020;21(1):e30-e36.
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guideline of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315-389.
- Sullivan SA. Hypothyroidism in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(2):308-319.
- Pearce EN. Management of Hypothyroidism and Hypothyroxinemia During Pregnancy. *Endocr Pract.* 2022;28(7):711-718.
- Pavone L, Vitaliti G, Caruso M, Pavone P. Neonatal autoimmune hypothyroidism: a patient report. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(9):957-961.
- Luz IR, Martins JR, Jerônimo M, et al. Neonates Born to Mothers with Graves' Disease: 15 Year Experience of a Pediatric Endocrinology Department. *Acta Med Port.* 2020;33(7-8):483-490.
- Dumitrascu MC, Nenciu AE, Florica S, et al. Hyperthyroidism management during pregnancy and lactation (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22(3):960.
- van der Kaay DC, Wasserman JD, Palmert MR. Management of Neonates Born to Mothers With Graves' Disease. *Pediatrics.* 2016;137(4):e20151878.

- van Trotsenburg ASP. Management of neonates born to mothers with thyroid dysfunction, and points for attention during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(4):101437.
- Samuels SL, Namoc SM, Bauer AJ. Neonatal Thyrotoxicosis. *Clin Perinatol.* 2018;45(1):31-40.
- Léger J, Delcour C, Carel JC. Fetal and Neonatal Thyroid Dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):836-846.
- Pyřáček B, Rumińska M, Witkowska-Śędek E, et al. Children With Neonatal Hyperthyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:877119.
- Weissenfels PC, Woelfle J, Korsch E, Joergens M, Gohlke B. Inconsistencies in the management of neonates born to mothers with „thyroid diseases“. *Eur J Pediatr.* 2018;177(11):1711-1718.

## ON-LINE KURZ

# Správná volba antibiotik

### PŘEDNÁŠKY

- ▶ **Která antibiotika preferujeme při antibiotické preskripci?**  
MUDr. Milan Trojánek, Ph.D.
- ▶ **Jak poznat, že pacient s respirační infekcí potřebuje antibiotika**  
MUDr. Lukáš Kohout
- ▶ **Která konkrétní antibiotika volit u jednotlivých syndromů**  
MUDr. Marek Štefan, MBA
- ▶ **Aktualizace doporučení pro antibiotickou léčbu akutního bakteriálního zánětu středouší v dětském věku – MUDr. Pavel Horník et al.**

### ODBOBNÝ GARANT

MUDr. Milan Trojánek, Ph.D.

### POŘADATEL

Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Klinikou infekčních nemocí a cestovní medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

POČET  
KREDITŮ **2**

Registrace  
ZDARMA

TERMÍN

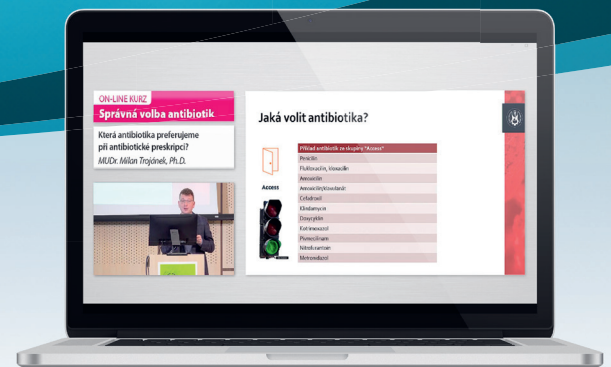
prosinec 2023  
až listopad 2024  
dostupný na  
[online.solen.cz](http://online.solen.cz)

PARTNER  
M.C.M.  
**KLOSTERFRAU**  
HEALTHCARE GROUP

MEDIÁLNÍ PARTNEŘI

Medicína  
pro praxi

Pediatric  
pro praxi



# Zdravie ohrozujúce rizikové správanie detí a mládeže

prof. PhDr. Ingrid Emmerová, PhD.

Pedagogická fakulta KU, Katedra pedagogiky a psychológie, Ružomberok

Príspevok približuje súčasný stav rizikového a problémového správania detí a mládeže s osobitným zreteľom na ohrozenie zdravia v Slovenskej republike. Prezentuje vybrané výsledky výskumu, ktorý bol realizovaný dotazníkovou metódou u učiteľov základných a stredných škôl na Slovensku. Poukazuje na nevyhnutnosť prevencie a jej realizátorov vrátane možností pediatrov v tejto oblasti.

**Kľúčové slová:** rizikové a problémové správanie, ohrozenie zdravia, prevencia, možnosti pediatrov v prevencii.

## Risky behaviour of children and youth and health risks

The paper presents the current state of risky and problem behaviour of children and youth, with a particular focus on health risks in the Slovak Republic. It presents selected results of a research which was carried out by questionnaire method among primary and secondary school teachers in Slovakia. The paper points out the necessity of prevention and its implementers, including the possibilities of paediatricians in this area.

**Key words:** risk and problem behaviours, health risks, prevention, possibilities of paediatricians in prevention.

## Úvod

Nevhodné správanie žiakov základných a stredných škôl je v súčasnosti často diskutovanou témou. Spektrum nevhodného – problémového či rizikového správania detí a mládeže je široké a neustále sa mení. Súčasnú situáciu dokresľujú okrem oficiálnych štatistických údajov z rôznych zdrojov (napr. zdravotníckej ročenky, výkazy úradov práce, sociálnych vecí a rodiny, štatistiky kriminality a pod.) aj výsledky školských výskumov (1, 2).

V oblasti školskej prevencie sa častejšie používa pojem **rizikové správanie**, čo sa prejavuje aj v strategických dokumentoch, metodických pokynoch a ďalších materiáloch. Rizikové správanie zahŕňa široký okruh maladaptívneho správania, čo môže spôsobovať určitú nejednoznačnosť.

U žiakov základných a stredných škôl ide o rôzne druhy nevhodného – problémového správania, ktoré sa ešte nemusí zaraďovať do

skupiny porúch správania či sociálnopatologických javov. Z pohľadu pedagogických a odborných zamestnancov škôl je pre nevhodné, provokujúce, agresívne či nedisciplinované správanie žiakov adekvátne označenie **problémové správanie** žiakov. Problémové správanie môže byť aj symptómom zdravotného alebo sociálneho znevýhodnenia dieťaťa alebo jeho nadania.

## Súčasný stav rizikového, resp. problémového správania detí a mládeže a zdravotné riziká

**Súčasný stav** zdravia ohrozujúceho rizikového, resp. problémového správania žiakov základných a stredných škôl v Slovenskej republike možno priblížiť cez výsledky výskumu, ktorý sme realizovali v mesiacoch október 2022 až marec 2023. Dotazníkovou metódou sme uskutočnili **výskum u učiteľov základných a stredných**

### DECLARATIONS:

#### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

#### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

#### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

#### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Pediatr. praxi.** 2024;25(2):96-99

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.019>

Článok prijat redakci: 1. 11. 2023

Článok prijat k tisku: 12. 12. 2023

prof. PhDr. Ingrid Emmerová, PhD.

ingrid.emmerova@ku.sk

**škôl** na Slovensku (N 384 respondentov), zastúpené boli všetky kraje. Výsledky ohľadne výskytu zdravie ohrozujúceho problémového správania žiakov a ich frekvencie prezentujeme v tabuľke 1.

Výsledky výskumu prezentujú z pohľadu učiteľov výrazné rozšírenie rizikového, resp. problémového správania u žiakov základných a stredných škôl. Ich sprievodným javom je množstvo negatív vrátane možných dopadov na zdravie.

Záveru nášho výskumu potvrdili, že závažným problémom v súčasnosti zostáva experimentovanie žiakov základných a stredných škôl s návykovými látkami, tak legálnymi, ako i nelegálnymi. Často ide o nefunkčnú copingovú stratégiu. Experimentovanie s návykovými látkami predstavuje veľké nebezpečenstvo vzniku závislosti. Akékoľvek užitie (vrátane prvokontaktu) môže mať za následok vznik akútnej intoxikácie a niešť riziko ťažkých otráv a ďalších problémov. Riziká užívania návykových látok sú rôzne. K najzávažnejším patria riziká zdravotné, pretože návykové látky (legálne i nelegálne) sa radia medzi rizikové faktory vzniku celého radu chorôb. Možno medzi ne zaradiť riziká pre psychické zdravie, ohrozenie kardiovaskulárneho systému, ďalej dýchacieho systému, poškodenie obličiek a i. Ďalšie riziká má injekčné užívanie návykových látok, ktoré sa spája s nebezpečenstvom šírenia hepatitídy či HIV. Nezanedbateľné sú aj úrazy a násilie (užívatelia sú tak obeť, ako aj agresori). Návykové látky sa často vyskytujú pri samovraždách a samovražedných pokusoch. Intoxikácia návykovou látkou môže vážne ohroziť zdravie a niekedy i život mladého človeka.

Podľa výsledkov nášho výskumu je najrozšírenejším problémovým správaním žiakov **fajčenie** tabakových cigariet, vyšší výskyt uvádzali učitelia stredných škôl ako základných. Aktívne i pasívne fajčenie tabakových cigariet so sebou prináša mnohé zdravotné riziká. Napriek legislatívnym obmedzeniam (napr. zákaz predaja cigariet osobám mladším ako 18 rokov) ide o návykovú látku pre deti a mládež dostupnú – cenovo i fyzicky. Naše zistenia korešponujú s výsledkami medzinárodného výskumu o zdraví školákov Health Behaviour in School-aged Children, ako aj Prieskumu TAD u žiakov základných

**Tab. 1.** Výskyt problémového správania žiakov základných a stredných škôl z pohľadu učiteľov (N = 384)

Výskyt problémového správania	nikdy		1 – 2x za rok		1 – 2x za mesiac		veľmi často, týždenne		priemer AM
	n	%	n	%	n	%	n	%	
fajčenie	68	17,71	148	38,54	22	5,73	146	38,02	2,64
pitie alkoholu	170	44,27	180	46,88	30	7,81	4	1,04	1,66
užívanie nelegálnych návykových látok	220	57,29	138	35,94	26	6,77	0	0	1,49
správanie s rysmi nelát. závislostí	195	50,78	124	32,29	25	6,51	40	10,42	1,77
agresívne správanie	46	11,98	147	38,28	100	26,04	91	23,70	2,61
šikanovanie	58	15,10	252	65,63	53	13,80	21	5,47	2,10
kyberšikanovanie	180	46,88	163	42,45	30	7,81	11	2,86	1,67
samovražedné konanie	286	74,48	97	25,26	1	0,26	0	0	1,26
sebapoškodzovanie	189	49,22	183	47,66	12	3,12	0	0	1,54
poruchy príjmu potravy	171	44,53	199	51,82	14	3,65	0	0	1,59
rizikové sexuálne správanie	270	70,31	101	26,30	12	3,13	1	0,26	1,33
záškoláctvo	84	21,88	121	31,51	99	25,78	80	20,83	2,46
krádeže	177	46,09	189	49,22	18	4,69	0	0	1,59
extrémistické prejavy	244	63,54	111	28,91	27	7,03	2	0,52	1,45
vandalizmus	122	31,77	167	43,49	72	18,75	23	5,99	1,99

a stredných škôl a ich učiteľov a Európskeho školského prieskumu o alkohole a iných drogách (ESPAD).

Odborníci (3, 4) upozorňujú na nové formy užívania nikotínu žiakmi (zahrievaný tabak, nikotínové sáčky, elektronické cigarety), ktoré žiaci vnímajú ako „neškodné“. Naši respondenti – učitelia, poukazovali aj na trend žuvania tabaku, tak u chlapcov, ako aj dievčat.

**Pitie alkoholu žiakmi** potvrdili vo výskume učitelia základných aj stredných škôl. Alkohol je návyková látka legálna a v spoločnosti tolerovaná, má významný podiel pri intoxikáciách detí a mládeže. Možno upozorniť na niektoré rizikové trendy v súvislosti s pitím alkoholu u detí a mládeže. Osobitne nebezpečné je nárazové pitie, tzv. binge drinking, keď mladí ľudia v krátkom čase vypijú veľké množstvo alkoholu s cieľom čo najrýchlejšie sa opiť. Ďalej tzv. drunkorexia, keď človek znižuje svoj energetický príjem z potravy, aby mohol vypíť viac alkoholu (keďže alkohol je kalorický), môže ísť aj o šetrenie finančných prostriedkov určených na stravu (typické pre deti a mládežna internátoch), aby sa mohli minúť na alkohol. Ďalším nebezpečným trendom, najmä u mládeže, je pitie alkoholu spolu s energetickými nápojmi.

Deti a mládež majú osobné skúsenosti okrem legálnych návykových látok aj s nelegálnymi, čo z pohľadu pedagógov potvrdili výsledky nášho výskumu. Medzi nelegálnymi látkami dominuje marihuana. V Českej republike podobne ako na Slovensku je extáza po marihuane druhou najčastejšie

vyskúšanou návykovou látkou, odborníci (5) uvádzajú, že hlavným rizikom pri intoxikácii alebo netolerancii je rozvoj sérotonínového syndrómu, hypertermia a vznik významnej arytmie.

Žiakov základných a stredných škôl ohrozujú aj tzv. nelátkové závislosti. **Správanie s rysmi nelátkových závislostí** uviedlo vyše 49 % respondentov – učiteľov. Ide o takú podobu návykovej choroby, keď sa závislosť nevytvorila od konkrétnej látky, ale od určitej činnosti a ďalších faktorov, ktoré sú s touto činnosťou spojené. Podstatou týchto porúch je chorobná túžba, návykovosť a kompulzivnosť. U dospelujúcich ide často o problém v súvislosti s online prostredím. V tejto vekovej kategórii najčastejšie ide o nadmerné používanie internetu, nie závislosť. Nadmerné používanie však jednotlivci škodí a môže sa rozvinúť excesívne používanie internetu až vyslovene návykové závislostné správanie (internetová závislosť). Pri excesívnom používaní internetu ide o nadmerné používanie internetu, ktoré vedie ku komplikáciám v rôznych oblastiach života. V oblasti zdravia môže ovplyvniť fyzické i psychické zdravie (sedavý životný štýl, nadváha, bolesti hlavy a chrbtice, zhoršenie zraku, chybné držanie tela, narušenie spánkového rytmu a pod.).

V tejto súvislosti je vhodné upozorniť aj na riziká online výziev (tzv. challenges). Okrem pozitívne zameraných však existuje veľké množstvo výziev, ktoré môžu (osobitne vo vekovej kategórii detí a mládeže) spôsobiť

vážnu psychickú či fyzickú ujmu. Ich podstatou je zapojiť sa do plnenia nebezpečných úloh s následným natáčaním a zverejnením na internete.

Závažnou skutočnosťou sú výsledky, ktoré sa týkajú **agresívneho správania a šikanovania žiakov**. Výskyt agresívneho správania veľmi často, týždenne uviedlo 23,7% a šikanovania 5,5% učiteľov, 1 – 2x za mesiac to bolo 26% pri agresívnom správaní a 13,8% pri šikanovaní. Naše empirické zistenia potvrdili aj trend prenosu agresívneho správania do kyberpriestoru. **Kyberšikanovanie** nikdy nezaznamenalo 46,9% učiteľov.

Okrem možných poranení pri fyzickom útoku patria k výrazným zdravotným rizikám psychické následky (stres, depresie). Obete šikanovania sa neraz pokúsia o samovraždu. Strohmeier a Gradinger (6) poukázali na skutočnosť, že vyššia úroveň kybernetickej viktimizácie je spojená so zvýšenými somatickými problémami.

U žiakov základných a stredných škôl sa vyskytuje aj **autoagresívne správanie**. Medzi autoagresívne prejavy patrí sebapoškodzovanie, samovražedné pokusy a samovraždy, vo výskume sme zisťovali frekvenciu ich výskytu podľa učiteľov. Samovražedné pokusy u žiakov uviedlo spolu 98 učiteľov a sebapoškodzovanie až 195 respondentov.

Naše zistenia ohľadne samovražedného konania žiakov korešpondujú s oficiálnymi štatistickými údajmi z Národného centra zdravotníckych informácií (7). Samozrejme, je nutné brať do úvahy istú latenciu samovražedných pokusov (napr. skryté samovraždy a samovražedné pokusy pod vplyvom návykovej látky). Počty samovražedných pokusov sú oproti dokonaným samovraždam vyššie.

**Poruchy príjmu potravy** sú závažnými javmi, ktoré sa vyskytujú aj u detí a mládeže (teda žiakov základných a stredných škôl), čo potvrdili aj výsledky nášho výskumu. Predstavujú vážny problém, pretože ohrozujú zdravie a dokonca niekedy aj život človeka. Poruchy príjmu potravy sa liečia na psychiatrii. V Slovenskej republike sa podľa údajov Národného centra zdravotníckych informácií dievčatá, ako i chlapci liečili a liečia s diagnózou F50 vo vekových kategóriách do 14 rokov aj od 15 do 19 rokov. Jednoznačne dominujú dievčatá. Podobne výsledky HBSC potvrdili,

že za posledné štyri roky sa výskyt príznakov porúch príjmov potravy zvýšil (8).

**Rizikové sexuálne správanie** žiakov možno podľa výsledkov nášho výskumu považovať za ojedinelé. Miovský (9) za sexuálne rizikové správanie považuje súbor behaviorálnych prejavov sprevádzajúcich sexuálne aktivity a vykazujúcich preukázateľný nárast zdravotných, sociálnych a ďalších typov rizík, ako aj fenomény kombinujúce viac typov rizikových prejavov. K rizikovému sexuálnemu správaniu žiakov možno zaradiť: predčasný sexuálny život, nezrelosť jedného či oboch partnerov, promiskuitu, nadväzovanie sexuálnych kontaktov s neznámymi osobami, prostitúciu, zverejňovanie intímnych fotografií alebo videí na webe a i. Pri kombinovaní s ďalším druhom rizikového správania je to najmä s užívaním alkoholu a ďalších návykových látok.

K rozšírenému problémovému správaniu podľa našich výsledkov patrí **záškoláctvo**, úmyselné bezdôvodné vynechávanie školskej dochádzky, dieťa sa zámerne snaží vyhnúť sa školským povinnostiam. Ide o porušenie jedného zo základných pravidiel, ktoré vymedzujú úlohu žiaka, pretože jeho povinnosťou je chodiť do školy. Záškoláctvo má charakter vyhýbavej reakcie, jeho cieľom je vyhnúť sa nepríjemným školským povinnostiam, môže to byť aj strach zo skúšky či strach zo šikanovania. Môže mať však aj charakter dobrodružstva. Záškoláci trávajú svoj nadobudnutý voľný čas rozličným spôsobom, od relatívne neškodného sledovania televízie či čítania doma cez túlanie sa (individuálne alebo s partiou) až po fajčenie, pitie alkoholu, experimentovanie s nelegálnymi návykovými látkami, návštevu pohostinstiev a herní, dokonca dopúšťanie sa delikventného správania.

## Záver

Výsledky nášho výskumu z pohľadu pedagógov potvrdzujú výskyt rizikového a problémového správania u žiakov základných a stredných škôl. K limitom nášho výskumu patrí skutočnosť, že išlo o prevalenciu rizikového správania žiakov z pohľadu učiteľov. Učiteľia môžu svojím pohľadom nadsadiť alebo naopak podhodnocovať výskyt rizikového správania žiakov. Napriek tomu

možno konštatovať, že súčasná situácia si vyžaduje, aby sa tejto oblasti venovala intenzívna pozornosť najmä **z preventívneho hľadiska**. Ako uvádzajú Kabíček a Hamanová (10) komunikácii s dospievajúcim sa učiteľ, psychológ alebo lekár učí celý život – na jednej strane treba byť priateľský, pozorný a empatický, na druhej strane zosobňovať autoritu, ktorá dospievajúceho privedie k zodpovednosti, nevyhnutnosťou je dobrá znalosť problematiky.

Škola, predovšetkým základná, má dôležitú úlohu, keďže ju navštevuje celá populácia vo veku od 6 rokov okrem ojedinelých výnimiek. V škole je preto nevyhnutné vykonávať prevenciu rizikového, resp. problémového správania. Pri realizovaní prevencie rizikového či problémového správania je nutné klásť dôraz na jej systematickosť, premyslené koordinované plánovanie a profesionalizáciu.

Realizátori prevencie môžu byť okrem zamestnancov školy aj **odborníci z externého prostredia**, vtedy majú žiaci príležitosť vypočuť si rôzne fakty aj od iných ľudí, majú možnosť porovnávať a korigovať získané informácie a svoje postoje. **Pediater** môže zohrať aktívnu úlohu v oblasti prevencie – ako odborník, ktorý dokáže adekvátne komunikovať s vekovou kategóriou detí a mládeže. Je vhodné, aby uskutočňoval besedy na školách na tému zdravotných dopadov rizikového a problémového správania. Okrem toho zohráva úlohu aj pri depistáži jednotlivých foriem rizikového správania. Ak pediatri v ambulanciách zistia napr. užívanie návykových látok, majú možnosť odporučiť ohrozenému mladému človeku ďalšiu profesionálnu pomoc a poslať ho k špecialistovi.

V rámci školskej prevencie je potrebné venovať pozornosť zdravotným rizikám problémového správania. Plánovať, zaradiť a realizovať preventívne aktivity aj na témy, ako sú poruchy príjmu potravy či excesívne používanie internetu.

V oblasti prevencie sexuálne rizikového správania možno súhlasiť s odborníkmi (11), že komplexná sexuálna výchova sa ukázala ako účinná a efektívna pri spolupráci medzi zdravotníckymi službami a formálnymi inštitúciami, ako sú školy. Aj v oblasti prevencie ďalších negatívnych javov je potrebný

celospoločenský prístup a koordinované celospoločenské úsilie. Akcentuje sa požiadavka profesionalizácie prevencie v školskom prostredí, najmä v súvislosti s profesionálnym zabezpečením prevencie

prostredníctvom erudovaných odborníkov, ako aj dôsledné riešenie prvých prejavov rizikového či problémového správania, aby sa neprehlbovali a nespôsobili vážnejšie zdravotné problémy.

## LITERATÚRA

1. Čerešník M, Tomšík R, Čerešníková M. Risk Behaviour and Attachment of Adolescents in Lower Secondary Education in Slovakia. TEM Journal. 2017;6(3):534-539. DOI: 10.18421/TEM63-14.
2. Emmerová I. Výskum rizikového a problémového správania žiakov základných a stredných škôl. Studia Scientifica Facultatis Paedagogicae. 2022;21(1):9-18. DOI: 10.54937/ssf.2022.21.1.9-18.
3. Králíková E. Kouření, tabák, nikotin, děti a dospívající. Pediatr. praxi. 2021;22(4):253-255. DOI: 10.36290/ped.2021.052
4. Štěpánková L. Léčba závislosti na nikotinových sáčcích u dětí a dospívajících – dvě kazuistická sdělení. Pediatr. pra-

- xi. 2023;24(2):105-106. DOI: 10.36290/ped.2023.031.
5. Nowakova M, Trávníček B, Frelich M, Pavlíček J. Akutní jaterní selhání po intoxikaci MDMA (extáze). Pediatr. praxi. 2023; 24(1):53-56. DOI: 10.36290/ped.2023.021.
6. Strohmeier D, Gradinger P. Cyberbullying and cyber victimization as online risks for children and adolescents. Eur. psychol. 2022; 27(2):141-150. DOI:10.1027/1016-9040/a000479
7. Samovraždy a samovražedné pokusy v SR. Bratislava. Dostupné na: <http://www.nczisk.sk>.
8. Madarasová Gecková A, Husárová D, et al. Sociálne determinanty zdravia školákov HBSC – Slovensko – 2021/2022. Košice: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika 2023. DOI: 10.33542/

SDZ-0214-5.

9. Miovský M a kol. Prevencia rizikového chovania v školstvi. Praha: UK 2015: 328 s.
10. Kabiček P, Hamanová J. Záver – možnosti prevencie syndromu rizikového chovania v dospivani. In: Kabiček P, Csémy L, Hamanová J a kol. Rizikové chování v dospívání a jeho vztah ke zdraví. Praha: Triton 2014:333-334.
11. Badriah S, Tambuala F, Herlinah L, et al. The effect of comprehensive sexual education on improving knowledge, attitudes, and skills in preventing premarital sexual behavior in adolescents. Kontakt. 2023;25(1):50-56. DOI: 10.32725/kont.2023.004.

# Pediatric pro praxi na rok 2024

## Už máte předplaceno?

 **SOLEN**  
let s vámi



## PŘEDPLATNÝM ČASOPISU NA ROK 2024 ZÍSKÁTE

6 čísel ve vaší schránce

Tematická suplementa

Čtení na tabletech,  
PC a telefonech

Přístup do archivu  
časopisu on-line

**OBJEDNÁVEJTE**

[www.pediatricpropraxi.cz](http://www.pediatricpropraxi.cz)

[předplatne@solen.cz](mailto:předplatne@solen.cz)

585 204 335



# Kloubní hypermobilita a Gorlinovo znamení

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.<sup>1</sup>, MUDr. Jana Šťastná, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Blanka Pinková, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatrická klinika, LF MU a FN Brno

<sup>2</sup>Dětské kožní oddělení, Pediatrická klinika, LF MU a FN Brno

**Klíčová slova:** kloubní hypermobilita, Gorlinovo znamení, Ehlersovy-Danlosovy syndromy.

**Key words:** joint hypermobility, Gorlin's sign, Ehlers-Danlos syndrome.

U 15letého chlapce s podezřením na Ehlersův-Danlosův syndrom (EDS) bylo provedeno cílené komplexní vyšetření. Rozhodující pro toto vyšetření bylo, že EDS prokázala genetická analýza jeho 9leté sestry, ale také to, že přibližně od školního věku byla u chlapce pozorována kloubní hypermobilita a její příčina nebyla prozatím objasněna. Matka obou sourozenců je zdravá, otec je heterozygotem Leidenské mutace (FV Leiden), oba rodiče nemají projevy EDS; údajně jeden z prarodičů má některé klinické příznaky EDS vyjádřeny, ale genetické vyšetření provedeno nebylo. Osobní anamnéza hochy je bez pozoruhodností, mívá běžnou nemocnost, ve věku 13 r. byla u něj prokázána identická varianta FV Leiden jako u otce. Pohybově je chlapec velmi aktivní (fotbal, florbal, stolní tenis).

Fyzikálnímu nálezu dominovaly tyto odchylky: mírná kožní hyperextenzibilita, jemná/hebká kůže, hypermobilita kloubů (Obr. 1), snížená podélná a příčná klenba nosu a Gorlinovo znamení (Obr. 2). Molekulárně genetickým vyšetřením byla prokázána mutace genu *COL5A1* v heterozygotním stavu a chlapec tak má klasický typ EDS (identický nálezn jako u sestry). Vyšetření dalších odborných specializací (kardiologie, neurologie, oční, sonografie břicha a pánve) zaměřená na možné postižení jiných orgánů při EDS byla s normálním nálezem; ortopedie doporučila cviky k úpravě plochonoží, rehabilitace sestavila hochovi individuální kinezioterapii se zaměřením na kontrolu pohybových stereotypů. Chlapec zůstává v trvalém sledování, kdy nejméně 1x/rok by se měla jednotlivá specializovaná vyšetření opakovat. Prognóza

**Obr. 1.** Projev kloubní hypermobility – při předklonu a fixovaných kolenních kloubech v extenzi se vyšetřovaný dokáže dotknout dlaněmi země



**Obr. 2.** Gorlinovo znamení – schopnost dotknout se nosu špičkou jazyka



## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(2):100-101

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.020>

Článek přijat redakcí: 11. 3. 2024

Článek přijat k tisku: 13. 3. 2024

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.

dolezel.zdenek@fnbrno.cz

onemocnění quoad vitam je příznivá, ale v případě rozvoje orgánových komplikací může vyústit v trvalou morbiditu.

EDS je souhrnné označení pro skupinu vrozených onemocnění pojivové tkáně. Patogenetickým podkladem jsou mutace genů, které způsobují defektní syntézu kolagenu. To vede k typickým klinickým projevům onemocnění, kterými jsou kožní hyperexcitabilita, kloubní hypermobilita a poškození dalších orgánů, resp. orgánových systémů (skelet, kosterní svalovina, srdeční chlopně, cévy, oko aj.). Prevalence je udávána v širokém rozptylu 1 : 5 000–100 000 a je důsledkem toho, že současná klasifikace EDS z r. 2017 vychází z poznatků molekulární diagnostiky, kdy je rozlišováno 13 subtypů tohoto onemocnění, jejichž dědičnost je autozomálně dominantní nebo autozomálně recesivní. Složitost EDS umocňuje poznatek, že některé subtypy mohou mít patologii ve více genech a jedna varianta choroby proto může mít i více typů dědičnosti. Vše výše uvedené se tak promítá do značně variabil-

Tab. 1. Diagnostika kloubní hypermobility – Beightonovo skóre

Hodnocený znak	Negativní	Jednostranný	Oboustranný
Pasivní apozice palce k flexorové straně předloktí s dotykem	0	1	2
Pasivní dorziflexe malíku > 90°	0	1	2
Hyperextenze v loketním kloubu > 10°	0	1	2
Hyperextenze v kolenním kloubu > 10°	0	1	2
Předklon při fixovaných kolenních kloubech v extenzi, kdy se dlaně dotknou země: 1 bod			
Hodnocení: pro hypermobilitu svědčí hodnota ≥ 5 bodů			

ního spektra klinických příznaků a tíže postižení jednotlivých nemocných. Není proto žádnou vzácností, že mezi nositeli stejné mutace jsou fenotypické projevy EDS rozdílné; bylo tomu tak i v našem případě, kdy chlapcova sestra měla řadu příznaků EDS zřetelněji vyjádřeny než on. U dětí s kloubní hypermobilitou je možno v podmínkách běžné pediatrické praxe alespoň orientačně s výhodou využít Beightonovo skóre (Tab. 1). Při pozitivním skóre a pouze izolované hypermobilitě je však vhodné zvážit, zda dítě nemá kloubní hypermobilitu podmíněnou tělesnou aktivitou, při které je hypermobilita cíleně trénována (gymnastika, atletika, ba-

let/tanec). V případě diagnostických rozpaků je racionální dítě odeslat na specializované dermatologické pracoviště, kde se rozhodne o dalším postupu. I přesto, že k diagnóze EDS lze využít histologické vyšetření vzorku kůže, je nejpřesvědčivější genetická analýza. Nemocní s EDS musí být v trvalém komplexním sledování.

Pozn.: původ eponyma EDS – onemocnění poprvé popsal (1901) dánský dermatolog Edvard Ehlers, následně (1908) francouzský dermatolog Henri-Alexander Danlos uvedl hlavní znaky choroby. Není bez zajímavosti, že onemocnění zmiňuje již Hippokrates 400 let př. n. l.

# Plánované kongresy Pediatrie pro praxi v roce 2024



Více informací na [www.kongrespediatrie.cz](http://www.kongrespediatrie.cz)



# Na pšenici závislá námahou indukovaná anafylaxe

MUDr. Barbara Mílková

Alergomed, s. r. o., Třinec

Na pšenici závislá námahou indukovaná anafylaxe – z angl. WDEIA (wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis) je vzácná, ale potenciálně závažná potravinová alergie, při které dochází k rozvoji anafylaxe, pokud je potravina obsahující pšenici konzumována do 4 hodin před fyzickou aktivitou nebo záhy po jejím ukončení, přičemž její konzumace bývá za jiných okolností pacientem tolerována. Na jejím vzniku se vedle fyzické námahy mohou spolupodílet i některé další kofaktory.

**Klíčová slova:** food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA), wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis, (WDEIA), anafylaxe, gliadin.

## Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis

Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis (WDEIA) is a rare but potentially serious food allergy in which anaphylaxis develops if food containing wheat is consumed within 4 hours before or shortly after physical activity. While its consumption is tolerated by the patient under other circumstances. In addition to physical exertion, some other cofactors can contribute to its development.

**Key words:** food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA), wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis (WDEIA), anaphylaxis, gliadin.

## Úvod

Námahou indukovaná anafylaxe (z angl. exercise-induced anaphylaxis, EIA) je definována jako výskyt alergických symptomů různého stupně závažnosti během nebo záhy po ukončení fyzické aktivity. Námahou indukovaná anafylaxe závislá na potravině (z angl. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis, FDEIA) je podtypem námahou indukované anafylaxe, při kterém je rozvoj alergických symptomů podmíněn souběhem fyzické aktivity a konzumace konkrétní potraviny, kdy ve většině případů konzumace potraviny předchází fyzické aktivitě. Daná potravina je pacientem za jiných okolností tolerována, také samotné cvičení pacienti z této skupiny tolerují bez potíží (1). Jako potravinový spouštěč alergické reakce závislé na námaze bylo identifikováno vícero potravin. Poprvé byla v roce 1979 popsána reakce na mořské plody konzumované pacientem před vytrvalostním během (2). Spolu s pšenicí jsou mořské plody

nejčastějším vyvolávajícím faktorem FDEIA (1), dále byly popsány reakce po celeru, oříšcích, grepech a dalších potravinách (3).

Mezi nejčastější příznaky anafylaxe u FDEIA patří:

- pruritus, urtikárie, angioedém,
- stridor, laryngospasmus, dysfonie, dyspnoe, bolesti na hrudi,
- GIT příznaky: kolika, nauzea, vomitus, průjem,
- cefalea, ztráta vědomí,
- hypotenze.

Prevalence FDEIA má narůstající tendenci. Udává se, že námahou indukovaná anafylaxe (EIA) tvoří 5–15 % všech případů anafylaxe (3), z toho se u 33–50 % jedná o námahou indukovanou anafylaxi závislou na potravině (4). Nejčastěji se vyskytujícím podtypem FDEIA je námahou indukovaná anafylaxe závislá na pšenici (WDEIA). Zatímco na kofaktorech (včetně fyzické námahy) nezávislá alergie

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(2):102-104

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.021>

Článek přijat redakcí: 1. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 5. 3. 2024

MUDr. Barbara Mílková

barbara.milkova@alergomed.cz

na pšenici je častější u mladších dětí, pokud k rozvoji alergie na pšenici dojde ve starším školním věku a později, má spíše charakter WDEIA (5). Tíže příznaků je velmi různorodá od zcela diskrétních až po život ohrožující.

K rozvoji příznaků WDEIA může docházet při cvičení různé intenzity, ve kterékoli fázi cvičení nebo krátce po jeho skončení. Nejčastěji byl rozvoj alergických symptomů popisován při aktivitách jako je běh, rychlá chůze, aerobik, plavání, cyklistika, lyžování (3).

Patofyziologie WDEIA je složitá a zatím ne zcela prozkoumaná. U pacientů s námahou indukovanou anafylaxí byla ve výsledcích laboratorních vyšetření prokázána elevace sérového histaminu a tryptázy (10) svědčící pro stav po degranulaci mastocytů s uvolněním mediátorů alergické reakce. Klíčový význam v rozvoji WDEIA má nejčastěji senzibilizace na  $\omega$ 5-gliadin, který patří mezi zásobní bílkoviny obilného zrna, je termostabilní a odolný vůči trávicím enzymům (6). Jsou dokumentovány reakce i na jiné lepkové alergenové komponenty pšenice (např.  $\alpha/\beta$  gliadin) (7), vzácně na nelepkové alergereny (pšeničný lipid transfer protein). V asijských zemích je známa perkutánní senzibilizace na hydrolyzované pšeničné proteiny používané v kosmetice, první případy byly zaznamenány i v Evropě (8). Vzácně může být příčinou  $\omega$ 5-gliadin-negativní WDEIA zkřížená reaktivita mezi pylem trav a pšenice, která mívá jinak ve většině případů podobu asymptomatické senzibilizace na pšenici (9).

Hypotéz snažících se vystihnout patofyziologický mechanismus vzniku WDEIA je vícero.

Během fyzické zátěže dochází k redistribuci krve z oblasti splachniku do periferie, snižuje se průtok krve střevem, což může vést k jeho hypoperfuzi, následně dysregulaci střevní bariéry a zvýšení permeability střevního epitelu, čímž se zvyšuje vstřebávání alergenů ze střeva. Při námaze také dochází k aktivaci slizniční tkáňové transglutaminázy (11). Během cvičení jsou vyplavovány endogenní endorfiny, o nichž je známo, že dosud nezjištěným mechanismem napomáhají k degranulaci žírných buněk (12).

Dalšími možnými kofaktory alergické reakce u WDEIA je užívání nesteroidních antiflogistik (NSAID), konzumace alkoholu a probíhající infekční onemocnění. Vlivem těchto kofaktorů

může docházet ke snížení prahového množství lepku potřebného k vyvolání alergických projevů. V důsledku tepelného poškození, požití alkoholu a NSAID dochází k dysfunkci těsných spojů (tigh junctions) v gastrointestinálním epitelu, a tím ke zvýšení jeho permeability (11). Infekční onemocnění byla popsána jako významné kofaktory anafylaxe v různých kazuistikách a registrech anafylaxe (13). NSAID mohou podporovat degranulaci žírných buněk prostřednictvím ovlivnění metabolismu kyseliny arachidonové.

Diagnostika příčiny anafylaxe spadá do kompetence alergologa. Prvním krokem v diagnostice WDEIA je podrobná anamnéza, kde by měl být kladen zvláštní důraz na přítomnost potenciálních kofaktorů. V laboratorní diagnostice lze využít vyšetření specifických IgE, které by mělo být provedeno nejdříve za 4 týdny po reakci. Provedení tohoto vyšetření bezprostředně po alergické reakci, v tzv. refrakterní fázi, může vést k falešně negativnímu výsledku. Laboratorně prokázaná senzibilizace ještě neznamena alergii, pokud není shoda s anamnestickými údaji. Diagnózu můžeme upřesnit využitím komponentové diagnostiky, při které vyšetříme senzibilizaci na přesně definované alergenní bílkoviny (z alergenů pšenice např.  $\omega$ 5-gliadin). Dalšími diagnostickými nástroji jsou kožní prick testy, které lze provést s nativní potravinou. Pro WDEIA byl navržen a ověřen protokol pro expoziční test s námahou, který však není v typických případech pro diagnózu vyžadován (14).

Kauzální léčba WDEIA neexistuje, proto prevence recidivy anafylaxe spočívá v režimových opatřeních. Samotné preventivní podávání antihistaminik rozvoji reakce nezabránilo. Každého pacienta je nutné vybavit pohotovostním balíčkem včetně adrenalinového autoinjektoru a poučit ho o jeho správném použití a rozpoznání příznaků počínající anafylaxe. Pacientovi doporučíme, aby v případě prodromů alergické reakce ihned přerušil tělesnou aktivitu a dle stavu aplikoval léky z balíčku první pomoci. Pacienta dále poučíme o nutnosti dodržování režimových opatření, v případě WDEIA doporučíme vyhybat se konzumaci potravin s obsahem pšenice 4 hodiny před cvičením a hodinu po jeho skončení, necvičit o samotě a mít vždy u sebe pohotovostní balíček.

## Kazuistika

Dívka se narodila z fyziologické gravidity, porod proběhl v termínu, spontánně, s normální poporodní adaptací, porodní hmotnost byla 3 000 g, délka 50 cm. Kojena byla 1 rok. Byla řádně očkována dle očkovacího kalendáře. Prospívala dobře, netrpěla zvýšenou nemocností. V kojeneckém věku mívala sušší kůži, ale nebyl pozorován výskyt atopického ekzému. Ve věku 2 let byla hospitalizovaná na dětském oddělení pro výskyt vertiga. Provedené CT mozku neprokázalo žádný patologický nález, vertigo spontánně odeznělo. Do 12 let byla sledována v naší alergologické ambulanci pro lehké alergické astma bronchiale, přechodně užívala antileukotrieny s výborným efektem. Po dobu dalších 5 let se rodiče s dítětem ke kontrole nedostavili, dle rodičů bylo v té době i přes vysazení preventivní antiastmatické léčby zcela bez dýchacích potíží. Pacientku jsme znovu vyšetřili v jejích 17 letech po proděláním suspektní anafylaktické reakce. K reakci došlo v červnu při horské túře. Dívka udávala, že krátce před začátkem potíží konzumovala čokoládovou tyčinku, jejíž složení jsme prozkoumali, ale nenašli v něm nic, co by dívka za jiných okolností netolerovala. Také nám sdělila, že 2–3 hodiny před začátkem obtíží snědla rohlík s máslem a šunkou. Dotazovali jsme se na možné kofaktory alergické reakce; dívka zmínila, že v té době měla menzes a menstruační bolesti tlumila užíváním ibuprofenu. Jiné léky v době reakce neužívala a nevykazovala známky infekčního onemocnění. Během výletu došlo náhle k výsevu kopřivky na tváři a na stehnech, pacientka měla pocit bušení srdce a ztíženého výdechu. Následně došlo k rozvoji kolapsového stavu s krátkým bezvědomím, které spontánně odeznělo. V době příjezdu horské služby se již cítila lépe, na místě byly změřeny vitální funkce a glykémie (zprávu nemáme k dispozici), dívka byla poté předána rodičům do domácí péče. Za několik týdnů po reakci jsme dívku vyšetřili v alergologické ambulanci. Vstupně jsme provedli spirometrické vyšetření s normálním nálezem fyziologické křivky. Dívka popírala výskyt dýchacích potíží mimo epizodu suspektní anafylaktické reakce. Fyzickou aktivitu za jiných okolností tolerovala výborně. Při dotazu na výskyt jiných alergických projevů uvedla mírnou serózní sekreci

z nosu a zarudnutí spojivek v sezóně jarních stromů, po zbytek roku se u ní nosní ani oční alergické symptomy neobjevují.

Provedli jsme kožní prick testy s extrakty inhalačních alergenů, kterými jsme prokázali senzibilizaci na roztoče a pyl trav. Ve výsledcích laboratorních vyšetření byla zjištěna mírná eozinofilie (AEC 0,650 × 10<sup>9</sup>/l) a zvýšení hodnoty celkového IgE (1 157,0 kIU/l), metodou ALEX – multiplexovým stanovením specifického IgE proti komponentám a extraktům alergenů, byla prokázána senzibilizace na pyl trav, jarní stromy, roztoče a ω5-gliadin, dále lehká senzibilizace na slávků a sezam. Na základě výsledků laboratorních vyšetření a typické kliniky jsme stanovili diagnózu suspektní WDEIA. Dívku jsme vybavili pohotovostním balíčkem obsahujícím adrenalinový autoinjektor, antihistaminikum, perorální kortikoid a inhalátor se salbutamolem a poučili ji o postupu v případě recidivy anafylaxe a režimových opatřeních (nutnost vyhýbání se konzumaci potravin s obsahem pšenice 4 hodiny před fyzickou aktivitou a hodinu po ní) a vlivu kofaktorů. Navzdory poučení dívka opětovně

před túrou konzumovala pšeničný rohlík a došlo k rozvoji alergických symptomů – v tomto případě se v důsledku absence ostatních kofaktorů objevil pouze svědivý erytém, užila antihistaminikum s efektem. Při kontrole jsme doplnili kožní prick test s nativní pšeničnou moukou, jehož výsledek byl pozitivní. K další recidivě alergické reakce došlo po konzumaci pšeničných těstovin před sportovní aktivitou. Tentokrát se objevila pouze urtikárie, ke zmírnění potíží postačilo antihistaminikum.

## Diskuze

Obiloviny tvoří základní složku našeho jídelníčku s nezanedbatelnou nutriční hodnotou, proto je potřeba doporučení pro každého pacienta individualizovat. Vztah mezi senzibilizací na ω5-gliadin a reaktivitou na ostatní potraviny obsahující lepek (žito, ječmen, oves) je zatím nejasný, proto se v doporučeních objevuje možnost jak bezglutenové tak pouze bezpšeničné diety (15). Dle některých studií bylo prahové množství lepku potřebné pro rozvoj klinických symptomů u WDEIA nižší u pacientů na přísně bezpšeničné dietě ve

srovnání se skupinou pacientů s pravidelným příjmem pšenice. Proto může být zvoleno doporučení ponechat konzumaci pšenice mimo interval před a po cvičení, pokud je to považováno za bezpečné (16). U pacientů se závažnějšími příznaky a nepředvídatelnými reakcemi je bezpečnější zavést přísnou dietu bez pšenice.

## Závěr

Diagnóza WDEIA často bývá opožděná. Měla by být zvažována v rámci diferenciální diagnostiky u pacientů se suspektní idiopatickou anafylaxí, intolerancí NSAID nebo intermitentní kopřivkou. Dieta bez pšenice/lepků nebo vyhýbání se pšenici/lepků v kombinaci s cvičením pomáhá výrazně snížit riziko recidivy anafylaxe, nicméně i přes tato opatření dochází k opětovnému výskytu anafylaxe u pětiny pacientů po stanovení diagnózy (17). Je potřeba pacienty opakovaně edukovat o režimových opatřeních, vlivu kofaktorů, příznacích počínající anafylaxe a nutnosti nosit vždy u sebe pohotovostní balíček obsahující adrenalinový autoinjektor (14).

## LITERATURA

1. Beaudouin E, Renaudin JM, Morisset M, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis-update and current data. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2006;38(2):45-51. PMID: 16711535.
2. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol.* 1979;63:433-434. doi: 10.1016/0091-6749(79)90218-5.
3. Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(5):455-463. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00599.x. PMID:17617816.
4. Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, et al. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(1):10-20. doi: 10.1111/cea.12640. PMID: 26381478.
5. Sicherer SH, Warren CM, Dant C, et al. Food Allergy from Infancy Through Adulthood. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):1854-1864. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.010.
6. Tatham AS, Shewry PR. Allergens to wheat and related cereals. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(11):1712-1726. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03101.x. Epub 2008 Sep 24. PMID: 18823308.
7. Aoki Y, Yagami A, Sakai T, et al. Alpha/Beta Gliadin MM1 Is a Novel Antigen for Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2023;184(10):1022-1035. doi: 10.1159/000531056. Epub 2023 Jul 20. PMID: 37473737.
8. Brockow K, Reidenbach K, Kugler C, Biedermann T. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis caused by percutaneous sensitisation to hydrolysed wheat protein in cosmetics. *Contact Dermatitis.* 2022;87(3):296-297. doi: 10.1111/cod.14144. Epub 2022 May 19. PMID: 35524944.
9. Ogino R, Chinuki Y, Yokooji T, et al. Identification of peroxidase-1 and beta-glucosidase as cross-reactive wheat allergens in grass pollen-related wheat allergy. *Allergol Int.* 2021;70(2):215-222.
10. Schwartz HJ. Elevated serum tryptase in exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95(4):917-919. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70139-7. PMID: 7722176.
11. Costa RJS, Snipe RMJ, Kitic CM, et al. Systematic review: exercise-induced gastrointestinal syndrome-implications for health and intestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(3):246-265. doi: 10.1111/apt.14157. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28589631.
12. Casale TB, Bowman S, Kaliner M. Induction of human cutaneous mast cell degranulation by opiates and endogenous opioid peptides: evidence for opiate and nonopiate receptor participation. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;73(6):775-781.
13. Zogaj D, Ibranjic A, Hoxha M. Exercise-induced Anaphylaxis: the Role of Cofactors. *Mater Sociomed.* 2014;26(6):401-404. doi:10.5455/msm.2014.26.401-404.
14. Brockow K, Feldweg AM. Exercise-induced anaphylaxis: Clinical manifestations, epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. In: UpToDate [online][cit.27-01-2024], dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/exercise-induced-anaphylaxis-clinical-manifestations-epidemiology-pathogenesis-and-diagnosis?source=history>.
15. Zubrinich C, Puy R, O'Hehir R, et al. Evaluation of Diagnosis and Management of Omega-5- Gliadin Allergy: A Retrospective Survey. *J Asthma Allergy.* 2021;14:397-403. Published 2021 Apr 20. doi:10.2147/JAA.S304444.
16. Christensen MJ, Eller E, Mortz CG, et al. Clinical and serological follow-up of patients with WDEIA. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:26. Published 2019 May 16. doi:10.1186/s13601-019-0265-8.
17. Du Z, Gao X, Li J, et al. Clinical features and outcomes of patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: a retrospective study. *Allergy Asthma Clin Immunol* 18, 61 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13223-022-00702-1>.

# Exokrinní pankreatická insuficience jako první příznak cystické fibrózy u batolete s negativním novorozeneckým screeningem – kazuistika

MUDr. Zuzana Michnová, PhD., MBA<sup>1,3</sup>, doc. MUDr. Zuzana Havlíčková, PhD.<sup>1,2</sup>, MUDr. Marek Pršo, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Michaela Matiščáková<sup>3</sup>, MUDr. Jaroslav Fábry, PhD.<sup>3</sup>, prof. MUDr. Peter Bánovčin, CSc.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika dětí a dorastu, Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine

<sup>3</sup>Národný ústav detskej tuberkulózy a respiračných chorôb, Dolný Smokovec

Exokrinní pankreatická insuficience je podmíněna nedostatečnou sekrecí pankreatických enzymů ev. jejich předčasnou inaktivací anebo jejich inadékvátní aktivací ve střevě. Hlavní příčinou u dětí je chronická pankreatitida a cystická fibróza. Klinicky se pankreatická malabsorpce projevuje neprosíváním, steatoreou s průjmem, azotoreou s poklesem sérového albuminu a proteinů. Cystická fibróza je nejčastějším autozomálně recesivně dědičným onemocněním kavkazské rasy. Onemocnění má charakter multiorganového postižení. Prognóza velmi závisí na včasné diagnostice a multioborovém léčebném přístupu. Autoři poukazují na stále platný význam potního testu v diagnostice cystické fibrózy prezentací kazuistiky batolete s cystickou fibrózou s negativním novorozeneckým screeningem.

**Klíčová slova:** exokrinní insuficience pankreatu, děti, cystická fibróza, potní test.

## Exocrine pancreatic insufficiency as a first sign in toddler with cystic fibrosis with negative newborn screening – a case study

The cause of exocrine pancreatic insufficiency is inadequate secretion of pancreatic enzymes or premature inactivation or inadequate activation in the bowel. The main cause is chronic pancreatitis and cystic fibrosis. Clinical manifestations of pancreatic malabsorption are weight loss, steatorrhea with diarrhea, azotorrhea, loss of serum albumin and proteins. Cystic fibrosis is the most common autosomal recessive disease of the Caucasian population characterised by chronic multi-organ impairment. Early diagnosis and multi-professional centre care is necessary for optimal management and improved quality of life and survival of patients. The authors point out the importance of the sweat test in diagnosis of cystic fibrosis presentation of a case study of toddler with cystic fibrosis who had a negative newborn screening.

**Key words:** exocrine pancreatic insufficiency, cystic fibrosis, children, sweat test.

## Úvod

**Exokrinní pankreatická insuficience** je podmíněna nedostatečnou sekrecí pankreatických enzymů anebo jejich nedostatečnou intraluminální aktivací (vrozený defekt enterokinázy) anebo jejich zvýšenou inaktivací (relativní pankreatická

insuficience). Pankreatická malabsorpce je obvykle projevem pokročilého stadia onemocnění, protože funkční rezerva pankreatu je velká (1). Hlavní příčinou u dětí je chronická pankreatitida a cystická fibróza (CF). Nejčastější příčinou chronické pankreatitidy a akutní rekurentní pankreatitidy u dětí je CF

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(2):105-108

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.022>

Článek přijat redakcí: 23. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 19. 3. 2024

**MUDr. Zuzana Michnová, PhD., MBA**

[zuzana.michnova@post.cz](mailto:zuzana.michnova@post.cz)

a hereditární pankreatitida s autozomálně dominantní dědičností. Další příčiny chronické pankreatitidy jsou vrozené anomálie pankreatických a žlučových vývodů včetně pankreas divisium (většina žlázy je drenována do akcesorního ductus Santorini), post-traumatické léze, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hyperparatyreoz, deficit alfa-1-antitrypsinu, diabetes mellitus 1. typu a autoimunitní pankreatitida (2). Relativní exokrinní insuficience pankreasu se vyskytuje u pacientů s výraznou žaludeční hyperaciditou (Zollinger-Ellisonův syndrom), po resekcích žaludku, tenkého střeva a u celiakie (3).

Redukce pankreatických enzymů vede k pankreatické maldigesti všech základních živin (tuků, cukrů, bílkovin), liposolubilních vitaminů (A, D, E, K), vápníku a vitamínu B<sub>12</sub> (nedostatek proteáz). Klinicky se pankreatická malabsorpce projevuje poklesem hmotnosti, steatoreou (objemné mastovité stolice s nestrávenými zbytky), azotoreou (malabsorpce proteinů), která se může manifestovat poklesem sérového albuminu a proteinů, periferními edémy (4). U dětských pacientů se můžeme setkat i se zácpou. Ostatní projevy malabsorpčního syndromu jako hypokalcemická tetanie, stomatitida, makrocytární anémie, hemoragické projevy a metabolická osteopenie jsou méně časté (3).

## Kazuistika

17měsíční dítě bylo odesláno na vyšetření do gastroenterologické ambulance Kliniky dětí a dorostu (GEA KDaD) v Univerzitní nemocnici v Martině pro suspektní alergii na bílkovinu kravského mléka (ABKM). Anamnesticky šlo o dítě z II. fyziologické gravidity, porod spontánní záhlavím, v ukončeném 39. gestačním týdnu, porodní hmotnost/

délka: 3 400 gramů/52 centimetrů, přiměřená poporodní adaptace, bez ikteru. Výsledky screeningových vyšetření, včetně screeningu na CF byly negativní. Očkování proběhlo dle platného očkovacího kalendáře bez komplikací. V rodinné anamnéze – otec zdravý, matka – polinóza, 5letý bratr sledovaný dermatologem pro atopickou dermatitidu. V osobní anamnéze bylo dítě doposud dvakrát hospitalizováno, a to ve věku 3 měsíců pro akutní bronchitidu a ve věku 7 měsíců pro bakteriemi (Escherichia coli) bez jednoznačného origa.

Z hlediska výživy bylo dítě kojeno do 4. měsíce věku, dokrmováno hypoalergenní umělou mléčnou formulí, komplementární strava byla zaváděna od ukončeného 4. měsíce věku s dobrou tolerancí. Dítě prospívalo (váha v pásmu 50. percentilu), bylo bez gastrointestinální symptomatologie. Projevy atopické dermatitidy manifestní od 5. měsíce. Od 6. měsíce věku stolice frekventnější 6x denně, kašovité, bez příměsí. Mléčné produkty byly zavedeny do stravy v 11. měsíci věku. Postupně s navyšujícím množstvím mléčných produktů od 12. měsíce věku matka pozorovala změněný charakter stolice, které byly objemné s přítomností nestrávených zbytků, apetit u dítěte byl ale dobrý, dítě bylo bez bolestí břicha, nauzey, zvracení, hmotnostní křivka progresivní, kožní nález stacionární, respirační symptomatologie nepřítomná, psychomotorický vývoj byl v normě.

**Při prvovýšetření v GEA KDaD**, věk 17 měsíců, hmotnost 11 900 gramů (50.–75. percentil), atopický kolorit kůže s ložisky atopické dermatitidy na trupu, nález na srdci, plicích a abdomenu fyziologický, perianální oblast v normě. Stav hodnocený jako suspektní vývoj ABKM, atopická dermatitida, zahájen byl eliminační test – bezmléčná dieta u dítěte, které bylo převedeno

na výživu aminokyselinovým preparátem. V průběhu následujících 2 týdnů bylo dítě léčeno cefalosporinem II. generace pro 1 ataku akutní pyelonefritidy (etiologicky Escherichia coli). **První kontrola v GEA KDaD** následovala po 4 týdnech, věk 18 měsíců. Tolerance bezmléčné diety a aminokyselinové formule dobrá, frekvence stolice snížena na 3–4x denně, stolice méně objemné, přetrvávala ale přítomnost nestrávených zbytků stravy, stagnace hmotnosti, kožní nález stacionární. Ultrasonografické vyšetření parenchymatózních orgánů dutiny břišní bylo s fyziologickým nálezem. V laboratorních vyšetřeních v krevním obraze reaktivní trombocytóza, hemoglobin při dolní hranici normy, nespecifická zánětlivá aktivita nízká, hypogamaglobulinemie IgA, vs. transientní, mírná hyperglykemie a izolovaná elevace AST, hypovitaminóza D. Mineralogram, hladiny sérových proteinů, albuminu, kreatinkinázy, hladina vitamínu B<sub>12</sub>, funkce štítné žlázy byly ve fyziologických rozmezech (Tabulka 1). Sérologický skrínig na celiakii (protilátky proti tkáňové transglutamináze v třídě IgA, IgG, endomysální protilátky) byli negativní, známky senzibilizace na bílkovinu kravského mléka (alfa laktalbumin), vaječný bílek a lepek (hladiny specifických IgE v pásmu 1.–2. třídy). Mikrobiologické a parazitologické vyšetření stolice s negativním výsledkem. Zjištěna byla nízká hladina elastázy-1 ve stolici: méně než 15,0 µg/gr. Dítě bylo ponecháno na eliminační bezmléčné dietě, výživa aminokyselinovou formulí (AKF), suplementace vitamínu D. **Druhá kontrola v GEA KDaD** proběhla s odtupem 3 týdnů, bylo zrealizováno kontrolní vyšetření elastázy-1 ve stolici, které prokázalo opakovaně nízkou hladinu, méně než 15,0 µg/gr stolice. V klinickém obraze hmotnost 12 900 g (+800 g/3 týdny),

Tab. 1. Výsledky laboratorních vyšetření u batolete s CF

Hemoglobin	113 g/l	Glykemie	5,7 mmol/l	Cholesterol	3,99 mmol/l	Natrium	138 mmol/l	CRP	2,5 mg/l
Leukocyty	10,7 tis.	Kreatinin	22 µmol/l	AST	0,78 µkat/l	Kalium	5,0 mmol/l	IgA	0,180 g/l
Trombocyty	960 tis.	Celk. bílkovina	64,7 g/l	ALT	0,58 µkat/l	Chloridy	105 mmol/l	IgG	5,97 g/l
Neutrofilů	36 %	Albumin	32 g/l	ALP	5,25 µkat/l	Vápník	2,58 mmol/l	IgM	0,63 g/l
Lymfocyty	62 %	Celk. bilirubin	4,4 µmol/l	GMT	0,25 µkat/l	Fosfor	1,92 mmol/l	IgE	10,0 g/l
Eozinofily	1 %	Konjugovaný bilirubin	0,7 µmol/l	CK	1,23 µkat/l	Železo	11,4 mmol/l	VitD	21,6 g/l

celk. bílkovina – celková bílkovina, celk. bilirubin – celkový bilirubin, AST – aspartátaminotransferáza, ALT – alaninaminotransferáza, ALP – alkalická fosfatáza, GMT – gama-glutamyltransferáza, CK – kreatinkináza, CRP – C-reaktivní protein, IgA – imunoglobulin třídy A, IgG – imunoglobulin třídy G, IgM – imunoglobulin třídy M, IgE – imunoglobulin třídy E, vitD – vitamin D

charakter stolice beze změny s přítomností nestrávených zbytků. V mikrobiologickém vyšetření z nosu pozitivní záchyt methylin rezistentního *Staphylococcus aureus*, bez klinického korelátu. Vzhledem k signifikantně nízké hodnotě elastázy-1 a klinické symptomatologii pankreatické maldigesce byla zahájena substituční léčba pankreatickými enzymy v dávce  $5 \times 5\,000$  j, výživa aminokyselinovou formulí. Dítě bylo objednáno na vyšetření potního testu, který se opakovaně vzhledem k manifestaci respirační symptomatologie nepodařilo ambulantně zrealizovat. V průběhu měsíce dítě dvakrát překonalo akutní bronchitidu (antibiotická léčba Biseptol, Suprax), následně bylo hospitalizováno na dětském oddělení spádové nemocnice pro pravostrannou bronchopneumonii s bronchoobstrukční složkou, v léčbě cefalosporinové antibiotikum třetí generace, inhalační kortikosteroidy + betamimetika. Etiologicky pozitivní záchyt *Klebsiella pneumoniae* a *Streptococcus pneumoniae* z dýchacích cest. Vzhledem k vývoji klinického stavu a suspekci na CF bylo dítě přeloženo do Národního ústavu dětské tuberkulózy a respiračních chorob v Dolním Smokovci. Zde po odléčení akutního stavu byl zrealizován potní test, a to dvakrát s pozitivním výsledkem: 85 a 123 mmol/l. Následně molekulárně genetickým vyšetřením (11/2021) byla u dítěte potvrzená diagnóza cystické fibrózy na podkladě složeného heterozygotního stavu variant deltaF508 a CFTRdele2,3.

## Diskuze

Cystická fibróza je nejčastější autozomálně recesivně dědičné onemocnění kavkazské rasy s přibližným výskytem 1 na 3 000 novorozenců. Onemocnění je způsobeno mutací v genu označovaném jako CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), který kóduje CFTR protein, jež funguje jako chloridový kanál na apikální membráně buněk (5). Porucha tohoto kanálu způsobí, že chloridy jsou nedostatečně secernovány a pro zachování elektroneutality je nadměrně absorbován sodík a s ním i voda. Tak se mění složení a vlastnosti sekretů, především jejich viskozita, což je příčinou většiny klinických pří-

znaků (6). S výjimkou centrálního nervového systému onemocnění postihuje všechny orgánové systémy, dominantně dýchací a trávicí ústrojí. Cca 10–15 % novorozenců s CF se rodí s mekóniovým ileem, některé děti trpí recidivujícími prolapsy rekta. U 85 % nemocných se v průběhu onemocnění rozvine insuficience zevně sekretorické činnosti pankreatu. Recidivující pankreatitidy jsou časté u nemocných s částečně zachovalou zevně sekretorickou funkcí pankreasu (7).

Od roku 2009 se novorozenecký screening CF (NSCF) stal součástí celoplošného screeningu vybraných vrozených onemocnění. V suché kapce krve se stanovuje imunoreaktivní trypsin (IRT), což je produkt buněk acinů pankreatu, jehož zvýšená hladina je způsobena jeho únikem do cirkulace při blokadě ductů v pankreatu. NSCF odkryje časně a spolehlivě diagnózu CF ve 2/3 případů, 5–10 % pacientů má však screening negativní. Negativní NSCF je popisován zejména u mírných mutací spojených s pankreatickou suficiencí nebo u pozdního nástupu pankreatické insuficience (8). Je proto potřebné myslet na to, aby se v důsledku negativního screeningu diagnóza CF nezamítla.

Zlatým standardem diagnostiky CF je potní test. Ke stimulaci pocení se využívá pilokarpinová iontoforéza. Normální koncentrace chloridů v potu se pohybuje mezi 10–30 mmol/l potu, s věkem hodnota koncentrace mírně stoupá. U CF jsou hodnoty nad 60 mmol/l. Hraniční hodnoty mezi 30–60 mmol/l potu diagnózu ani jednoznačně nepotvrdí ani nevyloučí. V případě hraničních nebo vysokých hodnot je potřebné potní test zopakovat, stejně tak u negativního výsledku, přetrvává-li klinické podezření na CF (9). Diagnózu pak upřesní, resp. potvrdí molekulárně genetické vyšetření. V současné době je známo více než 1 700 mutací genu pro CFTR, nejčastější mutací je F508del. S falešně pozitivním výsledkem potního testu se můžeme setkat u pacientů s insuficiencí nadledvin, ektoodermální dysplazií, hypertyreózou a těžkou formou atopického ekzému, falešně negativní výsledek může být důsledkem periferních edémů (10).

Nejrozšířenějším, a v klinické praxi užívaným nepřímým testem k hodnocení exokrinní insuficience, je stanovení elastázy-1

ve stolici. Pankreatická elastáza na rozdíl od chymotrypsinu je během střevní pasáže jen minimálně štěpena. Normální hodnoty jsou nad 200 µg/gr stol., nižší hodnoty jsou v prvním měsíci života a u předčasně narozených dětí a v průběhu akutních průjemových onemocnění (2). Elastáza je humánního původu, proto se nemusí před vyšetřením ukončovat substituční enzymatická léčba.

Substituční léčba exokrinní pankreatické insuficience formou acidorezistentních mikropelet je indikována pokud je přítomný trvalý hmotnostní úbytek, frekventní stolice s nestrávenými zbytky, pankreatická bolest anebo dyspeptické obtíže (meteorismus, dyspepsie, průjem/zácpa) (11). Maximální dávka (lipázy) u dětí s CF by neměla přesáhnout 10 000 j/kg/den, pro zvýšené riziko vzniku fibrotizující kolonopatie. Snížený obsah bikarbonátů v pankreatické šťávě může vést ke snížené aktivaci pankreatických enzymů, přidání inhibitorů protonové pumpy (zvýšením pH v duodenu) vede k lepší využitelnosti enzymů (3).

## Závěr

Prognóza pacientů s CF závisí na včasné diagnostice a multioborovém léčebném přístupu, který je zaměřený na péči o dobrou průchodnost dýchacích cest, péči o dobrý stav výživy, boji proti infekci a zánětu a soustavné vyhledávání a léčbu komplikací. Novorozenecký screening má svá úskalí a nelze se na něj stoprocentně spoléhat, proto je na CF nutno stále myslet i u těch dětí, které prošly screeningem jako negativní a v případě, že mají jakékoliv příznaky suspektní k diagnóze CF, indikovat potní test (12). Indikacemi potního testu kromě respirační symptomatologie jsou: mekóniový ileus, prolongovaná hyperbilirubinemie u novorozenců, u kojenců a batolat neprospívání, steatorea, přítomnost nestrávených zbytků/hlenu ve stolici, cholecystolitiáza, recidivující prolapsy rekta, syndrom distální střevní obstrukce, exokrinní insuficience pankreasu, opakované hyponatremické hypochloremické dehydratace s metabolickou alkalózou, u starších dětí akutní rekurtní a chronická pankreatitida, chronické cholestatické hepatopatie a fokální biliární cirhóza nejasné etiologie.

## LITERATURA

- Morinville VD, Husain SZ, Bai H. Definitions of Pediatric Pancreatitis and Survey of Present Clinical Practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:261-265.
- Kotalová R. Onemocnění pankreatu. In: Nevořal et al. *Praktická pediatrická gastroenterologie, hepatologie a výživa.* 1. vyd. Praha: Mladá fronta; 2013:286-294.
- Dítě P. Chronická pankreatitida–diagnostika a nechirurgická terapie. *Gastroenterol.prax.* 2004;3(1):21-26.
- Sultan M, Werlin S, Venkata Subramani N. Genetic prevalence and characteristics in children with recurrent pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:645-650.
- Kalnins D, Wilschanski M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies. *Drug Des Devel Ther.* 2012;6:151-161.
- Kayserová H. Cystická fibróza. *Via pract.* 2007;4(3):128-132.
- Haack A, Carvalho GN. Multidisciplinary care in cystic fibrosis: a clinical nutrition review. *Nutr Hosp.* 2012;27(2):362-371.
- Massie RH, Wilcken B, Van Asperen P, et al. Pancreatic function and extended mutation analysis in deltaF508 heterozygous infants with an elevated immunoreactive trypsinogen but normal sweat electrolyte levels. *J Pediatr.* 2000;137:214-220.
- Skalická V, Koloušková S. Výživa u cystické fibrózy. In: Nevořal et al. *Praktická pediatrická gastroenterologie, hepatologie a výživa.* 1. vyd. Praha: Mladá fronta. 2013;599-618.
- Vávřová V, Zemková D. Průkaz abnormální funkce proteinu CFTR. In: Vávřová et al. *Cystická fibróza.* 1. vyd. Praha: Grada; 2006;69-82.
- Vavrečka A. Chronická pankreatitida. In: Jurgoš L., Kužela L., Hrušovský Š. *Gastroenterológia.* Bratislava: Veda. 2006;543-555.
- Skalická V, Fila L, Zemková D, et al. Cystická fibróza, současný pohled na diagnostiku, možnosti léčby a prognózu. *Postgraduální medicína.* 2010;12(7):817-822.

## KNIŽNÍ NOVINKY



Vladimír Mixa, Pavel Heinige, Václav Vobruba a kol.

## DĚTSKÁ PŘEDNEMOCNIČNÍ A URGENTNÍ PÉČE

## 3., přepracované a doplněné vydání

Velký úspěch prvního i druhého vydání knihy vedl ke zpracování již třetí, rozšířené a doplněné publikace. Dětská urgentní a přednemocniční péče je neustále a rychle se rozvíjející obor. Se stoupajícími nároky na znalosti a dovednosti pracovníků přednemocniční péče, dětských urgentních příjmů a traumacenter vyvstává potřeba poskytnout jim moderní, přiměřeně obsáhlou a dostatečně přehlednou učebnici.

Třetí vydání je opět koncipováno jako kolektivní monografie sestávající z obecné a speciální části. V obecných kapitolách jsou popsány elementární principy fungování přednemocniční péče a základní údaje z dětské fyziologie a farmakologie, speciální sekce následně shromažďuje údaje o konkrétních urgentních stavech jak interní, tak chirurgické povahy, přicházejících v úvahu v dětském věku.

Většina kapitol knihy je aktualizována na základě nejnovějších vědeckých poznatků i podle připomínek odborné veřejnosti a recenzentů, navíc byla publikace rozšířena novými kapitolami, pojednávajícími mimo jiné o urgentních stavech v dětské diabetologii či specifikách onemocnění způsobených infekcí covid-19 u dětí. Pozornost byla věnována též simulační medicíně, právním souvislostem a etickým otázkám urgentní medicíny. Závěr knihy byl ponechán přehledům, tabulkám a rozsáhlé kapitole o kardiopulmonální resuscitaci, do které byly zapracovány nejnovější guidelines Evropské resuscitační rady z roku 2021.

Cílovou skupinou čtenářů zůstávají pediatři praktičtí i kliničtí, pracovníci urgentních příjmů lékaři i nelékaři, anesteziologové i dětské intenzivisty, studenti lékařských i nelékařských zdravotnických škol, záchranáři lékaři i střední zdravotnický personál.

Helena Ambrožová a kol.

## DĚTSKÉ INFEKCE

Monografie zahrnuje infekce všech systémů u dětí. Jedná se jak o infekce časté, dobře známé, tak i o vzácnější či importované. Důraz je kladen na diferenciální diagnostiku i včasnou diagnostiku některých život ohrožujících infekčních onemocnění v terénu. Kniha je rozčleněna do kapitol zabývajících se infekcemi jednotlivých systémů u dětí, jejich výskytem, etiologií, epidemiologií, patogenezi, klinikou, diagnostikou, diferenciální diagnostikou, léčbou a prevencí. Jedná se o infekce CNS, infekce oka, lymfatických uzlin, infekce horních i dolních dýchacích cest, kardiální infekce, kožní a exantémové infekce, infekce jater, střevní infekce, infekční nemoci kostí a kloubů, kongenitální infekce, parazitární infekce, importované infekce, HIV u dětí, antirabickou profylaxi, problematiku cestování do ciziny s dětmi a očkování. Kniha vybavená rozsáhlou fotodokumentací slouží k základní orientaci v oboru dětských infekcí, při jejich diagnostice, diferenciální diagnostice i léčbě, a to jak v pregraduálním, tak postgraduálním studiu.

Autory knihy jsou lékaři a současně učitelé lékařských fakult z Kliniky infekčních, tropických a parazitárních nemocí Fakultní nemocnice Bulovka, z Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Nemocnice Na Homolce a Fakultní nemocnice v Motole. Kniha je určena především terénním pediatrům, ale může pomoci i pediatrům či infekcionistům v lůžkové péči nebo medikům připravujícím se na zkoušku z infekčního lékařství, případně i dalším zdravotníkům zajímajícím se o danou problematiku.

# Probiotiká – prebiotiká – synbiotiká – postbiotiká – paraprobiotiká...

**doc. MUDr. Milan Kuchta, CSc.**

Klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN Košice

**Úvod:** Zlepšenie ľudského zdravia moduláciou mikrobiálnej interakcie počas všetkých fáz života je vyvíjajúci sa koncept, ktorý je čoraz dôležitejší pre spotrebiteľov, výrobcov potravín, odborníkov v oblasti zdravotnej starostlivosti a regulátorov. S rozvojom uvedených poznatkov, vedeckých dôkazov, teórií a hypotéz sa vyvíjali aj „nové“ označenia a definície základných pojmov, ktoré sú dôležité pre systémový pohľad a pochopenie významu a súčasného stavu poznatkov v tejto oblasti.

**Kontext:** Uvádžeme recentné definície základných pojmov čiastočne s ich vysvetlením, aby pomohli pediatrom lepšie sa zorientovať v rastúcom počte informácií v oblasti modulácií mikrobioty, ale tiež v rastúcom počte liečiv či výživových doplnkov, ktoré nie vždy uvádzajú relevantné a správne informácie o ich zložení a účinkoch. Viaceré z uvedených pojmov sú niekedy aj komerčne zneužívané.

**Záver:** Pediatri, všeobecní lekári pre deti a dorast spolu s neonatológmi môžu svojimi vedomosťami a radami významne ovplyvňovať výživu novorodencov a dojčiat. K tomu neoddeliteľne patria aj základné informácie o platných definíciách a charakteristike pojmov, ktoré sa v týchto odporúčaní používajú.

**Kľúčové slová:** probiotikum, prebiotikum, synbiotikum, postbiotikum, paraprobiotikum, zdravotný benefit, náhradná mliečna výživa, deti.

## Probiotic, prebiotic, synbiotic, postbiotic, paraprobiotic...

**Introduction:** Improving human health through the modulation of microbial interaction during all stages of life is an evolving concept that is increasingly important to consumers, food manufacturers, healthcare professionals and regulators. With the development of the aforementioned knowledge, scientific evidence, theories and hypotheses, „new“ designations and definitions of basic terms were also developed, which are important for a systemic view and understanding of the meaning and current state of knowledge in this area.

**Context:** We present recent definitions of basic terms, partly with their explanation, to help pediatricians better navigate the growing number of information in the field of microbiota modulation, but also in the growing number of drugs or nutritional supplements that do not always provide relevant and correct information about their composition and effects. Several of the mentioned terms are sometimes also commercially abused.

**Conclusion:** Pediatricians, general practitioners for children and adolescents, together with neonatologists, can significantly influence the nutrition of newborns and infants with their knowledge and advice. Basic information about the valid definitions and characteristics of the terms used in these recommendations is integral to this.

**Key words:** probiotic, prebiotic, synbiotic, postbiotic, paraprobiotic, health benefit, formula milk, children.

## DECLARATIONS:

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Převzato se svolením z:

*Pediatrica (Bratisl.)* 2024; 19(1): 32-37

Článek přijat redakcí: 28. 3. 2024

**doc. MUDr. Milan Kuchta, CSc.**

Milan.Kuchta@dfnkosice.sk

## Úvod

Poznatky získané v posledných desaťročiach jednoznačne preukázali dôležitosť ľudskej mikroflóry pre krátkodobé aj dlhodobé ľudské zdravie. Včasné „programovanie“ mikrobioty a imunitného systému sa začína už počas tehotenstva, pokračuje počas pôrodu, dojčenia a odstavovania a je dôležité pre určovanie imunitných funkcií u dospelých (14, 32).

Spolu s týmito poznatkami súvisel aj rýchly nárast počtu produktov, ktoré údajne ovplyvňujú funkcie a zloženie mikrobioty na rôznych miestach organizmu tak, aby boli na prospech ľudského zdravia (2, 15, 16, 22, 43).

Zlepšenie ľudského zdravia moduláciou mikrobiálnej interakcie počas všetkých fáz života je vyvíjajúci sa koncept, ktorý je čoraz dôležitejší pre spotrebiteľov, výrobcov potravín, odborníkov v oblasti zdravotnej starostlivosti a regulátorov. Diétne intervencie modulujúce mikrobiotu zahŕňajú mnohé fermentované potraviny a diétne režimy bohaté na vlákninu, ako aj probiotiká, prebiotiká a synbiotiká, z ktorých niektoré sú dostupné ako lieky a zdravotnícke pomôcky, ako aj potraviny (23, 28). Bohaté rôznorodé mikrobiálne ekosystémy a imunitné bunky obývajúce všetky slizničné a kožné povrchy poskytujú mnoho možností na intervencie s cieľom znížiť riziko chorôb a zlepšiť zdravotný stav.

S rozvojom uvedených poznatkov, vedeckých dôkazov, teórií a hypotéz sa vyvíjali aj „nové“ označenia a definície základných pojmov, ktoré sú dôležité pre systémový pohľad a pochopenie významu a súčasného stavu poznatkov v tejto oblasti. V ďalšom texte preto uvádzame recentné definície základných pojmov, čiastočne s ich vysvetlením, aby pomohli pediatrom lepšie sa zorientovať v rastúcom počte informácií v oblasti modulácií mikrobioty, ale tiež v rastúcom počte liečiv či výživových doplnkov, ktoré nie vždy uvádzajú relevantné a správne informácie o ich zložení a účinkoch. Viaceré z uvedených pojmov sú niekedy aj komerčne zneužívané (12).

## Definície

Konsenzuálne definície probiotík, prebiotík a synbiotík sa postupne vyvíjali (3, 15) a v súčasnosti široko akceptované definície boli zverejnené v posledných rokoch. **Probiotiká** sú „živé mikroorganizmy, ktoré pri podávaní

v primeraných množstvách poskytujú zdravotný prínos pre hostiteľa“ (10).

Zatiaľ čo **prebiotikum** je „substrát, ktorý je selektívne využívaný hostiteľskými mikroorganizmami, poskytujúci zdravotný prínos“ (9).

**Synbiotikum**, spočiatku koncipované ako kombinácia probiotík a prebiotík, sa teraz definuje ako „zmes obsahujúca živé mikroorganizmy a substrát(y) selektívne využívané hostiteľskými mikroorganizmami, ktoré poskytujú hostiteľovi zdravotný prínos“ (36).

Postupom času a nárastom vedomostí v oblasti významu a modulácie mikrobioty vznikali i ďalšie dôležité pojmy. Pojem postbiotiká súvisí s uvedenými termínmi a objavuje sa ako dôležitý nástroj na podporu zdravia odvodený od mikroorganizmov. Jeho používanie a označovanie však bolo nejednotné a zahŕňalo rôzne pojmy (25), napr. paraprotbiotiká (5, 20), parapsychobiotiká (27), duševné probiotiká (38), metabiotiká (33), tyndalizované probiotiká (29) či bakteriálne lyzáty (43).

V roku 2019 Medzinárodná vedecká asociácia pre probiotiká a prebiotiká (ISAPP) zvolala panel odborníkov špecializujúcich sa na výživu, mikrobiálnu fyziológiu, gastroenterológiu, pediatriu, potravinárstvo a mikrobiológiu, aby preskúmala definíciu postbiotík. Pojem postbiotiká sa čoraz častejšie vyskytoval vo vedeckej literatúre a na komerčných produktoch, avšak používa sa nejednotne a chýba mu jasná definícia (16).

Pojem postbiotikum vybral panel expertov ako zložený výraz z termínu biotický – definovaný ako „týkajúci sa alebo vyplývajúci zo živých organizmov“, a predpony post- s významom po. Tieto výrazy spolu naznačujú význam „po živote“; teda neživý organizmus. Koncept, že neživé mikroorganizmy by mohli podporovať alebo chrániť zdravie, nie je nový. Vede, klinikom, komercii i regulátorom by však prospelo, ak by sa používal jeden, dobre definovaný a pochopený pojem a nie odlišné pojmy pre podobné významy. ISAPP navrhol, aby tam, kde je to vhodné, sa používal termín postbiotikum. Podľa stanoviska ISAPP z roku 2019 je teda **postbiotikum „prípravok neživých mikroorganizmov a/alebo ich zložiek, ktoré poskytujú hostiteľovi zdravotný prínos“** (30).

Na spresnenie toho, čo môže byť a čo nemôže byť postbiotikom, sa uvádza: Postbiotiká sú zámerne inaktivované mikrobiálne bunky s metabolitmi alebo bez nich, resp. sú to bunkové zložky, ktoré prispievajú k preukázaným zdravotným benefitom. Purifikované mikrobiálne metabolity a vakcíny nie sú postbiotiká. Postbiotikum nemusí byť odvodené z probiotika. Priaznivé účinky postbiotík na zdravie sa musia potvrdiť u cieľového hostiteľa (druh a subpopulácia). Hostiteľ môže zahŕňať ľudí, spoločenské zvieratá, hospodárske zvieratá. Miesto účinku postbiotík nie je obmedzené na črevo. Postbiotiká musia byť podávané na povrchy hostiteľa (ako je ústna dutina, črevo, koža, urogenitálny trakt alebo nosohltan). Injekcie nepatria do rozsahu postbiotík. V definícii postbiotika je implicitne zahrnutá požiadavka, že postbiotikum je bezpečné na zamýšľané použitie (11, 40).

Taktiež sú precízne definované aj kritériá na to, aby sa prípravok kvalifikoval ako postbiotikum. Musí byť známa molekulová charakteristika progenitorových mikroorganizmov (napríklad úplne anotovaná genómová sekvencia), aby sa umožnila presná identifikácia a skrining potenciálnych génov vyvolávajúcich obavy o bezpečnosť, musí byť uvedený podrobný opis postupu inaktivácie a matrice, musí byť známe potvrdenie, že došlo k deaktivácii mikroorganizmu. Dôkaz zdravotného prínosu u hostiteľa musí pochádzať z kontrolovanej, vysokokvalitnej štúdie. Samozrejme je, že musí byť k dispozícii podrobný opis zloženia postbiotického prípravku. A významným kritériom je posúdenie bezpečnosti postbiotického prípravku v cieľovom hostiteľovi na zamýšľané použitie (24).

Na druhej strane sú autori, ktorí predsa vyčleňujú samostatnú skupinu **paraprotbiotík**, ktoré definujú ako „**inaktivované mikrobiálne bunky (neživotaschopné), ktoré poskytujú spotrebiteľovi zdravotný prínos**“, majú schopnosť regulovať adaptívne a vrodené imunitné systémy, vykazujú protizápalové, antiproliferatívne a antioxidantné vlastnosti a majú antagonistický účinok proti patogénom. Okrem toho môžu paraprotbiotiká vykazovať zvýšenú bezpečnosť, zaisťujú technologické a praktické výhody a môžu byť použité aj vo výrobkoch vhodných pre ľudí so slabšou imunitou a u starších ľudí. Inaktivácia môže prebiehať pôsobe-

# SYNERGICKÝ ÚČINEK

Nejdokonalejší kojenecká  
výživa BEBA se vzájemným  
působením 6 HMO  
a *Bifidobacterium infantis*



Materiál je určený pouze pro odbornou veřejnost.

Důležité upozornění: Kojení je nejlepší způsob výživy kojenců, proto mu dáváme přednost před výrobky náhradní kojenecké výživy. Způsob použití a další informace najdete na etiketách přípravku a [www.nestlebabyandme.cz](http://www.nestlebabyandme.cz).

Nestlé Česko s.r.o., Mezi Vodami 2035/31, 143 20 Praha 4  
e-mail: [info@nestle.cz](mailto:info@nestle.cz), [www.nestle.cz](http://www.nestle.cz), [www.nestlebabyandme.cz](http://www.nestlebabyandme.cz), infolinka: 800 135 135

Nestlé  
**BEBA**  
SUPREMEpro

ním vysokého tlaku, termálnym pôsobením, UV žiarenia, ultrazvukom s vysokou intenzitou či ionizujúcim žiarením (20, 35).

Pre lepšiu diferenciaciu pojmov navrhujú niektorí autori používať termín paraprobiotiká pre bunkové štruktúrne zložky (hlavne zložky bunkovej steny) a termín postbiotiká najmä pre sekrečné metabolity/komponenty (39). Takýmito sekrečnými komponentmi môžu byť napr. proteín p40 a p75, aggregation-promoting factor (APF), bakteriocíny, tiež malé molekuly ako SCFA, konjugovaná linolénová kyselina (CLA), neurotransmitery (GABA, sérotonín...). Najviac detailných vedomostí máme zatiaľ v technikách a skúsenostiach s objavovaním paraprobiotiká a postbiotiká z probiotických laktobacilov (41). Súhrnne majú paraprobiotiká a postbiotiká dobrý potenciál ako profylaktické alebo terapeutické činidlá, ako aj funkčné potraviny pre ľudí (25) alebo krmné doplnkové látky pre zvieratá.

Diskusia v tomto smere je určite stále potrebná, na čo poukazuje i recentná bibliometrická štúdia, v ktorej sa dospelo k záveru, že aplikácia tzv. paraprobiotiká a postbiotiká v potravinách má potenciál prospešných zdravotných vlastností a výrobných výhod v porovnaní s probiotikami, ktoré potrebujú zaručenú životaschopnosť (26). Paraprobiotiká a postbiotiká sú teda novými alternatívami rozvoja kvalitných a bezpečných funkčných potravín (11, 28).

Je prirodzené, že očakávané benefitné účinky postbiotiká by sa mohli prejaviť aj u dojčiat a malých detí, kde sa takisto skúšali pridávať. Účinky postbiotickej suplementácie boli študované hlavne pre fermentovanú dojčenskú výživu a bakteriálne lyzáty. V súčasnosti existujú celkovo len obmedzené dôkazy, že tieto produkty poskytujú zdravotný prínos v porovnaní s prípravkami bez postbiotiká v pediatrickom prostredí. Bezpečnosť a potenciálne škody z postbiotických zásahov zostávajú málo preskúmané a pochopené. Ďalšie multicentrické štúdie sú preto potrebné na určenie účinkov a bezpečnosti pre rôzne postbiotiká (31).

## Synbiotiká

S rastúcim významom probiotiká a prebiotiká sa objavil nový „koncept synbiotiká“. Synbiotiká sú založené na koncepcii, že proliferácia a zvýšená aktivita probiotiká by sa mohla synergicky zvýšiť po pridaní prebiotiká, čo by zase mohlo

zlepšiť prežívanie natívnych baktérií mliečného kvasenia v gastrointestinálnom trakte (11).

V poslednom období sa používa delenie synbiotiká do dvoch základných kategórií, a to na kategóriu doplnkových synbiotiká a kategóriu synergických synbiotiká. Tzv. **doplnkové synbiotikum** obsahuje probiotikum plus prebiotikum (každé môže byť použité ako jedno aj viac), môžu účinkovať nezávisle od dosiahnutia jednej alebo viacerých zdravotných výhod. Probiotické a prebiotické zložky komplementárneho synbiotika musia spĺňať minimálne stanovené kritériá konkrétne pre probiotikum aj pre prebiotikum (9, 10). V komerčných prípravkoch sa v tejto kategórii využívajú probiotické kmene (napr. *L. acidophilus LA-14*; *L. casei R0215*; *L. paracasei Lpc-3*; *L. plantarum Lp-115*; *L. rhamnosus GG*, *L. salivarius Ls-33*, *B. lactis BI-04*, *B. bifidum R0071*, *B. longum R0175*, *B. infantis*) a ako prebiotikum napr. FOS, GOS, inulín, maltodextrín.

**Synergické synbiotikum** sa skladá zo živého mikroorganizmu a ním selektívne využívaného substrátu, ale ani jedno z nich nemusí spĺňať požiadavky na minimálne kritériá stanovené predtým pre probiotiká a prebiotiká (36). Namiesto toho tieto komponenty sú navrhnuté tak, aby spolupracovali, pričom substrát sa využíva selektívne so spoločne podávaným mikroorganizmom.

Aby sme to zhrnuli, **synbiotikum** je **zmes obsahujúca živé mikroorganizmy selektívne využívajúce substrát(y) s účinkami, ktoré sú prospešné pre zdravie hostiteľa**. Synbiotikum nie je synonymom synbiotika a v tomto kontexte je použitie tohto termínu (symbiotikum) nesprávne. Symbióza totiž znamená akékoľvek vzájomné vzťahy medzi organizmami, ktoré môžu byť pre rôzne strany rôzne prospešné/neprospešné (6).

## Možnosti využitia poznatkov o synergických synbiotikách vo výžive dojčiat

Materské mlieko je zlatým štandardom pre výživu novorodencov. Je evolučne optimalizované a poskytuje novorodencom všetky nevyhnutné živiny potrebné v prvých mesiacoch po pôrode. Zloženie ľudského materského mlieka (MM) je veľmi variabilné v čase a vykazuje zmeny v reakcii na mnohé faktory a zároveň spĺňa meniace sa požia-

davky dieťaťa podľa jeho veku (37). MM sa preto považuje za dynamickú, komplexnú biologickú tekutinu s obsahom širokej škály rôzneho množstva bielkovín, lipidov a sacharidov a ďalších biologicky aktívnych látok (vrátane prebiotiká). Všeobecne sa predpokladá, že zloženie mlieka sa špeciálne prispôbuje u jednotlivých matiek tak, aby spĺňalo požiadavky ich novorodenca (42). V súvislosti s touto adaptáciou a dynamikou zmien značnú pozornosť lekárov a vedcov získala tretia najväčšia súčasť MM, a to ľudské mliečne oligosacharidy (HMO). HMO sú vlastne vysokošpecifické prebiotiká. Pre lepšie porozumenie ich významu je v tomto smere zaujímavý aj historický pohľad na vývoj poznatkov o funkciách HMO. Už Escherich (1886), rakúsky pediater a mikrobiológ, odhalil vzťah medzi črevnými baktériami a fyziológiou trávenia u dojčiat. Jeho žiak Moro (1900) a H. Tissier (1900), lekár v Paríži, nezávisle od seba našli rozdielnu bakteriálnu kompozíciu v čreve dojčiat v závislosti od dojčenia a od kŕmenia fľašou. Ktoré komponenty sú za to zodpovedné, sa zistilo až o storočie neskôr. Paralelne s biomedicínskym výskumom postupoval aj „chemický výskum“, kde sa vedci snažili identifikovať a definovať konkrétne chemické štruktúry zodpovedné za tieto rozdielne vplyvy na dojčatá. Schönfeld (1926) informoval o frakcii materského mlieka, ktorá obsahuje rastové faktory pre *Lactobacillus bifidus* (neskôr preklasifikovaný na *Bifidobacterium bifidus*). Chemická podstata „bifidus faktora“ v ženskom mlieku bola neznáma. Žiaci Moroa, a to chemik Kuhn a pediater György, však predpokladali, že tieto chemické štruktúry mlieka majú vzťah k pôvodným zisteniam Moroa a Tissiera, a to tým, že tieto substancie vplyvajú na rast črevných „fyziologických“ baktérií u dojčiat. Presnejšiu chemickú štruktúru prvých oligosacharidov zistili žiaci Kuhna až v roku 1983. Vzhľadom na tieto vedomosti sa začali syntetizovať glukooligosacharidy (GOS) a fruktooligosacharidy (FOS) a pridávali sa do mliečnych formúl ako zmesi GOS/FOS v snahe podporiť „bifidový efekt“. Vzhľadom na komplexnosť a zložitosť HMO však nedokážu tieto syntetické prebiotiká ako GOS/FOS v plnej miere vykazovať bifidový efekt. A takto sa HMO stáva jedinečnou

a vysoko individuálnou súčasťou MM každej jednej matky. V porovnaní s komerčne využívanými prebiotikami, ako je napr. inulín, polydextróza, fruktooligosacharidy (FOS) a galaktooligosacharidy (GOS), pôsobia HMO omnoho špecifickejšie a sú schopné selektívne stimulovať bifidogénnu flóru v novorodeneckom tráviacom trakte (17, 18).

Všeobecne sa uznáva, že optimálnym zdrojom výživy v počiatočnom živote je materské mlieko, pričom vieme, že ľudské mliečne oligosacharidy (HMO) zohrávajú dôležitú úlohu pri vyživovaní a skladbe rozvíjajúcej sa mikrofóry už od začiatkových štádií kolonizácie novorodenca (19). Pre zjednodušenie a lepšiu pochopiteľnosť aj laickej verejnosti vznikol koncept Prvých 1000 dní života. Ten zahŕňa celý čas trvania tehotenstva (270 dní) a prvé dva roky života dieťaťa. Je to obdobie, keď je schopnosť organizmu reagovať na vonkajšie prostredie najvyššia a keď je vplyv výživy na vyvíjajúce sa orgánové systémy najvýraznejší a najtrvalejší (1).

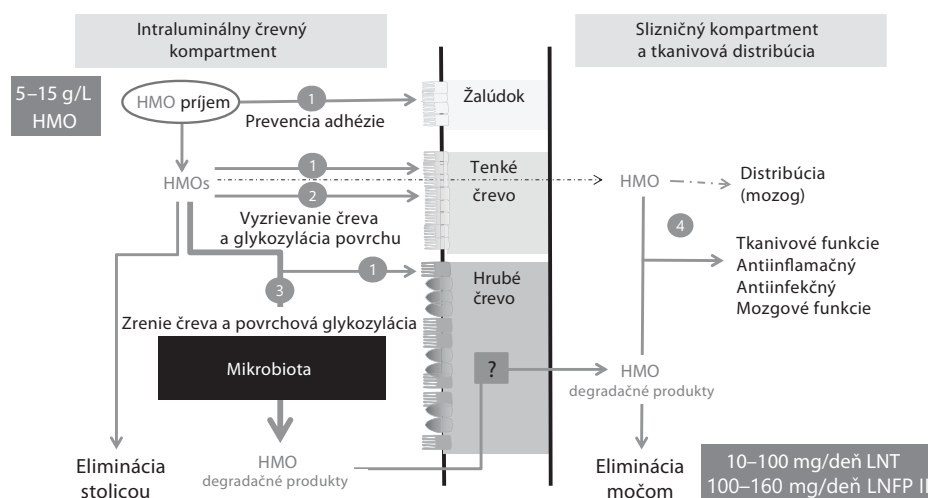
Ľudské mlieko obsahuje takmer 200 rôznych oligosacharidov, ktoré fermentujú v črevách dojčiat. Vzhľadom na ich známe benefičné účinky je aj snahou vedcov a klinikov pripravovať vylepšené náhradné mliečne formuly vrátane ich obohatenia o potrebné zložky, ako sú probiotiká a prebiotiká (18).

Na **obrázku 1** sú schematicky znázornené metabolické cesty a vplyvy HMO v detskom organizme, z ktorých vyplýva komplexný význam týchto zložiek pre vyvíjajúci sa organizmus dojčaťa (21).

Na celom svete platia nariadenia upravujúce zloženie, používanie a bezpečnosť pre nové potraviny, pre funkčné potraviny a pre tradičné potraviny. Vo väčšine krajín sú HMO charakterizované ako nové potraviny, a preto viaceré potravinové úrady vyžadujú ich povinné bezpečnostné hodnotenie. V EÚ sa zavedenie nových potravín, ktoré neboli používané v EÚ pred 15. májom 1997, v súčasnosti riadi novou potravinovou normou – nariadením (ES) č. 285/97(8). Toto nariadenie jasne definuje hodnotenie rizika a kroky potrebné na akékoľvek povolenie novej potraviny pred uvedením na trh EÚ (30).

Najprv prešli hodnotením bezpečnosti potravín a regulačným rozhodnutím Európskej únie dva HMO s pozitívnym výsledkom hod-

**Obr. 1.** Príjem a potenciálna funkcia metabolizmu HMO. Čísla označujú biologické funkcie, napr. prevenciu adhézie patogénov (1), priamy účinok na epiteiálne bunky (2), vplyv na črevnú mikrofóru (3) a systémové účinky (4) (Upravené podľa: Kunz a Rudloff, 2017)



notenia a schválením Európskou komisiou. Je to 2'-O-fukozyllaktóza (**2'-FL**) a lakto-N-neotetraóza (**LNnT**) a ako tretie hodnotenie bezpečnosti potvrdila EFSA pre 2'-O-fukozyllaktózu v kombinácii s lakto-N-neotetraózou ako doplnok stravy pre deti (**2-FL a LNnT**) (<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7257>). V roku 2019 bola schválená zmes 2'-fukozyllaktóza a difukozyllaktóza (**2'-FL/DFL**) (<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5717>), v roku 2020 bola schválená 3'-sialyllaktóza (**3'-SL**) (<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6098>) a v roku 2023 boli schválené 6'-sialyllaktóza (**6'-SL**) (10.2903/j.efsa.2023.8025, 21,6), 3-fukozyllaktóza (**3-FL**) (10.2903/j.efsa.2023.8026, 21,6) a tiež mixtúra lakto-N-fukopentaóza I a 2'-fukozyllaktóza (**LNFP-I/2'-FL**) (10.2903/j.efsa.2023.8412, 21, 12).

Kmene *Bifidobacterium longum subsp. infantis* (*B. infantis*) sú medzi prvými, ktoré kolonizujú črevá dojčiat, čiastočne pre ich schopnosť metabolizovať komplexné oligosacharidy ľudského mlieka (HMO), a predpokladá sa, že zohrávajú kľúčovú úlohu vo vývoji čriev dojčiat (7). Je preto prirodzené, že výskumníci v oblasti dojčenskej výživy používajú aj tento kmeň na obohatenie náhradných mliečnych formúl. Poznaním významu synbiotík, najmä kategórie synergických probiotík, sú ako novinky pripravované výrobky náhradnej mliečnej výživy, ktoré spĺňajú uvedené kritériá. Takýmto najnovším príkladom je aj štandardná mliečna formula, ktorá okrem probiotického kmeňa *B. infantis* LMG11588, obsahuje mixtúru šiestich HMO, (2'-FL, 3-FL,

DFL, 6'-SL, 3'-SL, LNnT), ktoré reprezentujú všetky 3 kategórie HMO (fukozylované, neutrálné a syalizované). Klinické skúšky s takto dizajnovanou formulou sú povzbudzujúce a potvrdili podporu rozvoja črevného imunitného systému i funkcie črevnej bariéry a zloženie črevného mikrobiómu sa približuje k mikrobiómu dojčených detí s vyšším výskytom bifidobaktérií, najmä *B. infantis* (bez narušenia prirodzeného šírenia autochtónnych kmeňov *B. infantis*). Zároveň sa pozoroval v stolici dojčiat nižší obsah toxigénnych *Clostridioides difficile*. Používanie tejto formuly bolo spojené s fyziologickým rastom dojčiat, formula bola bezpečná a dobre tolerovaná (4, 34).

## Záver

Výsledky klinických a experimentálnych štúdií výrazne ovplyvňujú stratégiu výživy dojčiat, ktoré patria k najzraniteľnejšej kategórii jedinčov. Pediatri, všeobecní lekári pre deti a dorast spolu s neonatológmi môžu svojimi vedomosťami a radami významne ovplyvňovať výživu novorodencov a dojčiat (19). Predpokladom je, aby títo pediatri rozumeli špecifikám výživy detí a ovládali aj najnovšie odporúčania odborníkov z tejto oblasti. K tomu neoddeliteľne patria aj základné informácie o platných definíciách a charakteristike pojmov, ktoré sa v týchto odporúčaní používajú. Poznanie a rešpektovanie individuálnych výživových požiadaviek každého dieťaťa je veľmi dôležité, pretože tak možno z dlhodobého aspektu predísť vzniku, resp. rozvoju mnohých ochorení, medzi nimi aj tzv. civilizačných (11, 13, 18, 29, 35, 42).

## LITERATÚRA

1. Agosti M, Tandoi F, Morlacchi L, et al. Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. *La Pediat Med E Chir.* 2017;39(2). doi.org/10.4081/pmc.2017.157.
2. Agostoni C, et al. Fermented infant formulae without live bacteria. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007;44:392-397.
3. Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506-514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
4. Capeding MRZ, Phee LCM, Ming C, et al. Safety, efficacy, and impact on gut microbial ecology of a *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* LMG11588 supplementation in healthy term infants: a randomized, double-blind, controlled trial in the Philippines. *Front Nutr.* 2023;10:1319873. doi: 10.3389/fnut.2023.1319873.
5. Deshpande G, et al. Paraprobiotics for preterm neonates - the next frontier. *Nutrients.* 2018;10:871. doi: 10.3390/nu10070871.
6. De Vrese M, Schrezenmeier J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2008;111:1-66. doi: 10.1007/10\_2008\_097.
7. Duboux S, Ngom-Bru C, De Bruyn F, et al. Phylogenetic, Functional and Safety Features of 1950 *s. B. infantis* Strains. *Microorganisms.* 2022;10:203. https://doi.org/10.3390/microorganisms10020203.
8. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Statement on the safety of lacto- N-neotetraose and 2'-O-fucosyllactose as novel food ingredients in food supplements for children. *EFSA J* 2015;13:4299.
9. Gibson GR, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;14:491-502.
10. Hill C, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;11:506-514.
11. Jeong G. Recently progressed postbiotics as nutraceuticals. *Food Supplements and Biomaterials for Health.* 2021. 1.3.(e33) https://doi.org/10.52361/fsbh.2021.1.e33
12. Kolaček S, Hojsak I, Berni Canani R, et al. ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. Commercial Probiotic Products: A Call for Improved Quality Control. A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017;65(1):117-124. doi: 10.1097/MPG.0000000000001603.
13. Koletzko B, et al. Pediatric nutrition in practice. (World Review of Nutrition and Dietetics, Vol. 113), Karger AG, Basel. 2015: 334 s.
14. Kuchta M. Úloha bifidobaktérií v mikróbovom osídľovaní novorodenca a jeho vplyv na zdravie jedinca. *Pediatrica (Bratisl.)* 2014a;9(2):59-67.
15. Kuchta M. Úvod a história vývoja poznatkov o probiotikách. In: Kuchta M. a kol.: Mikrobióm a zdravie človeka. A-medi, Bratislava. 2020: s.10-31.
16. Kuchta M, Ďurošková Z. Prebiotiká a postbiotiká v 21. storočí. *Pediatr. Prax.* 2018;19(3):177-181.
17. Kuchta M, Ďurošková Z. Význam oligosacharidov materského mlieka (HMO) pre zdravie dieťaťa. *Pediatrica (Bratisl.)* 2018;13(6):287-290.
18. Kuchta M, Ďurošková Z. HMO – ľudské mliečne oligosacharidy, významná bioaktívna zložka materského mlieka. *Pediatrica (Bratisl.)* 2021;16(2):53-58.
19. Kuchta M, Mikuš M. Vývin črevnej mikroflóry, jeho ovplyvnenie výživou a probiotikami. *Gastroenterol. Prax.* 2014 b; 13(3):145-150.
20. Kumar H, Schütz F, Bhardwaj K, et al. Recent advances in the concept of paraprobiotics: Nutraceutical/functional properties for promoting children health, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2023;63(19):3943-3958. doi: 10.1080/10408398.2021.1996327.
21. Kunz C, Rudloff S. Compositional Analysis and Metabolism of Human Milk Oligosaccharides in Infants. In: Isolauri E, Sherman PM, Walker WA (eds): *Intestinal Microbiome: Functional Aspects in Health and Disease.* Nestle Nutr Inst Workshop Ser, vol 88, doi: 10.1159/000455398. Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG., Basel 2017:137-147.
22. Mantziari A, Salminen S, Szajewska H, et al. Postbiotics against pathogens commonly involved in pediatric infectious diseases. *Microorganisms.* 2020;8(10):1510. doi: 10.3390/microorganisms8101510.
23. Marco ML, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on fermented foods. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;18:196-208.
24. Martyniak A, Medyńska-Przeczek A, Wedrychowicz A, et al. Prebiotics, Probiotics, Synbiotics, Paraprobiotics and Postbiotic Compounds in IBD. *Biomolecules.* 2021;11(12):1903. doi: 10.3390/biom11121903.
25. Mikuš M, Kuchta M. Probiotiká, synbiotiká, postbiotiká – nástroje na priaznivé ovplyvnenie mikrobiómu a zdravia. In: Kuchta M, a kol.: Mikrobióm a zdravie človeka. A-medi, Bratislava 2020:197-212.
26. Monteiro SS, Schnorr CE, Pasquali MA. Paraprobiotics and Postbiotics – Current State of Scientific Research and Future Trends toward the Development of Functional Foods. *Foods.* 2023;12:2394. https://doi.org/10.3390/foods12122394.
27. Nishida K, et al. Parapsychobiotic *Lactobacillus gasserii* CP2305 ameliorates stress-related symptoms and sleep quality. *J. Appl. Microbiol.* 2017;123:1561-1570.
28. Ondrejčíková K, Kuchta M, Ďurošková Z. Funkčné potraviny a možnosti ich využitia v pediatrii. *Pediatrica (Bratisl.)* 2020;15(1):13-19.
29. Pique N, Berlanga M, Minana-Galbis D. Health benefits of heat-killed (tyndallized) probiotics: an overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:2534.
30. Salminen S. Regulatory Aspects of Human Milk Oligosaccharides. In: Isolauri E, Sherman PM, Walker WA (eds): *Intestinal Microbiome: Functional Aspects in Health and Disease.* Nestle Nutr Inst Workshop Ser, vol 88, doi: 10.1159/000455398. Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG., Basel. 2017:161-170.
31. Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(9):649-667. doi: 10.1038/s41575-021-00440-6.
32. Selma-Royo M, et al. Shaping microbiota during the first 1000 days of life. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019;1125:3-24.
33. Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis.* 2013: 24. doi: 10.3402/me-hd.v24i0.20399.
34. Schönknecht YB, Moreno Tovar MV, et al. Clinical Studies on the Supplementation of Manufactured Human Milk Oligosaccharides: A Systematic Review. *Nutrients.* 2023;15(16):3622. doi: 10.3390/nu15163622.
35. Siciliano RA, Reale A, Mazzeo MF, et al. Paraprobiotics: A New Perspective for Functional Foods and Nutraceuticals. *Nutrients.* 2021;13(13):1225. https://doi.org/10.3390/nu13041225.
36. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17:687-701. doi: 10.1038/s41575-020-0344-2.
37. Siziba LP, Mank M, Stahl B, et al. Human Milk Oligosaccharide Profiles over 12 Months of Lactation: The Ulm SPATZ Health Study. *Nutrients.* 2021;13(6):1973. https://doi.org/10.3390/nu13061973.
38. Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of pro-biotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr.* 2011;6:261-274.
39. Teame T, Wang A, Xie M, et al. Paraprobiotics and Postbiotics of Probiotic *Lactobacilli*, Their Positive Effects on the Host and Action Mechanisms: A Review. *Front. Nutr.* 2020;7: 570344. doi: 10.3389/fnut.2020.570344.
40. Vinderola G, Sanders ME, Salminen S. The Concept of Postbiotics. *Foods.* 2022;11(8):1077. doi: 10.3390/foods11081077.
41. Wachi S, Kanmani P, Tomosada Y, et al. *Lactobacillus delbrueckii* TU-A4408L and its extracellular polysaccharides attenuate enterotoxigenic *Escherichia coli*-induced inflammatory response in porcine intestinal epithelial cells via Toll-like receptor-2 and 4. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58:2080-2093. doi: 10.1002/mnfr.201400218.
42. Walker A. Breast milk as a gold standard for protective nutrients. *J. Pediatr.* 2010;156(2):S3-S7.
43. Yin J, Xu B, Zeng X, et al. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review and metaanalysis. *Int. Immunopharmacol.* 2018;54:198-209.

**Pediatric pro praxi**  
www.pediatricpropraxi.cz



# Pohled na erdostein během desetiletí od studie ERICA

prof. MUDr. František Kopřiva, Ph.D., MUDr. Denis Dvořák

Dětská klinika LF UP a FN Olomouc

V roce 2013–2015 probíhala ve spolupráci s praktickými lékaři pro děti a dorost studie ERICA u dětí s recidivujícími infekty dýchacích cest. Předpokládali jsme, že při podávání erdosteinu v prvních dnech rozbíhajícího se infektu se sníží míra zánětlivé odpovědi v dýchacích cestách, a tím i tíže klinických příznaků a nutnost antibiotické léčby. Během deseti let byly potvrzené nové vlastnosti erdosteinu u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí a během epidemie SARS-CoV-2. Erdostein tak není jen mukolytická látka, ale má významné antioxidační a protizánětlivé vlastnosti. S odstupem let tyto nové poznatky naši hypotézu podpořily.

**Klíčová slova:** erdostein, mukoaktivní látka, ERICA, ATB, protizánětlivý a antioxidační účinek.

## Look at erdosteine in the decade since Erica's study

In 2013–2015, in cooperation with general practitioners for children and adolescents, the ERICA study was conducted in children with recurrent respiratory tract infections. We hypothesized that when erdosteine is administered in the first days of an incipient infection, the rate of inflammatory response in the respiratory tract will decrease and thus the severity of clinical symptoms and the need for antibiotic treatment. Within ten years, the new properties of erdosteine were confirmed in patients with chronic obstructive pulmonary disease and during the SARS-Covid-2 epidemic. Thus, erdosteine is not only a mucolytic substance, but has significant antioxidant and anti-inflammatory properties. Over the years, these new findings have supported our hypothesis.

**Key words:** erdosteine, mucoactive substance, ERICA, ATB, anti-inflammatory and antioxidant effect.

## Úvod

Molekuly používané k léčbě produktivního kašle se označují souhrnně jako mukoaktivní nebo mukomodifikační. Jednotlivé léky jsou pak definovány na základě jejich odlišného vlivu na viskozitu hlenu, pohyb řasinek a množství vytvořeného hlenu a podle toho je dělíme do dalších podskupin:

1. mukoregulační látky – ovlivňující tvorbu hlenu normálního složení;
2. mukolytika – látky snižující viskozitu hlenu;
3. mukokinetika – látky zvyšující a usnadňující odstraňování hlenu;
4. původní expektorancia, která zvyšují tvorbu řídkého hlenu.

Erdostein se řadí mezi mukolytika, kam patří dále hydrochlorid ambroxolu, hydrochlorid bromhexinu a N-acetylcystein (NAC).

Erdostein (N-karboxymethylthioacetyl-homocystein) byl objeven v Itálii ve výzkumných a vývojových laboratořích společnosti Edmond Pharma. Erdostein štěpí disulfidické vazby bronchiálních glykoproteinů, a to vede ke snížení viskozity a elasticity hlenu, čímž zvyšuje sekretomotorické funkce epitelu a usnadňuje vykašlávání. Po přechodném zvýšení množství hlenu dochází ke snížení tvorby sputa a následně ke zlepšení mukociliárního transportu – má tedy mukoregulační a mukomodulační účinek.

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(2):115-119

Článek přijat redakcí: 25. 3. 2024

Článek přijat k tisku: 3. 4. 2024

prof. MUDr. František Kopřiva, Ph.D.

frantisek.kopriva@fnol.cz

Erdostein je „pro-drug“, kdy v játrech vznikají vlastní aktivní metabolity. Cyklická struktura uzavřené thiolové skupiny je v játrech otevřená a vznikají tak tři aktivní metabolity, ze kterých je nejdůležitější a nejvíce studovaný Met-1 (Obr. 1). Bylo prokázáno, že tyto metabolity ovlivňují mukociliární clearance více než N-acetylcystein, sobrerol nebo ambroxol (2).

Na počátku byla studována mukolytická aktivita účinnosti erdosteinu v léčbě chronického kašle, v léčbě bronchitid a následně i chronické obstruktivní plicní nemoci (CHOPN). Poté se pozornost zaměřila na antioxidační a protizánětlivé vlastnosti této molekuly. Látky na bázi thiolu působí přímo prostřednictvím volných –SH skupin jako odklízeč (scavenger) kyslíkových radikálů a ovlivňují tak oxidoredukční děje. Nepřímo působí také zvyšováním koncentrací intracelulárního glutathionu (GSH) v plazmě i bronchoalveolární tekutině, čímž dochází ke snížení zánětlivé odpovědi v průběhu infekce dýchacích cest (1, 3, 4).

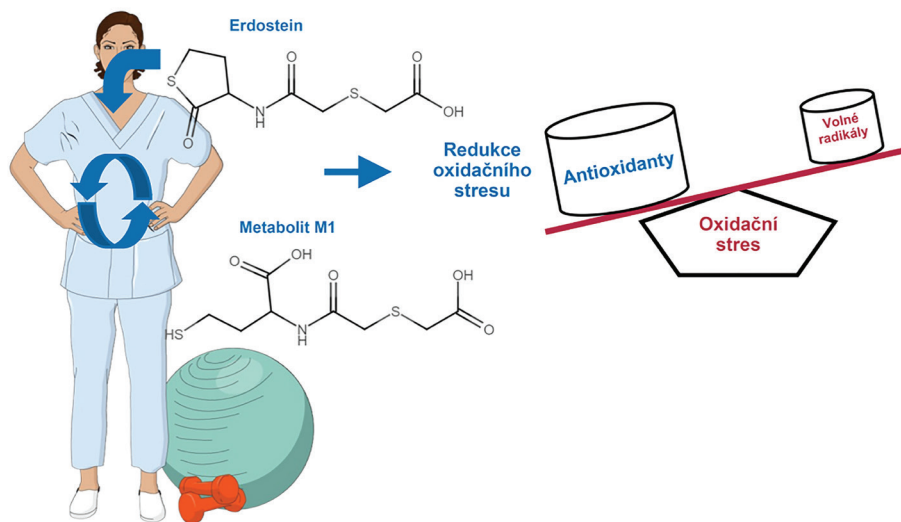
### Infekce dýchacích cest

Infekce horních dýchacích cest jsou volány až z 80 % virem (rinoviry, adenoviry, respirační syncytiální [RS] viry, koronaviry, viry influenzy, parainfluenzy, enteroviry, echoviry). Typicky bývá sezónní výskyt infekcí způsobených těmito patogenními agens: např. rinoviry začátkem podzimního období, následně RS viry, o Vánocích a v lednu chřipka typu A a B, s vrcholem výskytu v našich zeměpisných polohách v předjaří, v létě enteroviry aj.

Při obranné zánětlivé reakci v dýchacích cestách se zvyšuje tvorba patologického hlehu hlenovými žlázami, narušující mukociliární clearance. A je i zvýšená tvorba reaktivních kyslíkových radikálů (reactive oxygen species, ROS) epiteliálními buňkami a mohou se projevit jejich nežádoucí účinky např. zvyšují tvorbu prozánětlivých cytokinů, štěpí proteiny, poškozují tkáň a dále.

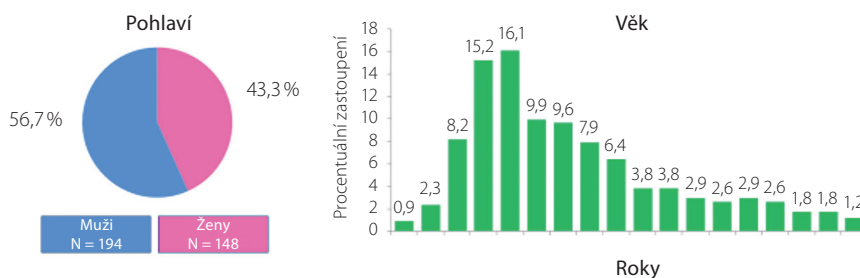
Přestože symptomatická léčba je u většiny nekomplikovaných virových infekcí dýchacích cest (DC) dostatečná, stále jsou často neindikovaně předepisována v jejich léčbě antibiotika (ATB). Erdostein zvyšuje sekretomotorické funkce epitelu a udržuje funkční clearance DC a je schopen svým antioxidačním účinkem snižovat negativní vliv ROS. Na základě těchto poznatků jsme se rozhodli využít jeho vlast-

**Obr. 1.** Chemická struktura erdosteinu a jeho metabolitu M1 a jejich efekt na oxidační stres (upraveno dle C. Širbe 2022, obrázky Servier Medical Art)



**Graf 1.** Popis souboru – pohlaví, věk (podle 5)

N pacientů = 342



ností u dětí s recidivujícími infekty dýchacích cest, ve spolupráci s dětskými lékaři pro děti a dorost, ve studii ERICA. Předpokládali jsme, že při podávání erdosteinu v prvních dnech rozbihajícího se infektu horních dýchacích cest se sníží síla zánětlivé odpovědi, a tím i tíže klinických příznaků. Za kontroly koncentrace C-reaktivního proteinu (CRP) a při méně závažném klinickém obrazu onemocnění se tak prodlouží rozhodovací prostor pro zahájení ATB léčby (5).

Do neintervenční studie ERICA jsme zařadili 342 dětských pacientů, kteří prodělali v sezóně podzim/zima 2013/2014 (říjen 2013 až březen 2014) opakovaně respirační infekty a alespoň dvě infekce dýchacích cest byly léčeny antibiotiky. Nejvíce byla zastoupena skupina dětí předškolního věku (3–6 let), tj. 169 dětí (49,4 %), která je z pohledu onemocnění horních cest dýchacích vnímána všeobecně jako nejrizikovější (Graf 1). U dětí nebyly známky imunodeficitu. Ve stejném období v následném roce 2014/2015 jsme u této skupiny dětí sledovali vliv časného podání erdosteinu

u virových infekcí dýchacích cest a jeho předpokládaný účinek jak na počet prodělaných infekcí v dané sezóně, tak i na snížení počtu podávaných antibiotik. Léčba erdosteinem byla zahájena již při prvních příznacích infekce dýchacích cest: při produktivním kašli, rýmě, eventuálně při komplikacích – výskytu středoušních zánětů. Ve sledovaném období říjen 2014 až březen 2015 se u hodnoceného souboru 342 dětí počet infekcí DC léčených ATB signifikantně snížil. Jen u 4,4 % (10 dětí) se musela zahájit léčba ATB (Graf 2).

V roce 2015 proběhla neintervenční poro-gistrační studie léčby otitis media secretorica (OMS). Vzhledem k analogiím mezi sliznicemi středouší při OMS a sliznicí paranazálních dutin při chronické rhinosinuitidě a identickému patofyziologickému mechanismu nedostatečné ventilaci zapříčiněné zánětem byla navržena léčba erdosteinem po dobu dvou měsíců ve skupině 42 dětí od 3 do 18 let, z toho bylo 11 s rozštěpem a 7 s chronickou formou OMS. U dětí na počátku onemocnění byla provedena tato vyšetření: otomikrosko-

# ERDOMED®

erdosteín

LÉČÍ  
DÝCHACÍ  
CESTY

## Antibakteriální mukolytikum

### Bronchoprotektivum<sup>1</sup>



Registr  
**ERICA<sup>2</sup>**

Hlavní závěr:

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

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 Erdosteínu, aneb co nám řekla „ERICA“. Vox Pediatr 2017;1:42-44.

**Zkrácená informace ERDOMED:** S: Erdosteín 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). Stabilní 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<sub>kr</sub> <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: Erdosteín 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: Erdosteín 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 erdosteínem. Léčba není nadále hrazena, pokud během 3 měsíců nedojde ke zlepšení průběhu CHOPN. Seznamte se prosím se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

 **Angelini  
Pharma**

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.,  
Palachovo náměstí 5, 625 00 Brno, [www.angelinipharma.cz](http://www.angelinipharma.cz)

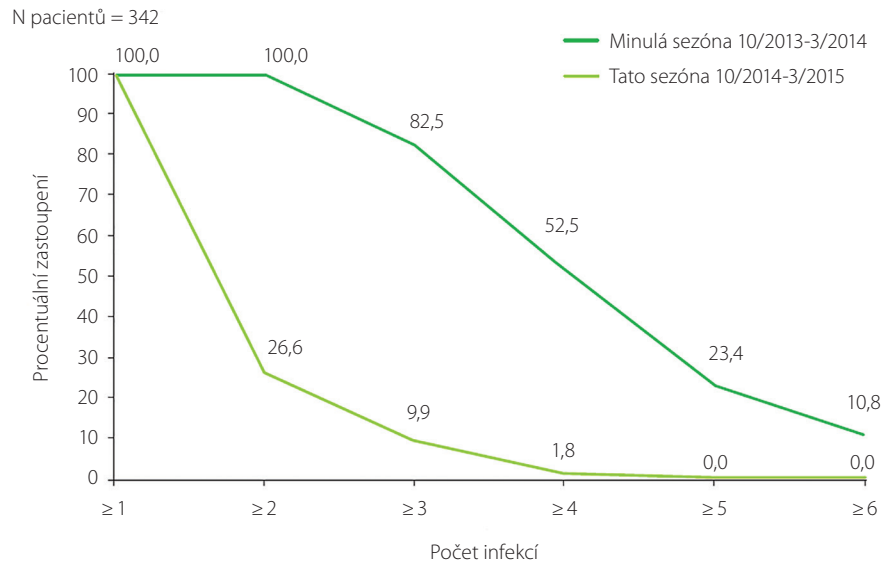
pie, audiometrie a tympanometrie, a bylo zahájeno podávání erdosteinu. Po dvouměsíční léčbě erdosteinem došlo u zalehnutí ucha u sledovaných dětí ke zlepšení o 83 %. Došlo ke zlepšení při objektivním hodnocení: otomikroskopie – přítomnost sekretu ve středouší o 81 %, tympanometrie – nárůst pacientů s fyziologickou křivkou A o 34 %, u křivky B snížení o 68 % pacientů. Audiometricky došlo k nárůstu počtu pacientů bez převodní vady o 22 % a ke snížení počtu pacientů s převodní vadou  $\geq 30$  dB o 13 % (6).

### Další prokázané účinky erdosteinu

V průběhu zánětlivé odpovědi vyvolané patogenem vzniklé poškozující ROS vychytává Met-1 erdostein a tímto antioxidačním mechanismem snižuje nadměrnou zánětlivou aktivitu neutrofilů a eozinofilů. Ve studiích byly hodnoceny vychytávací aktivity erdosteinu a Met 1 protianiontu  $O_2^-$ , peroxidu vodíku ( $H_2O_2$ ) a kyseliny chlorové (HOCl). Jen Met-1 vychytával  $H_2O_2$  a HOCl *in vitro* (7).

V dalších experimentálních modelech bylo také prokázano, že erdostein zabráňuje nebo snižuje poškození plicní tkáně vyvolané oxidačním stresem. Protože existují důkazy, že tvorba ROS iniciuje aktivaci různých signálních drah a nakonec indukuje expresi zánětlivých proteinů (Obr. 2), není tedy divu, že erdostein má protizánětlivé účinky. Ve studiích bylo prokázano, že erdostein inhibuje lipopolysacharidem (LPS) indukovanou aktivaci nukleárního faktoru  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) v myších makrofázích a tumor nekrotizující faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) a tvorbu volných radikálů v potkaních alveolárních makrofázích. Hayashi a kol. uvedli, že erdostein inhiboval LPS indukovaný influx neutrofilů v myším modelu poškození plic a také bylo prokázano, že inhiboval LPS indukovanou apoptózu krysího bronchiálního epitelu (8). Metabolit Met 1 může také inhibovat uvolňování elastázy z lidských neutrofilů indukované syntetickým chemotaktickým peptidem N-formyl-methionyl-leucyl-fenylalaninem. Bylo tak potvrzeno, že erdostein omezuje rozvoj poškozujícího zánětu, neboť snižuje tvorbu prozánětlivých cytokinů IL-6, IL-8, NF- $\kappa B$ , TNF- $\alpha$  a následně i zvyšuje koncentraci ochranného imunoglobulinu A na povrchu dýchacích cest.

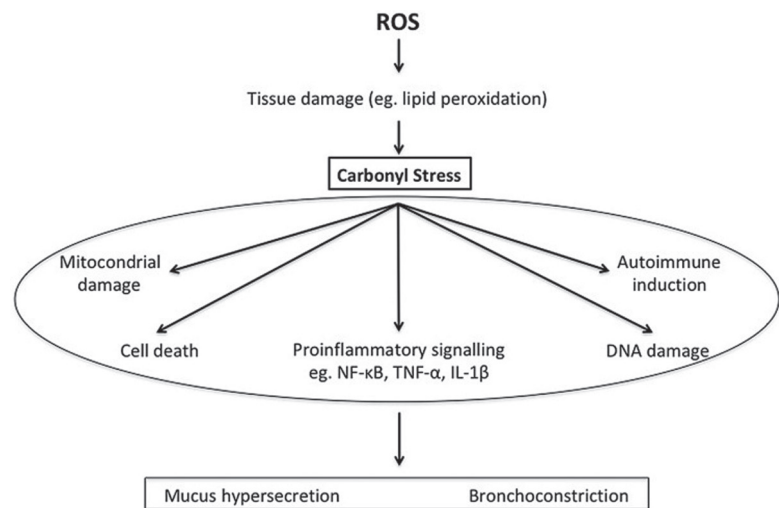
Graf 2. Počty infekcí ve dvou sezónách (podle 5)



	$\geq 1$	$\geq 2$	$\geq 3$	$\geq 4$	$\geq 5$	$\geq 6$
P-hodnota*	0,999	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

\*McNemarův test

Obr. 2. Signální poškozující dráhy reaktivních kyslíkových radikálů (podle 7)



ROS – reaktivní kyslíkové radikály, NF- $\kappa B$  – nukleární faktor, TNF- $\alpha$  – tumor nekrotizující faktor  $\alpha$ , IL- $1\beta$  – interleukin- $1\beta$ , DNA – deoxyribonukleová kyselina

### Erdostein a bakterie

Erdostein a jeho metabolit Met-1 mají antibakteriální účinky svým působením na bílkovinné piliny, součásti fimbrií na povrchu gramnegativních bakterií, zejména čeledě *Enterobacteriaceae* a *Neisseria*. Fimbrie obsahující piliny mají antigenní a hemaglutinační vlastnosti. Některé fimbrie zajišťují přichycení bakterie k buňce prostřednictvím adhezínů (bakteriální adheziny). Interakce mezi SH skupinami Met-1 a vnitřoretězcovými disulfidovými vazbami pilinů bakterií může vyvolat morfologickou změnu ve struktuře pilinů, která snižuje vazbu bakteri-

álních fimbrií na receptor na povrchu epiteliální buňky. Erdostein tímto mechanismem snižuje adhezi bakterií k povrchu respiračních epiteliálních buněk a inhibuje tvorbu bakteriálního biofilmu, dokonce umožňuje zvýšit koncentraci ATB ve sputu, a tím zlepšuje účinnost antibiotické léčby. Naproti tomu NAC prostřednictvím své volné thiolové skupiny může na rozdíl od erdosteinu inaktivovat antibiotika při použití v kombinaci (např. aminoglykosidy, tetracykliny, peniciliny). Při souběžném podání NAC a některých ATB je potřebné dodržovat časový odstup minimálně 2 hodiny.

## Erdosteina a alergický zánět

Erdosteina na modelu snižuje i zánětlivé cytokiny alergického zánětu IL-5 a IL-13 a zvyšuje koncentraci IL-10. Kromě toho erdosteina snižuje i tvorbu zánětlivých působků, v čele s leukotrieny LTB4 a LTE4, což vede k poklesu sérové koncentrace C-reaktivního proteinu. Snížení aktivity zánětlivé odpovědi v DC moduluje i tonus hladkého svalstva dýchacích cest v lidských průduškách – ovlivňuje úroveň bronchokonstrikce – a jeví se tak užitečný i při astmatu (9).

## Erdosteina a CHOPN

U chronické obstrukční nemoci plic (CHOPN) byl v mnoha studiích prokázán účinek erdosteinu jak u stabilizovaného onemocnění, tak během akutní exacerbace. Podávání erdosteinu vede k rychlejšímu zlepšení klinických symptomů ve srovnání s placebem, ale i s ambroxolem a N-acetylcysteinem. Navíc při léčbě ATB zvyšoval koncentraci amoxicilinu ve sputu a ovlivňoval tak tíži klinických symptomů (10). V placebem kontrolovaných studiích trvajících 12 týdnů ve skupině pacientů se stabilní formou CHOPN došlo při užívání erdosteinu 300 mg 2× denně ke zlepšení klinického stavu. Kromě jiného podávání erdosteinu snížilo výskyt exacerbací, a tím i nutnost hospitalizací pacientů. Erdosteina inaktivuje ROS (tj. působí antioxidantně), zabraňuje též jejich tvorbě in loco a působí u kuřáků proti inhibici  $\alpha$ 1-antitrypsinu tabákovým kouřem, čímž

předchází poškození dýchacích cest smogem a kouřením. Zvyšuje koncentraci IgA v dýchacích cestách pacientů s CHOPN a předchází inhibici granulocytů způsobené kouřením.

## Erdosteina a idopatická plicní fibróza

V řadě plicních onemocnění nemůžeme vynechat tak závažné onemocnění, jako je idopatická plicní fibróza (IPF). Jelikož se v patogenezi i další na progresi nemoci významnou měrou podílejí ROS, erdosteina svým antioxidantním účinkem a zvýšením koncentrace GSH scavangera volných radikálů ve studii zabraňoval rozvoji indukované plicní fibrózy u potkanů, pravděpodobně prostřednictvím potlačení akumulace neutrofilů a inhibice peroxidace lipidů. V jiném uspořádání studie erdosteina v kombinaci s S-methyl-isothiomočovinným sulfátem, inhibitorem syntázy oxidu dusnatého, potlačoval rozvoj zánětu v plicích, neboť snižoval tvorbu IL-6, TNF- $\alpha$  a NF- $\kappa$ B a tak rozvoj IPF. Tyto experimentální důkazy potvrzují širší protizánětlivé aktivity erdosteinu (1).

## Erdosteina a covid-19 pneumonie

Během epidemie covidu-19 bylo prokázáno, že erdosteina podávaný pacientům s covid-19 pneumonií a těžkým respiračním selháním 15 dní po propuštění z nemocnice významně zlepšil respirační příznaky, zejména kašel a dušnost, a tím i kvalitu živo-

ta pacientů (12). *In vitro* studie Strizzi a kol. naznačuje, že aktivní metabolit erdosteinu Met-1 zvyšuje expresi genů stimulovaných interferonem typu 1 a inflammasomových drah a snižuje úroveň IL-6 a IL-8 u infekce vyvolané SARS-CoV-2. Dále bylo zjištěno, že Met-1 zvyšuje expresi antioxidantních genů – tvorbu glutathionu, což snižuje tíži oxidačního stresu a poškozující zánětlivé odpovědi. Glutathion díky své aktivitě působí jako silný endogenní antioxidant a chrání buňky epitelu před poškozením oxidativním stresem (viz Obr. 2) (13).

## Závěr

Z uvedených poznatků a výsledků studií vzniklých během posledních deseti let a během epidemie covidu byly prokázány mnohočetné a někdy až překvapující účinky erdosteinu. Potvrdila se tak i naše hypotéza o možném vlivu časného nasazení erdosteinu na průběh respiračních infekcí dýchacích cest u dětí. V roce 2018 vydala Česká dětská pneumologická společnost doporučení o podávání mukoaktivních látek v prvních dvou letech života a nedoporučuje podávání erdosteinu dětem do dosažení hmotnosti 15 kg. V různých studiích se během následujících 10 let potvrdil širší protizánětlivý efekt erdosteinu na několika úrovních umožňující po rozvaze a zhodnocení parametrů zánětu a klinického obrazu onemocnění snížit ATB léčbu u infekcí dýchacích cest u dětí.

## LITERATURA

- Slíva J. Přínos erdosteinu a jeho použití v kombinaci s jinými léčivými v pneumologii. *Farmakoter Revue*. 2023;2:151-148.
- Lapka M. Aktuální terapeutické možnosti erdosteinu. *Prakt. Lékař*. 2021;(171):22-24.
- Dal Negro RW, Visconti M, Micheletto C, et al. Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following Erdosteine or placebo: A controlled study in current smokers with mild COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;2:304-308.
- Dal Negro RW. Erdosteine: antitussive and antiinflammatory effects. *Lung* 2008;186(Suppl. 1):70-73.
- 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;(171):42-44.
- Otruba L, Salzman R, Kellnerová R, et al. Erdosteine in otitis media secretoria. *Otorinolaryng Foniat*. 2015;2:107-110.
- Cazzola M, Page C, Rogliani P, et al. Multifaceted beneficial effects of erdosteine: more than a mucolytic agent. *Drugs*. 2020;17:1799-1809.
- Hayashi K, Hosoe H, Kaise T, et al. Protective effect of erdosteine against hypochlorous acid-induced acute lung injury and lipopolysaccharide-induced neutrophilic lung inflammation in mice. *J Pharm Pharmacol*. 2000; 52:1411-1416.
- Fraňova S, Kazimierova I, Pappova L, et al. The effect of erdosteine on airway defense mechanisms and inflammatory cytokines in the settings of allergic inflammation. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;54:60-67.
- Morice A, Moretti M, Ballabio M. Abstract S116. Erdosteine in association with amoxicillin improves the outcome of acute exacerbations compared to amoxicillin alone in COPD patients. *Thorax*. 2007;62(Suppl 3):A.47.
- Boyaci H, Maral H, Turan G, et al. Effects of erdosteine on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Mol Cell Biochem*. 2006;281:129-137.
- Santus P, Tursi F, Croce G, et al. Changes in quality of life and dyspnoea after hospitalization in COVID-19 patients discharged at home. *Multidiscip Respir Med*. 2020;15:713.
- Strizzi S, Danzo F, Vanneti C, et al. Antiviral and anti-inflammatory effects of Erdosteine and MET-1 in SARS-CoV-2 in vitro infection. ERS International Congress, 9-13 September 2023, Milano, Italy (poster).

# Časná výživa a riziko celiakie

**MUDr. Pavel Frühauf, CSc.**

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

V populaci s genetickým rizikem (GR+, HLA DQ2/DQ8 pozitivní) rozvoje CD (celiakie) výlučné nebo žádné kojení a delší doba kojení nesnižily riziko vzniku CD/CDA (pozitivita antitransglutaminázy nebo antiendomysialních protilátek) v dětství při zavedení lepku nebyla spojena s kumulativním rizikem CD/CDA. Důkazy ze šesti observačních studií naznačují, že konzumace vyššího množství lepku při odstavení a/nebo po něm může zvýšit riziko CD. Neexistují dostatečné důkazy pro stanovení množství lepku spojeného se zvýšeným rizikem CD/CDA. Pokud jde o to, zda postupy kojenecké výživy modulují riziko spojené s různými genotypy HLA, výsledky byly nekonzistentní.

**Klíčová slova:** celiakie, výživa.

## Early feeding practices and the risk of coeliac disease

In the population at genetic risk of developing CD (HLA DQ2/DQ8-positive), exclusive or any breastfeeding and longer breastfeeding duration did not reduce the risk of developing CD/CDA during childhood. Age at gluten introduction was not associated with cumulative CD/CDA risk. Evidence from six observational studies suggests that consumption of a higher amount of gluten at weaning and/or thereafter may increase CD risk. There is insufficient evidence to determine the amount of gluten associated with an increased CD/CDA risk. Regarding whether infant feeding practices modulate the risk conferred by different HLA genotypes results were inconsistent.

**Key words:** celiac, nutrition.

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(2):120-121

Článek přijat redakcí: 9. 11. 2023

**MUDr. Pavel Frühauf, CSc.**

fruhauf.pavel@vfn.cz

**Tab. 1.** Intervence a míra rizika

Intervence	Riziko	RCT	Kohortové studie	Případové studie
Kojení	GR+	Žádný rozdíl v riziku CD/CDA (1 RCT) pro jakékoli výlučné kojení	Žádný rozdíl v riziku CDA (2 studie) pro jakékoli a výlučné kojení	Žádný rozdíl v riziku CD (metaanalýza 4 studií) pro jakékoli a výlučné kojení
	GR-	N	N	N
Délka kojení	GR+	Žádný rozdíl v riziku CD (2 RCT) po dobu trvání jakéhokoli výlučného kojení Žádný rozdíl v riziku CDA (2 RCT) po dobu trvání jakéhokoli kojení nebo výlučného kojení	Žádný rozdíl v riziku CD (1 studie) po dobu trvání jakéhokoli kojení nebo výlučného kojení Žádný rozdíl v riziku CDA (4 studie) po dobu trvání jakéhokoli kojení nebo výlučného kojení (s výjimkou 1 korelační studie)	Žádný rozdíl v riziku CD (5 studií) po dobu trvání kojení (s výjimkou 1 studie)
	GR-	N	Žádný rozdíl v riziku CD (2 studie) při jakémkoliv nebo výlučném kojení	N
Kojení při zavádění lepku	GR+	Žádný rozdíl v riziku CD (2 RCT) Žádný rozdíl v riziku CDA (1 RCT)	Žádný rozdíl v riziku CD (1 studie) u kojenečků ≤ 1 a > 1 měsíc při zavádění lepku Smíšené výsledky pro riziko CDA (2 studie)	Snížené riziko CD (5 studií, včetně metaanalýzy 4 studií)
	GR-	N	Žádný rozdíl v riziku CD (1 studie)	N
Věk zavedení lepku	GR+	Žádný rozdíl v riziku CD (4 RCT) při jakémkoli porovnání časových bodů Smíšené výsledky pro riziko CDA (4 RCT): rozdíl pouze po 12 vs. 6 měsících po 1 roce (1 RCT) a ve věku 2 let (metaanalýza 2 RCT)	Žádný rozdíl v riziku CD pro 4 vs. 4–6 vs. > 6 měsíců (metaanalýza 2 studií) a průměrný věk zavedení lepku (jedna studie) Žádný rozdíl v riziku CDA (4 studie)	Žádný rozdíl v riziku CD (5 studií) se 2 výjimkami: rozdíl pouze ve 2 ze 6 srovnání (≤ 3 a po 7–12 měsících)
	GR-	Žádný rozdíl v riziku CD a CDA (1 RCT)	Žádný rozdíl v riziku CD pro < 4 vs. ≥ 6; < 4 vs. 4–6; a ≤ 4 vs. 5–6 měsíců (2 studie), ale snížené riziko CD po dobu 4–6 vs. ≥ 6 měsíců (1 studie)	N

Tab. 1. Intervence a míra rizika – pokračování

Intervence	Riziko	RCT	Kohortové studie	Případové studie
Množství přijímaného lepku	GR+	N	Zvýšené riziko CD spojené s vyšší konzumací lepku (3 studie) a CDA (1 studie)	Zvýšené riziko CD spojené s vyšší konzumací lepku (3 studie)
	GR-	N	Zvýšené riziko CD ve věku 18 měsíců, omezené na 2. a 4. kvartil příjmu lepku (jedna studie)	N
Druh zaváděné potravin obsahující lepek	GR+	N	Zvýšené riziko CD/CDA při vysokém denním příjmu pečiva (> 18,3 g/den) vs. bez příjmu chleba po 12 měsících; a pouze pro CDA pro nízký denní příjem kaší (≤ 158 g/den) po 9 měsících (1 studie) Žádný rozdíl v riziku CDA u kravského mléka, bezlepkových pevných potravin nebo pevných potravin obsahujících lepek (1 studie)	Zvýšené riziko CD, pokud byl lepek zaveden s následnou výživou, ale ne s pevnou stravou (metaanalýza 2 studií) Zvýšené riziko CD při zavedení lepku s pšeničnými obilovinami, ale ne u ječmene a ova (1 studie) Žádný rozdíl v riziku CD při následném kojení a kaši (1 studie)
	GR-	N	N	N
Lepek během laktace	GR+	N	N	N
Genetická predispozice		N	Žádná souvislost mezi různými genotypy HLA DQ2 (2 studie), s jednou výjimkou, HLA DQ2.2/DQ7 (1 studie)	Žádný rozdíl v riziku CD mezi HLA haplotypy (heterozygoti a homozygoti) (1 studie) Souvislost mezi vyšším příjmem lepku a rizikem CD u DR3-DQ2 homozygotů a heterozygotů, ale bez rozdílu v distribuci tercilů a různých rizikových genotypch HLA (1 studie)

CD – celiakie, CDA – autoimunita celiakie, N – nejsou data, RCT – randomizovaná kontrolovaná studie

## Závěr

U populace s genetickým rizikem CD nemá kojení a věk při zavedení lepku žádný vliv na jeho kumulativní výskyt v dětství. Existují určité důkazy o vlivu množství lepku zkonsumovaného při odstavení a/nebo po něm na riziko CD/CDA.

## LITERATURA

1. Szajewska H, Shamir R, Stróżyk A, et al. PreventCD project group. Systematic review: early feeding practices and the risk of coeliac disease. A 2022 update and revision. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;57(1):8-22.

# Připravujeme do Pediatrie pro praxi

2024

3

- Péče o hygienu dutiny ústní v dětském věku
- Nefarmakologická terapie hypertenze v dětském věku
- Možnosti toxikologické diagnostiky v ordinaci pediatra
- Gynekomastie u dětí
- Chronické průjmy kojenců a batolat
- Náhodně zjištěná břišní masa – netypický původ, netypická diagnóza
- Proč se Vašík nemohl usmát

... a mnoho dalších zajímavých témat, pozvánek na kongresy a knižních novinek

▼  
VYCHÁZÍ  
V  
ČERVNU

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

# Psychický dopad enurézy na dítě a rodiče

**Mgr. Jana Chromá, Ph.D., Bc. Eliška Chlumecká, PhDr. Bohdana Dušová, Ph.D.**

Ústav ošetřovatelství a porodní asistence, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Noční enuréza je v odborné literatuře označována jako nekontrolovaný únik moče bez účasti vůle a pozornosti během spánku u dítěte staršího 5 let. Řadíme ji k poměrně častým pediatrickým problémům. Cíl: Cílem přehledové práce bylo sumarizovat a analyzovat relevantní studie vztahující se k vnímání enurézy z pohledů dětí a jejich rodičů. Metody: Jedná se o přehledovou studii – literární přehled za období 2014–2023. Výsledky: Děti s diagnózou enuréza mají více psychických a behaviorálních problémů, snížené sebevědomí, nižší kvalitu života a větší sklon k sociální úzkosti a depresi ve srovnání s dětmi bez enurézy. Závěr: Včasná léčba, informovanost a holistický přístup k dítěti s enurézou a jeho rodičům je prevencí budoucích problémů, které může enuréza přinášet.

**Klíčová slova:** pomočování, dítě, rodina, chování enuretiků, vnímání enurézy, psychosociální problémy, kvalita života.

## The psychological impact of enuresis on the child and parents

Nocturnal enuresis is referred to in the literature as uncontrolled leakage of urine without the participation of will and attention during sleep in a child older than 5 years. It is a relatively common pediatric problem. Aim: The aim of the review was to summarize and analyze relevant studies related to the perception of enuresis from the perspectives of children and their parents. Methods: Design: literature review. Results: Children diagnosed with enuresis have more psychological and behavioural problems, lower self-esteem, lower quality of life and a greater tendency to social anxiety and depression compared to children without enuresis. Conclusion: Early treatment, education and a holistic approach to the child with enuresis and his/her parents is the prevention of future problems that enuresis can bring.

**Key words:** enuresis, child, family, enuresis behaviour, perception of enuresis, psychosocial problems, quality of life.

## Úvod

Noční enuréza je poměrně častým problémem v dětském věku. Projevuje se neúmyslným pomočováním, které probíhá bez účasti vůle a pozornosti (1). Hraníční věk, od kterého se pomočování považuje za enurézu, je 5. rok života (2). Ve věku 5 let by již dítě mělo dosáhnout psychické i tělesné zralosti (3). Mezi podtypy noční enurézy patří nemonosymptomatická enuréza a primární a sekundární monosymptomatická noční enuréza. Monosymptomatická enuréza je charakterizována nočním pomočováním bez

denní močové inkontinence. Patofyziologie primární monosymptomatické noční enurézy může být způsobena poruchou spánkového buzení, nadprodukcí moči, malou zásobní kapacitou močového měchýře nebo hyperaktivitou detruzoru. Děti s nemonosymptomatickou enurézou mají denní a noční příznaky vyplývající z různých základních etiologií (1, 4). Dle odborné literatury je prevalence enurézy u dětí obvykle 15–25 % ve věku 6 let, 5 % ve věku 10 let a 0,5–1 % mezi teenagery/mladými dospělými (5–10). Enuréza je u dítěte často spojena s mnoha

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(2):122-126

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.023>

Článek přijat redakcí: 4. 3. 2024

Článek přijat k tisku: 25. 3. 2024

**Mgr. Jana Chromá, Ph.D.**

[jana.chroma@osu.cz](mailto:jana.chroma@osu.cz)

dalšími fyziologickými, behaviorálními a psychickými problémy. Negativně ovlivňuje kvalitu života z důvodu přerušovaného spánku, snižuje výkonnost dítěte a schopnost učení, zhoršuje paměť, sebevědomí dítěte a ztěžuje jeho zařazení do kolektivu (1, 11). Při záchytu dětí s enurézou může nejvíce pomoci PLDD, který by se měl aktivně na tento problém rodičů a dětí dotázat při preventivních prohlídkách v 5, 7 a 9 letech věku (1). Pečlivá klinická anamnéza je základem hodnocení enurézy. Lze využít i standardizované dotazníky hodnotící pomočování. Rodič s dítětem vyplní pitnou a mikční kartu, kalendář suchých a mokrých nocí. Důležité jsou také informace ohledně vyprazdňování stolice (enkopréza, obstipace) (12). Diagnostické postupy dále zahrnují fyzikální vyšetření dítěte, vyšetření moči, ultrazvuk močového měchýře a ledvin. U menší části pacientů se v případě potřeby doplňují specializovaná vyšetření. Léčba enurézy u dětí zahrnuje režimová opatření (úprava pitného a mikčního režimu, motivace dítěte a rodičů) (1, 13). Podstatná je adherence dítěte i rodičů k léčbě a postoj rodičů či širšího okolí k dané problematice (14). Na základě evidence base medicine je doporučován enuretický alarm a desmopresin. Pokud režimová opatření, léčba enuretickým alarmem a desmopresinem nevedou ke zvládnutí enurézy, podává se kombinovaná léčba desmopresinu s anticholinergiky, a možná je i léčba tricyklickými antidepresivy v monoterapii nebo opět lépe v kombinaci s desmopresinem. Terapii pak řídí dětský nefrolog či urolog (1, 15, 16).

## Cíl práce

Cílem přehledové práce bylo sumarizovat a analyzovat relevantní studie vztahující se k vnímání enurézy z pohledů dětí a jejich rodičů.

## Metodika

Pro vyhledávání relevantních studií byly použity elektronické databáze (Bibliographia medica Českoslovacca, MEDLINE, ProQuest, PubMed) a následující klíčová slova v českém jazyce: enuréza, pomočování, dítě, rodina, chování enuretiků, vnímání enurézy, psychosociální problémy, kvalita života a v anglickém jazyce: enuresis,

bedwetting, child, family, enuresis behaviour, perception of enuresis, psychosocial problems, quality of life. Z analýzy byly vyloučeny: studie publikované před rokem 2014, studie v jiném než českém, anglickém jazyce a studie zpracované formou přehledové studie nebo metaanalýzy. Třídění nalezených důkazů bylo realizováno prostřednictvím PRISMA diagramu (17).

## Výsledky

V odborné literatuře se v současnosti objevuje řada studií zabývajících se problematikou enurézy. Většina z nich je však zaměřena na účinek farmakologických či nefarmakologických intervencí a nevěnují se problematice vnímání psychických problémů spojených s enurézou u dětí (Tab. 1) a jejich rodičů (Tab. 2). Námi stanovená kritéria splňovalo celkem 13 relevantních studií.

## Vnímání enurézy z pohledu dětí

Analýza námi analyzovaných výsledků potvrzuje psychologicko-emocionální problémy enuretických dětí. Mezi důležité rizikové faktory enurézy patří např. závažnost enurézy, věk dítěte, rodinná anamnéza (výskyt enurézy v rodině – sourozenci, rodiče), noční polyurie, porucha spánkového buzení a dysfunkce močového měchýře,

nižší socioekonomický statut, kdy rodina může problém zanedbávat či bagatelizovat (18, 19, 20). Sekundární enuréza může být způsobena faktory, jako jsou infekce močových cest, diabetes mellitus a emoční stres (21). Enuréza pak může mít dopad na emoční oblast dítěte v mnoha směrech. Může docházet k horšímu zapojení do rodinných aktivit až po další sociální problémy jako např. narušené vztahy s vrstevníky. Ring et al. (22) potvrzují, že děti s noční enurézou mají narušené sebevědomí a zhoršená kvalita jejich života ovlivňuje vztahy s přáteli. Objevují se problémy v sociálním vývoji a mezilidských vztazích (23, 24). Děti s enurézou mají vyšší frekvenci emočních příznaků, negativního chování, příznaky nepozornosti a prosociální problémy, jako je např. nedostatek empatie, strach pomoci druhým z obavy z odmítnutí či neúspěchu, nízké sebevědomí, které v dítěti vyvolává pocit neschopnosti adekvátní pomoci (25). Hamed et al. ve svém výzkumu uvádí (25), že chlapci měli ve srovnání s dívkami závažnější příznaky poruch chování a prosociální problémy, zatímco dívky měly závažnější emoční příznaky. Noční enuréza je široce vnímána i v komunitě a je zdrojem stresu pro děti i jejich rodiče. Koca et al. (23) také poukazují na ztrátu sebedůvěry a rozvoj deprese

Tab. 1. Vnímání noční enurézy z pohledu dětí

Autor/rok/stát	Typ studie	Metoda sběru dat	Velikost souboru	Výsledky
Ayribas et al., (2023), Turecko (24)	Případová, kontrolovaná studie.	Kvantitativní: Kern's Security Scale, Self-Perception Profile.	81 dětí	Nejisté styly připoutání, negativní problémy s vnímáním sebe sama.
Oztorun et al., (2022), Turecko (26)	Průřezová, deskriptivní studie.	Kvantitativní: dotazník CDI, škála SASC-R.	167 dětí	Pozitivní korelace mezi skórem sociální úzkosti a deprese u dětí s enurézou.
Hamed et al., (2021), Egypt (25)	Průřezová studie.	Kvantitativní: dotazník SDQ.	140 dětí	Děti s enurézou měly vyšší frekvenci emočních příznaků, negativního chování a problémů ve vztazích s vrstevníky.
Mohsenzadeh et al., (2017), Irán (27)	Průřezová, deskriptivně-analytická studie.	Kvantitativní: dotazník SSIPPE.	100 dětí	Byla zjištěna porucha příjmu potravy, porucha spánku, hyperaktivita, úzkostná porucha.
Ring et al., (2017), Švédsko (22)	Prospektivní studie.	Kvantitativní: dotazník PinQ.	46 dětí	Narušené sebevědomí a vztahy s vrstevníky.
Thomson et al., (2015), Tchaj-wan (19)	Případová, kontrolní studie.	Kvantitativní: dotazník TSCS, škála BERBS.	191 dětí	Pomočování má negativní vliv na psychologické problémy.
Koca et al., (2014), Turecko (23)	Kontrolovaná studie.	Kvantitativní: dotazník PHCSCS, CDI.	84 dětí	Enuréza je vnímána v komunitě a je zdrojem stresu pro děti i jejich rodiny.

Tab. 2. Vnímání noční enurézy z pohledu rodičů

Autor/rok/stát	Typ studie	Metoda sběru dat	Velikost souboru	Výsledky
Huang et al., (2022), (31)	Průřezová, deskriptivní studie.	Kvantitativní: dotazník PPUS.	247 rodičů	Nejistota rodičů a úzkost dětí s noční enurézou je na vysoké úrovni.
Quiroz-Guerrero et al., (2022), Mexiko (30)	Průřezová, prospektivní, srovnávací studie.	Kvantitativní: dotazník STAI.	50 matek	Vyšší skóre úzkosti u matek dětí s noční enurézou.
Munawar a Yousaf (2021), Pákistán (32)	Průřezová, deskriptivní studie.	Kvantitativní: dotazník TS, CBCL.	80 matek	Mateřská intolerance ovlivňuje chování enuretického dítěte.
Pandey et al., (2020), Indie (18)	Průřezová studie.	Kvantitativní: dotazník zaměřený na demografické a rizikové faktory.	1 904 dětí	Vyšším počtem enurézy trpí děti z nižších sociálních a ekonomických tříd.
Vaško, (2018), ČR (33)	Kvantitativní výzkum, případová studie.	Kvalitativní: strukturovaný rozhovor.	3 děti + rodiny	Přístupy rodin k léčbě závisí na osobnosti rodičů. Sociální pracovníci mají významnou roli při řešení problematiky.
Šupínová, Talánová, (2014), ČR (20)	Průzkumová studie.	Kvalitativní: strukturovaný rozhovor, obsahová analýza záznamů, skóre SSOD.	140 dětí	Výskyt enurézy u dětí z negativního rodinného prostředí je vysoký.

u dětí s enurézou oproti kontrolní skupině dětí (bez enurézy a psychických problémů). Psychické problémy u dětí s enurézou potvrzuje i další studie (26), která se zabývala úrovní sociální úzkosti, depresí a doprovodných psychosociálních problémů u dětí s diagnózou enurézy. Autoři se před sběrem dat domnívali, že noční enurézou může být ovlivněn rodinný život, školní úspěšnost, míra sociální úzkosti a deprese. Byla zjištěna silná pozitivní korelace mezi skóre sociální úzkosti a skóre deprese. S rostoucí sociální úzkostí se u dětí s enurézou zvyšoval jejich sklon k depresi. Děti uváděly, že pomočení postele, oblečení mělo negativní vliv na školní výsledky a komunikaci s vrstevníky, kvůli strachu z pomočení trpěly nespavostí. Také Mohsenzadeh et al. (27) zkoumali poruchy chování u dětí s primární enurézou. Analýza dat prokázala vyšší četnost psychologických i behaviorálních problémů u dětí s enurézou oproti kontrolní skupině dětí bez enurézy. Z těchto problémů se nejvíce u dětí s enurézou objevovaly: poruchy příjmu potravy (54 %), bolesti žaludku (43 %), úzkosti a obavy (43 %), bolesti hlavy (39 %), poruchy spánku (34 %), pocit smutku, pláč (32 %), neklid a hyperaktivita (31 %), ublížení sobě nebo druhým (10 %), různé pohyby a gesta (9 %), pláč při cestě do školy nebo

úniku ze školy (8 %), podivná gesta a chování (8 %), obsedantní poruchy (5 %), braní věcí ostatních lidí bez dovolení (5 %) a studijní neúspěchy (4 %).

Námi analyzované studie potvrzují, že včasná léčba enuretických dětí je důležitá vzhledem k prevenci možných psychických a behaviorálních problémů jak v dětství, tak i v dospělosti jedince.

### Vnímání enurézy z pohledu rodičů

Enuréza je nepříjemnou záležitostí, která ovlivňuje nejen dítě, ale i jeho rodinu. Rodiče často pociťují obavy, nejistotu, stres, úzkost či jiné nepříjemné pocity (28). Matky dětí s enurézou vykazují výrazně vyšší skóre úzkosti (stavové i rysové) ve srovnání s matkami zdravých dětí bez enurézy. Úzkost stavová je stav zvýšené aktivity a napětí a vnímanými obavami, strachem, který je obvykle vyvolán specifickou stresovou událostí nebo situací. Rysová úzkostnost je jedincova predispozice k reakci úzkostného charakteru (29).

Autoři studie (30) pro sběr dat využili State Trait Anxiety Inventory (STAI). U 56 % matek dětí s enurézou byla potvrzena rysová úzkost na středně těžké a těžké úrovni oproti 16 % matek v kontrolní skupině. 92 % matek

dětí s enurézou ze sledovaného souboru vykazovalo stavovou úzkost na středně těžké a těžké úrovni oproti 28 % matek v kontrolní skupině (30). To potvrzuje i studie Huang et al. (31) hodnotící míru nejistoty a úzkosti rodičů dětí s noční enurézou. Autoři také zjistili, že mezi faktory ovlivňující nejistotu a úzkost u rodičů dětí s enurézou řadíme například pracovní postavení, měsíční příjem rodiny, dobu léčení dítěte.

Podstatný je i postoj, který k dané problematice zaujmou rodiče. Pokud matka zaujme k dítěti netolerantní přístup formou zákazů, příkazů vede to k prohloubení sekundárních behaviorálních a emocionálních obtíží. Netolerantní přístup výrazně koreluje s porušováním pravidel, agresivním chováním a s problémy s pozorností u enuretických dětí (32). Rodiče si mnohdy neuvědomují, že jejich přístup může mít na dítě negativní dopad. Jako způsob řešení enurézy rodiče využívají např. opakované noční buzení, aby se dítě nepomočilo, při pomočení lůžka si dítě musí samo převléknout postel, neplnění slibů, zesměšňování, povinná plena na noc a další. Pro dítě je situace velmi stresující a může dojít k narušení vztahu rodič – dítě což vede k dalšímu prohloubení problému (3). Léčba enurézy je dlouhodobá a pokud se neobjevuje větší úspěch, dochází u rodičů k pocitům zklamání. Matky jsou k sobě velmi sebekritické, hledají chyby ve výchově dítěte, mají pocit, že selhaly. Pocity zklamání přenášejí na dítě, které cítí smutek, zklamání, že nedokáže během noci udržet moč a vše si vyčítá. K vyřešení této situace je nutná velká dávka trpělivosti, taktu a umění (3). Přístup rodiny je nepostradatelný. Funkce některých rodin může být narušena (problémové, dysfunkční) a rodiče si nemusí závažnost problému dostatečně uvědomovat. Většina matek ze sociálně slabých a vyloučených skupin obyvatelstva nepovažuje pomočování svého dítěte za problém a lékařskou pomoc nevyhledávají (20). Situaci bagatelizují, neřeší a stav vede k problémům v komunikaci, vyjadřování a chování dítěte v dospělosti (28). Tyto rodiny bývají většinou evidovány orgánem sociálně-právní ochrany dětí a zde sehrává roli sociální pracovníce. Sociální pracovníci rodiny doprovází a mohou s řešením enurézy rodině pomoci. Informují rodinu

o dostupných službách a zdrojích podpory (např. odborný lékař, psychologické poradny, patientské organizace), posilují rodinné vazby, pomáhají rodině zvládat stres a frustraci spojenou s enurézou a podporují zdravé fungování rodiny (33). Pro řešení a léčbu enurézy bývá stěžejní sociální prostředí rodiny a její funkčnost, což má dále vliv na výchovu a vývoj dítěte. Enuréza je charakteristická svou časovou náročností, vyžaduje trpělivý a systematický přístup nejen rodiny, ale také zdravotnických i nezdravotnických pracovníků. Pro enuretické dítě je zásadní podpora ze strany rodičů a jeho okolí (34).

## Diskuze

Analýza získaných dat prokazuje značný vliv enurézy na dítě i jeho rodinu. Autoři sumarizovaných studií potvrzují že, enuréza je spojena s fyziologickými, behaviorálními a psychickými problémy u dětí (19, 22–27). Děti s enurézou mají více emočních problémů a poruch chování, snížené sebevědomí, narušené vztahy s vrstevníky, nižší kvalitu života ve srovnání se zdravými dětmi a častěji se u nich objevují také úzkostné stavy a deprese.

Hlavní důvody pro vyhledání léčby enurézy u dětí a dospívajících souvisí hlavně s negativním vlivem na psychickou a sociální oblast. Léčba by proto měla být zahájena dříve, než je dítě psychosociálně postiženo (15). Vzhledem k tomu, že dětská sestra plní důležitou roli v udržování zdraví dítěte a jeho rodiny, je v některých zemích považována za klíčovou osobu v péči a výchově o dítě s enurézou (35). Důsledná edukace a poskytování komplexních informací o enuréze, rodině i dítěti, má významný vliv na úspěšnost léčby. Předchozí studie ukázaly, že edukace poskytovaná dětem a jejich rodinám zajistila dodržování léčby u dětí, zvýšila úspěšnost a snížila recidivy (36, 37, 38). Léčba však bude neúspěšná, pokud sociální struktura rodiny a domácí prostředí neposkytují dítěti důslednou podporu a péči (29).

V České republice má nejdůležitější roli praktický lékař pro děti a dorost, který by se měl aktivně na enurézu zeptat při preventivních prohlídkách, především v 5, 7 a 9 letech věku. Pro diagnostiku a léčbu dětí s enurézou v České republice byla publikována doporu-

čení odborných společností (1, 13). Na webových stránkách pro děti a rodiče jsou však informace, a to i v českém jazyce. Stránky [www.nocvsuchu.cz](http://www.nocvsuchu.cz) mají část pro rodiče i část pro děti a poskytují užitečné informace. Nicméně informace o tomto relativně běžném problému v některých zemích často chybí v přímém okolí dětí s enurézou (15). Zájem odborníků o enurézu se odráží v rostoucím počtu vědeckých publikací v poslední dekádě. Cílem je snaha o komplexnější pochopení problematiky a zkvalitnění její léčby.

Globální iniciativy, jako je Světový den nočního pomočování jsou zaměřeny na podporu informovanosti a jednotné vysoce standardní léčebné postupy. Také Mezinárodní společnost pro kontinenci dětí (The International Children's Continence Society – ICCS) a Evropská společnost pro dětskou urologii (European Society for Paediatric Urology – ESPU) pořádají Světový týden nočního pomočování (WBW) od roku 2015. Světový týden nočního pomočování (WBW) se koná každý rok s cílem zvýšit povědomí o nočním pomočování jako zdravotním stavu.

## Doporučení pro praxi

V souladu s námi analyzovanými studiemi vyplývají následující doporučení pro praxi:

- Poskytovat především holistický přístup k dětem s enurézou i jejich rodičům.
- Zhodnotit a pečovat o dítěte nejen o fyzické potřeby, ale zaměřit se i na psychosociální oblast (22).
- Podstatný je postoj rodičů k dané problematice a dítěti (3, 32).
- Zásadním krokem pro zvládnání problematiky enurézy je poskytnutí vzdělání a kvalitních informací rodinám i jejich širokému okolí (26).
- Rodinám i dětem poskytnout důvěru a současně důkladnou a podrobnou edukaci v souvislosti s plánováním léčby.
- Včasná léčba enuretických dětí a dospívajících je důležitá pro zabránění vzniku budoucích možných psychických problémů v chování, a to jak v dětství, tak i v dospělosti jedince (27).
- Pro snížení míry úzkosti u dětí s enurézou autoři studií doporučují behaviorální přístupy (26).

- Behaviorální intervence by měly být použity v první linii léčby a jsou považovány za neúspěšnější. Intervence by měly být zahájeny s ohledem na konkrétní cíle.
- Farmakoterapie je účinná a měla by být používána vždy ve spojení s behaviorálními intervencemi (6).
- Při přijímání pacientů s diagnózou enurézy k hospitalizaci je důležitý multidisciplinární přístup a pro dětské pacienty je nezbytná psychologická podpora, kterou by měli společně poskytovat dětský psychologové a psychiatři.
- Dítě by mělo být poučeno, aby:
  - se vyvarovalo příjmu velkého množství tekutin alespoň 1 až 2 hodiny před spaním,
  - vyhýbalo se velkému množství soli a bílkovin během večere,
  - vyprázdnilo se před spaním a během dne přiměřeně pilo.
- Pochopení pacientových návyků ohledně pití, močení a stravování je důležité pro dodržování léčby, a tedy i pro její úspěch. Ideální je vést záznamy na grafu enurézy pro ilustraci frekvence enurézy a mikční kartě pro možné denní příznaky.
- Vedení kalendáře nočních pomočování pomáhá sledovat průběh léčby (39).
- Při léčbě enuretiků je důležité věnovat pozornost i jejich rodinám, zejména matkám enuretických dětí, je třeba hodnotit jejich stavy úzkosti, stresu a zahájit včasné psychologické intervence (30).

## Závěr

Enuréza je častým problémem, který může narušit psychosociální vývoj dítěte. Tyto děti a jejich rodiče by měli být poučeni o její prevalenci, potenciálních souvisejících problémech, souvisejících komorbiditách a nutnosti léčby. Rodina a sociální prostředí hrají v léčbě enurézy nezastupitelnou roli. Podpora a pochopení ze strany rodičů a okolí je pro enuretické dítě nesmírně důležité. V péči o děti s enurézou a jejich rodiče je nutný celostní přístup. Praktický lékař pro děti má nejdůležitější roli ve zjištění enurézy a zahájení léčby. Pokud problém enurézy trvá přes jeho doporučení, je třeba zapojit do léčby další specialisty.

LITERATURA

1. Flögelová H, Dítě Z, Trachta J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dětí s nočním pomočováním. *Vox Pediatrica*. 2018;18(2):19-24.
2. Ondriová I, Sinaiová A. Enuresis nokturna u dětí. *Urolog pro Praxi*. 2010;11(5):280-283.
3. Velemínský M, Velemínský M, ml. Nenutíte mě na nočník: vývoj dítěte a jeho výchova k suchým nocím. 2. vyd. Praha: Stanislav Juhaňák – Triton, 110 s.
4. Kuwertz-Bröking E, von Gontard A. Clinical management of nocturnal enuresis. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(7):1145-1154.
5. Alhifthy EH, Habib L, Abu Al-Makarem A, et al. Prevalence of nocturnal enuresis among Saudi children *Population Cureus*. 2020;12(1):15.
6. Walker RA. Nocturnal Enuresis. *Prim Care*. 2019;46(2):243-248.
7. Wang XZ, Wen YB, Shang XP, et al. The influence of delay elimination communication on the prevalence of primary nocturnal enuresis-a survey from mainland China. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(5):1423-1429.
8. Jurković M, Tomašković I, Tomašković M, et al. Refugee status as a possible risk factor for childhood enuresis. *Int J Environ Res Publ Health*. 2019;16(7):1293.
9. Hamed A, Yousef F, Hussein MM, et al. Prevalence Of Nocturnal Enuresis And Related Risk Factors In School-Age Children In Egypt: An Epidemiological Study. *World Journal Of Urology*. 2017;35:459-465.
10. Franco I, von Gontard A, De Gennaro M. Evaluation and treatment of nonmonosymptomatic nocturnal enuresis: A standardization document from the International Children's Continence Society. *J Pediatr Urol*. 2013;9:234-243.
11. Rangel RA, Seabra CR, Ferrarez CEPF, et al. Quality of life in enuretic children. *Int Braz J Urol*. 2021;47(3):535-541.
12. Novák I. Diagnostika a léčba dětí s nočním pomočováním. *Urolog. praxi*. 2021;22(3):120-124.
13. Drlík M, Flögelová H, Dítě Z, et al. Rozšířená doporučení pro diagnostiku a léčbu dětí s nočním pomočováním. *Ces Urol*. 2018;22(3):164-175.
14. Gut J. Enuréza a inkontinence. In: SEEMAN, Tomáš, Jan JANDA a kol., 2021;104:1-6. *Dětská nefrologie. 2. přepracované a doplněné vydání*. Praha: Grada Publishing, 2021, 600 s.
15. Nevés T, Fonseca E, Franco I, et al. Management and treatment of nocturnal enuresis-an updated standardization document from the International Children's Continence Society. *J Pediatr Urol*. 2020;16(1):10-19.
16. Haid B, Tekgül S. Primary and secondary enuresis: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European Urology Focus*. 2017;3(2-3):198-206.
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2010;6(6).
18. Pandey S, Harsh JO, Shah H, et al. Rate and risk factors of nocturnal enuresis in school going children. *Industrial Psychiatry Journal*. 2020;28(2):306-311.
19. Thomson TT, Brent T, Chang Y, et al. Parents have different perceptions of bed-wetting than children from six to 15 years of age. *Acta Paediatrica: Nurturing the Child*. 2015;104(10):446-472.
20. Šupínová M, Talánová E. Ovlivňuje sociální skóre rodiny enuresis nocturna u dětí? *Zdravotnictví a medicína*. 2014;24(3):46-48.
21. Caldwell PH, Edgar D, Hodson E, et al. Bedwetting and toileting problems in children. *Med J Aust*. 2005;182(4):190-195.
22. Ring IJ, Nevés T, Markström A, et al. Nocturnal enuresis impaired children's quality of life and friendships. *Acta Paediatrica: Nurturing the Child*. 2017;106(5):806-811.
23. Koca O, Akyüz M, Karaman B, et al. Evaluation of depression and self-esteem in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. 2014;86(3):212-214.
24. Ayribas B, Toprak T, Degirmentepe RB, et al. Insecure attachment and its relationship with negative self perception in children with nocturnal enuresis. *Journal of Pediatric Urology*. 2023;19(1):241-247.
25. Hamed SA, Fawzy M, Hamed EA. Behavioral problems in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *Compr Psychiatry*. 2021;104:152-208.
26. Ozturun ZY, Beser NG, Ozturun K, et al. Evaluating the Social Anxiety Depression Levels and Accompanying Psychosocial Problems in Children Diagnosed with Enuresis. *The Cureus Journal of Medical Science*. 2022;14(8):1-16.
27. Mohsenzadeh A, Ahmadipour S, Farhadi A, et al. Study of behavioural disorders in children with primary enuresis. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2017;71(3):238-244.
28. Alqannad EM, Alharbi AS, Almansour RA, et al. Alarm Therapy in the Treatment of Enuresis in Children: Types and Efficacy Review. *Cureus*. United States: Palo Alto, CA: Cureus. 2021;13(8):3.
29. Endler NS, Kocovski NL. State and trait anxiety revisited. *Journal of Anxiety Disorders*. 2001;15(3):231-245.
30. Quiroz-Guerrero J, Ortega-Pardo A, Maldonado-Valadez RE, et al. Maternal Anxiety Associated with Nocturnal Childhood Enuresis. *Children Journal*. 2022;9(8):1-9.
31. Huang W, Liang Y, Yang Q, et al. Nocturnal enuresis in children: Parents' perspectives. *The Open Nursing Journal*. 2022;9(5):2335-2341.
32. Munawar M, Yousaf A. Effect of maternal tolerance on behavioural problems in children with enuresis. *The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2021;71(6):1551-1555.
33. Vaško M. Role sociálních pracovníků z hlediska přístupů rodičů k léčbě enurézy dětí. *Czech and Slovak Social Work*. 2018;18(6):105-122.
34. Gregora M. Noční pomočování stojí za pozornost lékařů. *Florence*. 2011;12(2):8-9.
35. Essawy MA, Sharkawy AE, Basuony GM. Caregivers' management for their children with nocturnal enuresis. *J Nurs Health Sci*. 2018;7(5):12-23.
36. Özgürhan G, Sezgin B, Benzer M, et al. Evaluation of sociodemographic factors among children with enuresis. *The Journal of Kartal Training and Research Hospital*. 2013;24(2):93-97.
37. Zeinab H, Safaa AB, Osman A, et al. Fouad Impact of an educational program on mother knowledge, attitude and practice regarding their children with nocturnal enuresis *Int J Adv Res*. 2016;4(6):771-782.
38. Rasha A, El-Sheikh OY, Ahmed N. Applying health education learning package for mothers regarding nocturnal enuresis *American Journal of Nursing Research*. 2019;7(4):561-573.
39. Chan IH, Wong KK. Common urological problems in children: primary nocturnal enuresis. *Hong Kong Medical Journal*. 2019;25:305-311.

PEDIATRIE PRO PRAXI ROČNÍK 25, 2024, ČÍSLO 2

TIRÁŽ

**Předseda redakční rady:** prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc. **Místopředseda redakční rady:** prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.

**Redakční rada:** doc. MUDr. Kateřina Bouchalová, Ph.D., MUDr. Jan Boženský, doc. MUDr. Jiří Dort, Ph.D., Mgr. Jaroslava Fendrychová, Ph.D., MUDr. Pavel Frůhauf, CSc., MUDr. Martin Gregora, MUDr. Josef Gut, MUDr. Nabil El-Lababidi, MUDr. Jan Pajerek, doc. MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D., MUDr. Ivan Pechl, MUDr. Luděk Ryba, doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc., doc. PhDr. Lucie Sikorová, Ph.D., prof. MUDr. Josef Sýkora, CSc., doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D., doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, Ph.D., doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

**Širší redakční rada:** prof. MUDr. Svetožár Dluholucký, CSc., MUDr. Michal Goetz, Ph.D., MUDr. Nora Hradská, MUDr. Alena Machovcová, MBA, prof. MUDr. Ludmila Podracká, CSc., MUDr. Jarmila Seifertová, MUDr. Pavol Šimurka, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.

**Vydavatel:**

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

**Adresa redakce:**

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

**Redaktorka:**

Mgr. Eva Kolbingerová, kolbingerova@solen.cz, mob.: 773 779 632

**Grafická úprava a sazba:**

DTP SOLEN, Aneta Děrešová, deresova@solen.cz

**Obchodní oddělení:**

Ing. Martina Osecká, osecka@solen.cz, Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6 tel.: 233 340 201, mob.: 724 984 450

**Citační zkratka: Pediatr. praxi.**

**Registrace MK ČR pod číslem E 10014**

ISSN 1213-0494 (print)

ISSN 1803-5264 (on-line)

**Časopis je indexován v:**

EMBASE, EBSCO, Scopus.

Články prochází dvojistou recenzí.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce. Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

**Předplatné** šesti čísel časopisu

včetně supplement na rok 2024:

ČR: tištěná 1 900 Kč, elektronická 1 140 Kč.

Objednávky na [www.solen.cz](http://www.solen.cz) →

[predplatne@solen.cz](mailto:predplatne@solen.cz) nebo 585 204 335.



# Colostrum

## kocentrovaná síla protilátek



**favea** +  
pro vaše zdraví

Díky  
**MODIFIKOVANÉMU  
UVOLŇOVÁNÍ**

se první část kolostra  
rozpouští v ústech  
a druhá část  
ve střevě.



Doporučujeme také patentovaná  
ústní probiotika:

**Bactoral**  
**Baby**

**Bactoblis**  
VYROBENO PODLE  
SVYČASKÉHO PATENTU

**favea** +

**Streptococcus salivarius K12**

pro doplnění přátelské mikrobioty  
krku, dutiny ústní a středouší

s vitamínem D na podporu imunity

Pro děti od 1 roku  
Pre děti od 1 roka

30  
sáčků  
vrecúšok

Obsahuje patentované probiotikum a prebiotikum

doplňek stravy  
výživový doplnok

**ORÁLNÍ PROBIOTIKUM | ORÁLNA MIKROBIOTA**

**ORIGINAL  
JE JEN  
JEDEN**

- Vysoká koncentrace protilátek, imunoaktivních molekul, růstových a regeneračních faktorů a mixu vitamínů a minerálů.
- Stabilizace díky prebiotikům a bambusové vláknině.
- Přídavek kukuřičného škrobu (maltodextrinu) podporuje množení přátelských bakterií ve střevě (prebiotikum).
- Lze přimíchat do přesnídávek, kašiček nebo nápojů.
- Vynikající mléčná chuť.



Koupíte ve vaší lékárně nebo na [eshop.faveaplus.cz](http://eshop.faveaplus.cz)

# SUPER MINI, SUPER SILNÝ!

MALÝ OBJEM S VELKÝM MNOŽSTVÍM ENERGIE

4x  
větší  
chuť  
k jídlu<sup>1\*</sup>

NOVINKA  
ČOKOLÁDA-KARAMEL



Lepší  
compliance<sup>1\*</sup>  
o 37 %\*\*

Catch-up  
growth  
v průběhu  
4 týdnů<sup>1</sup>

300 kcal  
(125 ml)

## POUZE PRÁZDNÁ LAHVIČKA SE POČÍTÁ!

<sup>1</sup>vs. standardní enterální výživa <sup>2</sup>\*\*pacienti, kteří přijali více než 75 % předepsané ONS | REFERENCE: 1. Hubbard GP, et al. Eur J Pediatr. 2020; 179(9):1421-1430.

DANONE a. s. | V parku 2294/2 | 148 00 Praha 4 - Chodov | **DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ:** Přípravky Fortini jsou určeny pro řízení dietní výživy při podvýživě související s nemocí a poruchami růstu. Přípravky musí být užívány pod dohledem lékaře. Uvedené přípravky patří mezi potraviny pro zvláštní výživu – potraviny pro zvláštní lékařské účely. **MATERIÁL JE URČEN POUZE PRO ODBORNOU VEŘEJNOST – NENÍ URČEN PRO PACIENTY ANI ŠIROKOU VEŘEJNOST.** 01/2024. BF313211

☎ 800 110 001 🌐 [www.fortini.cz](http://www.fortini.cz)