

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta

Disertační práce

Vztah vysokých hladin interleukinu-6 v pupečnickové krvi novorozenců pod 1500 gramů porodní Hmotnosti k mortalitě, časné plicní a kraniální morbiditě a k riziku neurosenzorického postižení

Autor: MUDr. Milan Hanzl

Školitel: prof. MUDr. Miloš Velemínský CSc. Dr.h.c.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem disertační práci na téma „**Vztah vysokých hladin Interleukinu-6 v pupečnickové krvi novorozenců pod 1500 gramů porodní hmotnosti k mortalitě, časné plicní a kraniální morbiditě a k riziku neurosenzorického postižení**“ vypracoval samostatně a použil jen pramenů, které cituji a uvádím v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své disertační práce, a to v nezkrácené podobě/ v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných Zdravotně sociální fakultou elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách.

V Českých Budějovicích 10.7.2009

MUDr. Milan Hanzl

Poděkování:

Především děkuji **prof. MUDr. Miloši Velemínskému, CSc.Dr.h.c.**, za jeho cenné rady, inspirativní podněty a nezištnou pomoc a podporu při vzniku této práce.

Dále patří můj dík **prim. MUDr. Miroslavu Vernerovi**, řediteli centrálních laboratoří a **ing. Marii Kašparové**, vedoucí laboratoří klinické chemie tohoto úseku. Nemocnice České Budějovice, a.s.

V neposlední řadě děkuji také **MUDr. Miloši Velemínskému, ml.,Ph.D.**, ze ženského oddělení, za spolupráci v otázkách týkajících se porodnické problematiky.

ABSTRAKT

V posledních dvaceti letech došlo u novorozenců nejnižší porodní váhy k výraznému snížení mortality. Nedošlo ke zvýšení časně a pozdní morbidity, ale naopak zaznamenáváme i zde klesající trend. Především u novorozenců s extrémně nízkou porodní hmotností je však pozdní morbidita relativně vysoká. Jde hlavně o novorozence, u kterých je závažný stupeň nezralosti kombinován s dalšími nepříznivými faktory, mezi kterými hraje důležitou úlohu perinatální záněť.

Cíl práce:

Prokázat vztah vysokých hladin prozánětlivého cytokinu IL-6 v pupečnickové krvi k predikci rizika mortality a též závažné kraniální a pulmonální morbidity u novorozenců porodní váhy pod 1500g. Současně se vyjádřit k významu včasné identifikace a možnostem příznivého ovlivnění zánětlivé reakce pro snižování incidence neurosenzorického postižení ve dvou letech věku.

Metodika:

Metodou Imulyte 2500 byla vyšetřena hladina IL-6 celkem u 392 novorozenců porodní hmotnosti pod 1500 gramů. Prospektivně byla sledována u těchto novorozenců mortality a přítomnost časně plicní a kraniální morbidity. Celkem u 70 (17,8%) novorozenců z našeho souboru jsme prokázali závažnou kraniální či pulmonální morbiditu. Ve věku 2 let jsme vyšetřili celkem 61(87%) z těchto novorozenců. Standardními metodikami (podle EAPM) byl stanoven počet závažně neurosenzoricky postižených dětí. Byla srovnána incidence neurosenzorického postižení ve skupině dětí s vysokou a normální hladinou IL-6 v pupečnickové krvi.

Výsledky:

V našem souboru se podařilo prokázat statisticky významný vztah vysokých hladin IL-6 v pupečnickové krvi u novorozenců porodní váhy pod 1500 gramů k mortalitě, časně plicní a kraniální morbiditě ($p=0,001$). Statisticky jsme prokázali významnou pozitivní korelaci vysokých hladin IL-6 k plicní morbiditě ($p=0,004$) nikoliv však ke

kraniální morbiditě ($p=0,98$). Z 61 dětí s časnou morbiditou je ve 2 letech postiženo celkem 15 dětí (24,6%), z toho 9 ve skupině s vysokým IL-6 a 6 s normální hladinou tohoto cytokínu v pupečnickové krvi.

Závěr:

Včasný průkaz perinatálního zánětu cestou vyšetření IL-6 v pupečnickové krvi může být jednou z efektivních cest k dalšímu snižování časné novorozenecké morbidity a tím i k další redukci neurosenzorického postižení novorozenců porodní hmotnosti pod 1500 gramů.

ABSTRACT

In the last twenty years the mortality rate of very low and extremely low birthweight infants has rapidly decreased. There is no increase in early and late newborn morbidity, again there is a downward trend, but especially at extreme low birthweight newborns the late morbidity is still relatively high. In these newborns the high degree of prematurity is usually combined with other unfavourable factors. One of the most important factors among these is the perinatal inflammation.

Purpose:

To prove a relation between the high level of pro-inflammatory cytokine IL-6 in the cord blood and the prediction of the risk of mortality or serious cranial and pulmonary morbidity in newborns with the birthweight under 1500g. In addition to imply the importance of early identification and treatment of an inflammatory reaction to further lower the neurosensoric morbidity incidence in two-year-olds.

Methodics:

With the use of Imulyte 2500 we measured the IL-6 blood levels of 392 newborns with the birthweight under 1500g. In these newborns we prospectively monitored mortality and a presence of early lung and brain morbidity. In a total of 70 newborns from our group (17,8%) we demonstrated a serious cranial or pulmonary morbidity. At the age of 24 months we examined 61 children from our group again (87%). With standard methods (in accordance with EAPM) we determined a relative count of children with neurosensoric impairment. We compared the incidence of neurosensoric morbidity in the group of children with high level of IL-6 in the cord blood with the group where we measured the IL-6 level within its normal limits.

Results:

In our group we succeeded to demonstrate a statistically significant relation between high levels of IL-6 in the cord blood of newborns with the birthweight under 1500g and mortality, neonatal pulmonary and cranial morbidity ($p=0,001$). We demon-

strated statistically significant positive correlation of high IL-6 levels to lung morbidity ($p=0,004$) but not to cranial morbidity ($p=0,98$). Out of 61 children with an early morbidity, there were 15 children (24,6%) affected at the age of 2 years, 9 of which had a high level of IL6 in the cord blood and 6 had a normal level of this cytokine in the cord blood.

Conclusion:

The early detection of a perinatal inflammation through the measuring of IL-6 levels in cord blood could be one of effective ways to further lower the early neonatal morbidity and thereby also to reduce the cases of newborns with the birth weight under 1500g with neurosensoric impairment.

ÚVOD	7
1. SOUČASNÝ STAV	8
1.1. Problematika vztahu zánětlivé reakce k mortalitě, časně a pozdní morbiditě těžce a extrémně nedonošených novorozenců.....	8
1.2. Zánětlivá reakce	12
1.3. Cytokiny	14
1.3.2 Význam interleukinu-6 pro diagnostiku	15
1.4. Kraniální morbidita u novorozenců velmi a extrémně nízké porodní váhy	16
1.4.3 Možnosti neuroprotektce u nezralého mozku související s ovlivněním zánětlivé ... reakce	17
1.5 Pulmonální morbidita (bronchopulmonální dysplazie, chronické plicní onemocnění) u novorozenců extrémně a velmi nízké porodní váhy	18
1.5.1 Etiologie.....	18
1.5.2 Patofyziologie poškození nezralé plicní tkáně (bronchopulmonální dysplazie)	19
1.5.3 Možnosti prevence plicního postižení související s ovlivnění zánětlivé reakce	22
1.6. Časná morbidita novorozenců velmi a extrémně nízké porodní váhy a neurosenzorické postižení	23
Klasifikace závažné pozdní morbidity ve 24 měsících věku (nejčastější formy) (Zoban et al 2007).	28
2. CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY	29
2.1. Cíle práce	29
2.2 Hypotézy.....	30
3. METODIKA.....	31
4. VÝSLEDKY.....	34
5. DISKUSE	40
6. ZÁVĚRY	50

7. SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ.....	52
8. KLÍČOVÁ SLOVA	69
KLÍČOVÁ SLOVA V AJ	69
9. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	70

ÚVOD

Neurosenzorické postižení dětí z perinatálních příčin znamená, jako každý závažný handicap, nejen četná zdravotní omezení, ale i z toho plynoucí nutnost opakovaných hospitalizací a často až hektické ambulantní péče. Přes veškerý pokrok z hlediska komplexní rehabilitace je narušena významným způsobem socializace těchto dětí. Z podstaty problému jde o situace, kdy jejich úplná náprava není možná. Navíc musíme respektovat často závažné změny ve fungování celé rodiny postiženého dítěte. Bohužel nejsou vzácné případy, kdy dochází i k rozpadu takto postižené rodiny.

Neurosenzorického postižení z perinatálních příčin je z etiologického hlediska nesporně multifaktoriální. Dominuje především problematika předčasných porodů, jejichž incidence zatím ve vyspělých zemích neklesá. Navíc preventabilita předčasného porodu je stále velice omezená. V současnosti tak upíráme pozornost na ostatní příčiny časně a pozdní morbidit, uplatňující se perinatálně a časně postnatálně. Tyto faktory se kombinují s vysokým stupněm nezralosti, který vykazuje ve vyspělých zemích zhruba 1,2-1,4 % populace živě narozených novorozenců. Navíc se zdá, že aktuálně vykazují větší potenciál ovlivnitelnosti než, vidíme v případě zmíněného předčasného porodu. Je známo, že významnou roli hraje v tomto ohledu zánětlivá reakce.

Tato práce je zaměřena především na její včasnou postnatální identifikaci, jako základní podmínku pro příznivé časné postnatální ovlivnění zánětu.. Tento přístup se může stát jednou z cest k redukci závažných neurosenzorických postižení u těžce a extrémně nedonošených dětí.

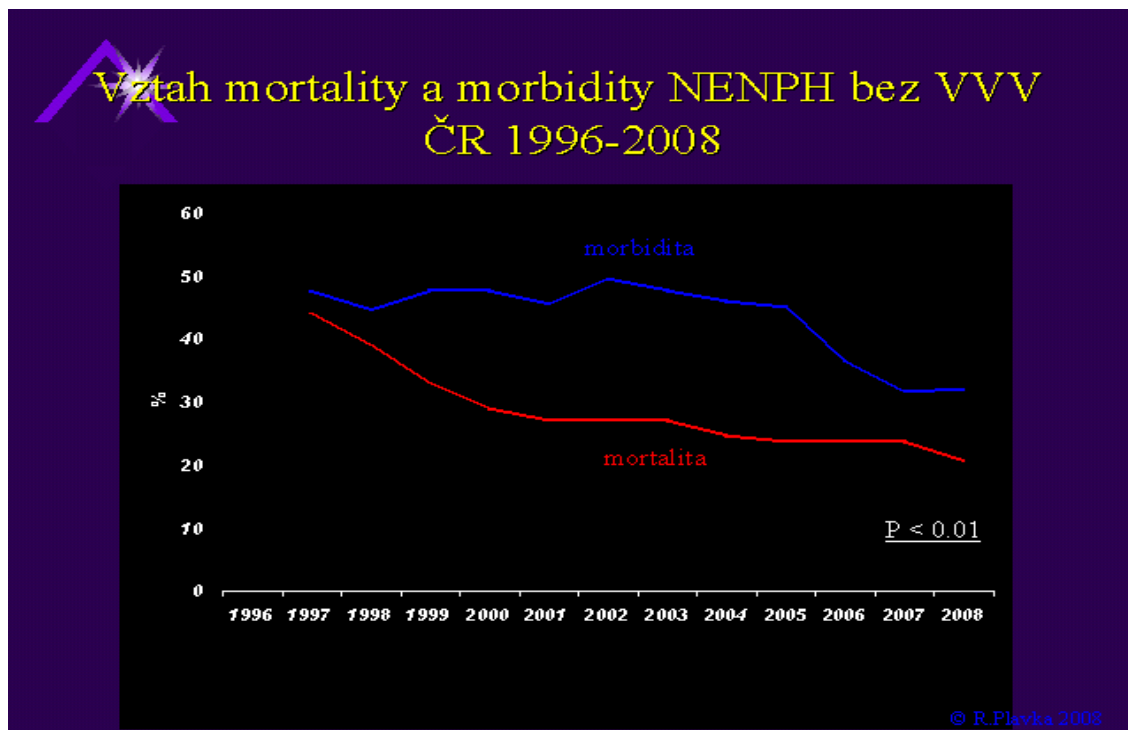
1. SOUČASNÝ STAV

1.1. Problematika vztahu zánětlivé reakce k mortalitě, časně a pozdní morbiditě těžce a extrémně nedonošených novorozenců

Souběžně s rostoucí úrovní perinatologické a neonatologické péče v posledních desetiletích dochází k postupné změně priorit. V období osmdesátých a na přelomu devadesátých let minulého století byla v popředí otázka redukce mortality nedonošených dětí postupem času především těžce a extrémně nedonošených. (Kaarsen et al 2005, McGrath 2000, Dort 1999).

V období po vybudování sítě perinatologických center se v České republice podařilo realizovat některá důležitá organizační opatření, z nichž nejdůležitější je centralizace hrozících předčasných porodů na tato pracoviště. V současné době bylo u porodů novorozenců před dokončeným 32. týdnem gravidity dosaženo úrovně centralizace mezi 80-90 %. Dalším krokem pak bylo zavedení některých efektivních strategií jako je indukce plicní zralosti, postupné zavádění neinvazivní ventilační podpory v období těsně po porodu a zavedení aplikace surfaktantu do rutinní praxe. Tato, z velké části i organizační opatření, přinesla nejprve efekt především ve snížení celkové mortality s následným příznivým trendem poklesu časně morbidit. Trendy tohoto vývoje v České republice u novorozenců porodní váhy pod 1000g a 1000-1499g, jsou znázorněny v grafech 1 a 2. Tato data dokládají nesporně vysokou úroveň perinatologické a neonatologické péče v České republice. Nicméně to neznamená, že ve snižování časně novorozenecké morbiditě nevidíme významnou rezervu v dalším zlepšení péče o novorozence nejnižších váhových skupin.

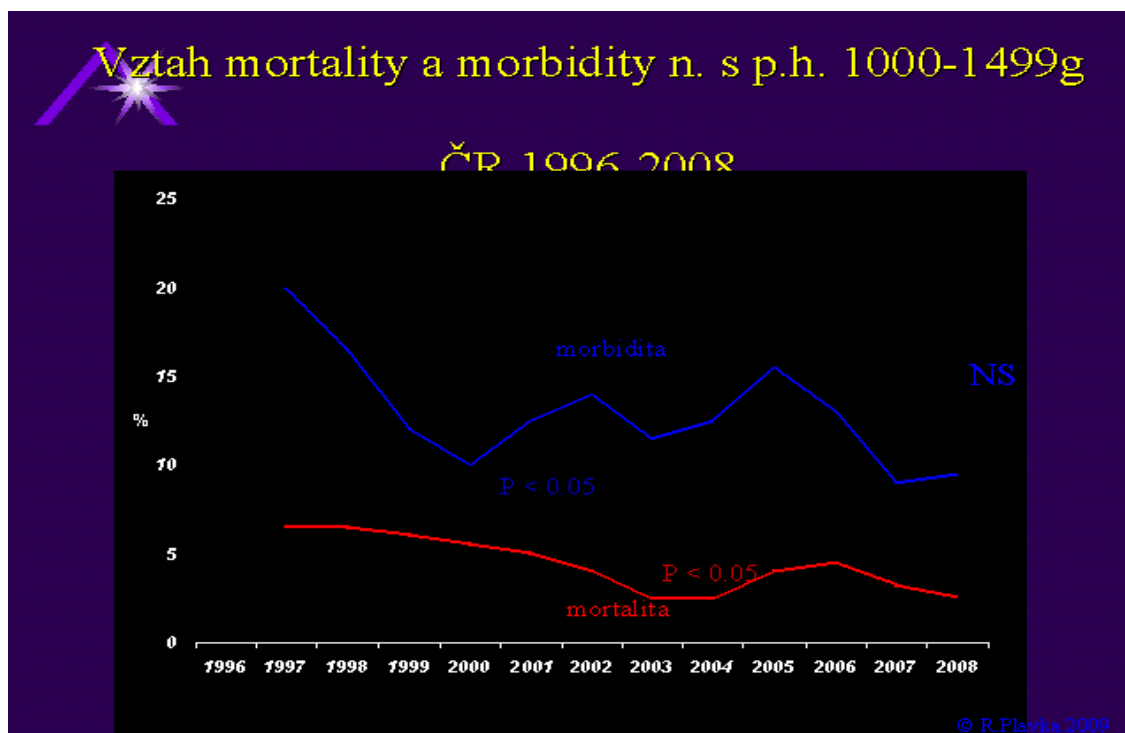
Graf 1 Trend vývoje mortality a časné novorozenecké morbidity v České republice u novorozenců porodní váhy pod 1000 g



Zdroj : Plavka et al. 2009

V současné době dosahuje celková úmrtnost dětí s porodní váhou pod 1000 gramů na většině perinatologických center České republiky hodnoty pod 20%, což je považováno z mezinárodního hlediska za známku vysoké úrovně péče. Při této úrovni péče se dostává do popředí otázka redukce závažné časné a pozdní morbidity (Rijken et al 2003, Youngstorm et al. 2004, Zaban et al. 2007). Především jde o snižování kraniální, sensorické a závažné pulmonální morbidity (Zeitlin et al 2008). V etiologii závažné časné morbidity se kromě těžkého stupně nezralosti u těchto pacientů uplatňují další nepříznivé faktory jako například rozvoj zánětlivé reakce u plodu, kyslíková toxicita (McKnight et al.1992), nutnost mechanické ventilace pozitivním přetlakem (Simbruner 2009) a další. Tyto často obtížně ovlivnitelné faktory významně ovlivňují kromě jiného incidenci závažné kraniální a pulmonální morbidity.

Graf 2 Trend vývoje mortality a časné novorozenecké morbidity v České republice u novorozenců porodní váhy 1000-1499g



Zdroj: Plavka et al. 2009

Do pojmu závažná kraniální morbidita řadíme hypoxické krvácení mozkové vyššího stupně, poškození bílé hmoty v podobě cystických PVL a rozvoj obstrukčního hydrocefalu. Plicní morbidita je známa pod označením bronchopulmonální dysplazie či chronické plicní onemocnění.

Přítomnost této morbidity znamená pro novorozence zvýšené riziko úmrtí a u přežívajících novorozenců několikanásobně zvýšené riziko trvalých postižení (Bassler et al 2009, Maguire et al. 2008). Z pohledu preventability závažných postižení z perinatálních příčin je velmi důležité včas a s vysokou spolehlivostí identifikovat výše zmíněné nepříznivé faktory především přítomnost intraamniálního zánětu právě u nejnižších porodních hmotností co nejčasněji po narození. V současné době nemáme příliš mnoho nástrojů k ovlivnění rozvinutého intraamniálního zánětu, ať již je zapříči-

něh infekcí nebo jinými faktory (McCormick 2006). Při podezření na intraamniální zánět se v praxi rutinně používá pouze aktivní přístup k ukončení těhotenství (Roztočil et al 1996) . Jako naděje do nejbližší budoucnosti se ukazuje především časná aplikace protizánětlivých léků těmto novorozencům (Gross et al 2005).

Tato práce se zabývá především vztahem zvýšené hladiny prozánětlivého interleukinu-6 v pupečnickové krvi a jeho prediktivní hodnoty k incidenci časně kranální a plicní morbidity. Vyšetření interleukinu-6 je zde na základě literárních údajů jedním ze spolehlivých markerů zánětlivé reakce (Yon et al. 2000, Singh et al 1996, Tasci et al. 2006). Jde o vyšetření, které pro svou dostupnost a časovou nenáročnost vyhovuje požadavkům rychlé orientace v klinickém provozu.

Vztah mezi patologickými hladinami cytokínů k intraamniálnímu zánětu je popisován celou řadou autorů z řad porodníků i neonatologů (Bauman and Romero 1995, Lee et al. 2006, Romero et al. 1992, Velemínský and Tošner 2008a, Velemínský et al. 2008b, Velemínský et al 2008c, Velemínský et al. 2008e, Velemnský et al. 2009). Obecně je považována vysoká hladina protizánětlivého cytokinu IL-6, často v kombinaci se zvýšenou hladinou ostatních pro a protizánětlivých cytokínů v pupečnickové krvi za důležitou známku intraamniální zánětlivé reakce (Arutzen et al. 1998, Baud et al. 1999, Lencki et al. 2002, Naccasha et al. 2001, Romero et al. 2006, Kashlan et al. 2000). Právě zánětlivá reakce v kombinaci s těžkou a extrémní nezralostí je v poslední době považována za jednu z hlavních příčin novorozenecké mortality a morbidity. Řada autorů se tedy logicky zabývá vztahem mezi vysokými hladinami cytokínů a časnou i pozdní morbiditou novorozenců (Damman et al. 1997, Grether et al. 1997, McCarthy 1997 Wattenberg 1996).

Je však nutné ještě připomenout, že problém novorozenecké mortality a hlavně morbidity dospěl do fáze, kdy se stává z hlediska poskytování péče ne systémovým, ale převážně individuálním problémem, který se netýká pouze příčin morbidity konkrétního pacienta a jejich možného ovlivnění z léčebného hlediska, ale stává se problémem v širším kontextu. Jinak řečeno individuálním problémem zemřelého pacienta, nebo pacienta s trvalým postižením a celé jeho rodiny (Hanzl 2008).

Stojíme tedy před otázkou diskuse nejen o zdravotních prioritách naší péče, ale i o prioritách z pohledů nezdravotnických (Campbell 1992, Magyárová et al. 2001).

Ptáme-li se tedy jakými cestami dosáhnout dalšího snížení incidence trvalého neurosenzorického postižení u těžce a extrémně nezralých novorozenců (Abdel-Latif et al. 2006), nemůžeme se vyhnout studiu včasné identifikace a ovlivnění zánětlivé reakce jako významného rizikového faktoru, ale hlavně jejímu vztahu k jednotlivým druhům morbidity.

1.2. Zánětlivá reakce

1.2.1 Zánětlivá reakce plodu

FIRS (fetal inflammatory response syndrome) je označován stav, kdy u plodu dojde intrauterinně k rozvoji systémové zánětlivé odpovědi (Janota 2008, Clochey 2007) známé pod označením SIRS (systemic inflammatory response syndrome), (Velemínský et al. 2005). Právě FIRS je nejčastěji diagnostikován na základě zvýšení plazmatické koncentrace IL-6 v našem případě v pupečnickové krvi plodu. Existují důkazy, že za těchto okolností dochází k nepříznivému ovlivnění perinatální a novorozenecké morbidity a mortality.

Příčinou rozvoje fetální zánětlivé odpovědi je nejčastěji intraamniální infekce (Goldman et al 2008), ale zcela jistě není infekce jedinou příčinou. Uplatňují se zde i změny, k jakým dochází při nitroděložní hypoxii plodu (Basso et al. 2005, Lou et al. 1992). Někteří autoři prokazují též zvýšenou incidenci časných novorozeneckých infekcí (sepsí) (Busher et al. 2000, Lopez et al. 2000, Kallman et al. 1999, Marin et al. 2001, Messner et al. 1996, Panero et al. 1997, Perenyi et al. 1999, Smulian et al. 1997, Velemínský 2003, Velemínský et al. 2007, Velemínský 2008). Za těchto okolností dochází především v nezralých tkáních k závažným změnám v trojici buněčných elementů. Následně jsou generovány další toxické substance, které poškozují například oligodendroglie nezralého mozku. K těmto substancím řadíme například dobře známé kyslíkové radikály a jiné, velmi často neurotoxické substance. Výsledkem jsou pak orgánová postižení jak ve strukturální tak ve funkční rovině, často imponující jako syndrom multi-

orgánové dysfunkce (MODS), (Tantaleán et al. Závada 2003). Přejít do multiorgánové dysfunkce do irreverzibilního stadia může vyústit do fáze, kterou nazýváme syndromem multiorgánového selhání (MOFS) (Velemínský et al. 2005), končící až smrtí plodu, nebo novorozence.

Důležitá role v systémové zánětlivé reakci připadá široké škále mediátorů (především prozánětlivých i protizánětlivých cytokínů). Jedná se o složitý systém regulací na buněčné úrovni (Huttová et al. 2000). Důležité je si uvědomit, že tyto děje probíhají jak nitroděložně, tak u novorozence po narození a je obecně známo že mohou být příčinou jak předčasného porodu, tak onemocnění novorozence a konečně i trvalých postižení (Velemínský and Hanzl 1996). Tato kombinace (předčasný porod, nezralost, zánět) je pak nejčastější příčinou špatných perinatálních výsledků, ať v podobě mortality, tak závažné časné a pozdní morbidit (Plavka 2009).

1.2.2 Fyziologické pochody při zánětlivé reakci

Hlavní roli v této oblasti hraje aktivace komplementu (tři cesty), fagocytóza, opsonizace, chemotaxe a změny v oblasti koagulace. Schopností fagocytózy je nadána celá řada cirkulujících buněk jak granulocytární tak monocytární řady a jejich tkáňová obdoba-makrofágy. Typické pro fagocytózu je, že je zaměřena na pohlcování pevných látek. Granulocyty působí hlavně proti extracelulárním bakteriím, zatímco makrofágy především proti intracelulárním vyvolavatelům infekce. Makrofágy působí až po aktivaci cytokíny (Cohen 2002, Oppenheim et al. 1997). Naproti tomu buňky granulocytární řady reagují bezprostředně při setkání s antigenem.

V patogenezi syndromu u infikovaného amnia (intraamniální infekce) sehrávají klíčovou úlohu především metaloproteinázy a gelatinázy. (Gomez et al. 1997, Long 2008, Melis et al. 2007, Velemínský et al. 2005) Jejich vlivem dochází k degradaci kolagenu obsaženého v bazálních membránách struktur amnia i choria. I zde existuje úzká vazba k cytokínům (IL-1 TNF alfa).

U opsonizace hrají důležitou úlohu protilátky a komplementový systém. Proto protilátky, které jsou schopné pokrýt mikroorganismus a zpřístupnit jej fagocytóze, nazýváme opsoniny (Bartůňková 2002, Huttová et al. 2000). V místě zánětu působí též chemotaktické faktory, mezi něž mimo jiné patří prozánětlivý interleukin-8 (Saito et al. 1998, Saji et al. 2000). Výsledkem působení chemotaktických faktorů je především koncentrace fagocytózy schopných buněk v oblasti zánětu. Pokud se týká koagulace, tento proces není bezprostředně vázán se zánětlivými procesy, ale funguje jako velmi častý doprovodný fenomén těchto procesů. Při lézích endotelu, jako v případě ischemického postižení se však koagulační pochody uplatňují velmi často. Tyto a řada dalších hemokoagulačních změn, které jsou součástí zánětlivé reakce, velmi pravděpodobně mají vztah v etiologii nitrolebních krvácení u novorozenců. Důležité je, že především při odchylkách regulace těchto složitých procesů může na kterékoliv úrovni dojít k buněčnému postižení, v krajním případě až apoptóze. Výsledkem je pak opět strukturální i funkční orgánové postižení.

Dá se tedy říci, že neblahá role perinatálního zánětu se realizuje jednak cestou indukce předčasného porodu (Concalves et al. 2002, Goffinet et al. 2005, Menon and Fortunato 2004, Romero et al. 1990, Unzeitig et al. 1997), a jednak cestou poškození nezralých orgánů mediátory a toxickými produkty souvisejícími se zánětlivou reakcí.

1.3. Cytokiny

V obecné rovině se jedná o látky především proteinové a glykoproteinové povahy zasahujících do regulací na buněčné úrovni jak za fyziologických tak za nefyziologických podmínek (Šefc 2003). Tato modulace se realizuje nejčastěji v oblasti imunitní odpovědi a při pochodech zajišťujících homeostázu za výše uvedených situací. Činnost a uplatnění jednotlivých cytokínů je velmi složitá. Někteří autoři proto používají pojmu cytokínová síť (Velemínský et al. 2005). Jejich biologickou rolí je především regulační role ve složitých imunitních reakcích a v regulaci zánětlivé odpovědi zvláště (Dostatini 1996). Uplatňují se na různých úrovních těchto dějů, jako například regulace vývoje a funkce leukocytů, chemotaxe, odpovědi na virové antigeny (v případě interferonů),

ovlivnění růstových faktorů, protinádorové imunity a v neposlední řadě v diferenciaci kolujících elementů granulocytární i monocytární řady. Obvykle je dělíme podle funkce na skupinu cytokínů působících prozánětlivě a protizánětlivě. Mezi nejvýznamnější zástupce první skupiny patří například IL-1, v práci zmiňovaný IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 a TNF alfa (tumor necrosis faktor alfa) (Arutzen et al 1998).

1.3.1 Interleukin -6

Tento cytokín má z funkčního pohledu velice úzký vztah k IL-1 a TNF-alfa. V iniciální fázi zánětlivé odpovědi je syntetizován především v monocytech, endotelových buňkách a fibroblastech, ale i některých dalších buněčných populacích. Jeho efekt je nasměrován jednak k indukci proteinů akutní fáze zánětu, jednak k populaci T i B lymfocytů a tím zasahuje i do buňkami zprostředkované imunitní odpovědi. Pro nás je důležité, že IL-6 neprochází placentou (Aaltonen et al 2005, Weimann et al. 1998) a tudíž se průkaz zvýšení jeho hladin v pupečnickové krvi považuje za jeden z hlavních důkazů zánětlivé reakce plodu jak u donošených, tak u nedonošených novorozenců (Aaltonen et al 2005, Rogers et al 2002).

1.3.2 Význam interleukinu-6 pro diagnostiku

Pro často diskutovaný vztah vysokých hladin IL-6 v pupečnickové krvi k časné novorozenecké sepsi bývá na některých pracovištích tento mediátor zánětlivé reakce k těmto účelům používán (Hirano 1992, Kashlan et al 2000, Silveira et al 1999, Schwarz and Cambell 1999). Ve vztahu k časné novorozenecké sepsi vykazuje vysoká hladina IL-6 v pupečnickové krvi podle některých autorů vysoký stupeň senzitivity a specificity (Velemínský jr. 2008). Stanovení IL-6 je založeno na reakci jednotlivých součástí IL-6 s monoklonálními protilátkami za přítomnosti dalších reagentů. Z klinického hlediska je důležité, že výsledek tohoto vyšetření lze získat zhruba do dvou hodin po jeho odběru. Především v případě zánětlivé reakce způsobené infekcí, ať již amniální nebo postnatální, znamená průkaz vysoké hladiny interleukinu neocenitelnou informaci pro včasné zahájení komplexní terapie novorozenecké infekce, včetně včasného zaháje-

ní antibiotické terapie (Doellner et al 1998, Hirano 1992 Huttová 2001, Kustner et al. 1998, Velemínský et al 2008f, Velemínský jr et al. 2009a).

1.4. Kraniální morbidita u novorozenců velmi a extrémně nízké porodní váhy

1.4.1 Etiologie

Vedle závažného stupně nedonošenosti (především u dětí narozených před ukončeným 32. týdnem života) se uplatňují izolovaně nebo v kombinaci nejčastěji tyto faktory: Hypoxickoischemické postižení nezralých mozkových struktur, oxidativní stres a v neposlední řadě zánětlivá reakce ať už na pokladě perinatální infekce nebo iniciovaná výše uvedenými etiologickými faktory. V praxi často dochází ke kombinaci těchto faktorů. Pokud se týká nejvýznamnějších rizikových faktorů, které se uplatňují v etiologii intrakraniálního krvácení u dětí pod 1500 gramů porodní váhy, se v posledních dvaceti letech dostává do popředí především úloha oxidativního stresu a role perinatální zánětlivé reakce, zvláště pak, když dojde k rozvoji časné novorozenecké sepse (Dammann et al 1997). Ostatní často uváděné faktory jako jsou změny krevních plynů, antenatální terapie steroidy a další, se z tohoto pohledu dostávají do pozadí (Linder et al 2003).

1.4.2 Patogeneze postižení nezralého mozku

Patogeneze zásahu do vývoje nezralých mozkových struktur, jejímž výsledkem je závažná časná kraniální morbidita a často také závažné pozdní neurosenzorické postižení převážně pod obrazem různých forem DMO, je předmětem velmi intenzivního výzkumu. Každopádně je prokázáno, že výsledkem složitých a často ne zcela objasněných patofyziologických dějů je závažné postižení především nezralé oligodendroglie (Yon et al. 1996). V krajním případě pak dochází k buněčné smrti (apoptóze) těchto nezralých elementů, nevratnému poškození neuronů, ale také k závažným postižením například v oblasti myelinizace, migrace buněčných elementů a budování architektury mozkové kůry. Pokud se týká hypoxicko-ischemického infarktu, působí prostřednictvím

četných pochodů týkajících se například influxu kalciových buněk do buněk, uvolnění volného železa, které hraje důležitou úlohu v peroxidaci lipidů, což je zvláště nebezpečné v podmínkách hyperoxického stresu a v reperfuční fázi inzultu. Jak již bylo řečeno, hypoxie a ischemie, stejně jako hyperoxie, samy indukují zánětlivou reakci ve tkáních, kde se výrazně účastní, kromě jiných substancí prozánětlivé cytokíny. Samozřejmě kaskády těchto reakcí, které ústí ve zmíněné přechodné nebo trvalé postižení neuronů či oligodendroglie nejčastěji způsobuje intraamniální infekce (Yoon et al 1996). Jak již bylo řečeno je důležité si uvědomit, že tyto hlavní příčiny intraamniální zánětlivé reakce se navzájem kombinují a je velmi těžké v individuálních případech klinicky rozlišit, který inzult zaujímá primární roli v indukci intraamniálního zánětu.

Pro praxi je důležité u dětí nejmenších porodních hmotností včas identifikovat známky probíhajícího či proběhlého intraamniálního zánětu. Jednak můžeme tímto způsobem identifikovat skupinu dětí z vývojového hlediska krajně rizikových dětí, kde se považuje průkaz zánětlivé reakce za důkaz takzvané naroubované patologie na těžkou a extrémní nezralost.

Pro nejbližší budoucnost je zde naděje, že v případě včasného průkazu zánětlivé reakce u těchto novorozenců, budeme moci pomocí protizánětlivě účinných léků omezit nebo zastavit zánětlivou reakci a tím významně zredukovat poškození tkání a orgánů, která se nám klinicky jeví jako zmíněná časná či pozdní morbidita.

1.4.3 Možnosti neuroprotektce u nezralého mozku související s ovlivněním zánětlivé reakce

Velká část v současnosti zkoušených neuroprotektivních léků se dotýká větší nebo menší měrou ovlivnění zánětlivé reakce. V našem případě ovlivnění perinatálního zánětu. Mezi uvažovanými a zkoušenými léky je to především allopurinol, xenonová inhalace a nadějně se jevící melatonin, který je typickým představitelem farmaka ovlivňujícího zánětlivou reakci (Van Bel 2009). V této souvislosti existují průkazy o snížení hladin cytokínu včetně IL-6 po podání tohoto farmaka. V souvislosti s neuroprotekcí připadají

v úvahu v nejbližší budoucnosti u vysoce rizikových novorozenců také farmaka s antiapoptotickým účinkem jako například erythropoetin. U erythropoetinu byly kromě efektů na krvetvorbu prokázány též neurotrofické účinky (Changlian Zhu 2009).

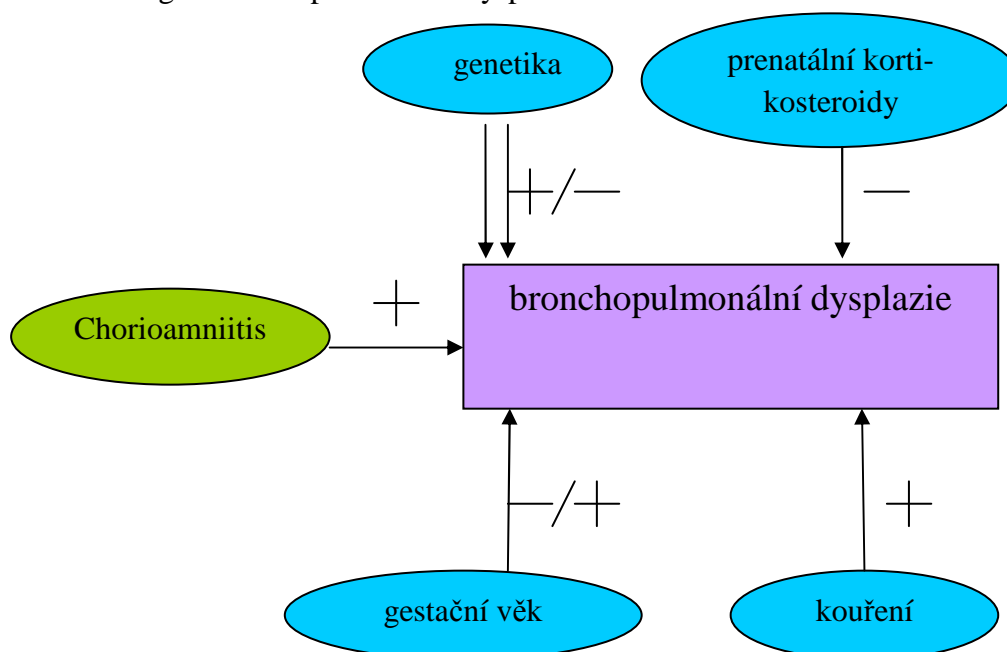
V úvahu připadají další farmaka, která mají potenciál příznivě ovlivnit postižení oligodendroglie a primární myelinizaci. Z typicky protizánětlivých léků se v oblasti neuroprotektce vkládají naděje do nesteroidních léků než do dříve užívaných kortikosteroidů.

1.5 Pulmonální morbidita (bronchopulmonální dysplazie, chronické plicní onemocnění) u novorozenců extrémně a velmi nízké porodní váhy

1.5.1 Etiologie

V současné době se za hlavní etiologické faktory této závažné časné morbidity považují faktory genetické (Lavoie et al 2008), stupeň nezralosti plicní tkáně negativně korelující s gestačním věkem, přítomnost či nepřítomnost antenatální indukce plicní zralosti kortikoidy a jedním z dominantních prenatalně se uplatňujících faktorů je zánětlivá reakce na podkladě intraamniální infekce (chorioamnitis). Postnatálně je důležitá úloha oxidačním stresem a infekcí indukovaného zánětu. K tomu přistupuje především neblahý vliv ventilační podpory především ve formě dýchání pozitivním přetlakem, ale i jiných faktorů, například hyperinflace, spojených s touto podporou. Za jeden z nejvíce rizikových faktorů vystupuje také vliv trvání ventilace pozitivním přetlakem a to i v případě nekonvenčních způsobů ventilační podpory, byť tyto metody generují minimální dechové objemy (Simbruner 2009).

Graf 3 Etiologie bronchopulmonální dysplazie



Zdroj: Simbruner 2009

1.5.2 Patofyziologie poškození nezralé plicní tkáně (bronchopulmonální dysplazie)

Bronchopulmonální dysplazii (dále BPD) chápeme v nejširším slova smyslu jako různý stupeň inhibice postnatálního vývoje plic (Jobe et al 2001). Tento zásah do vývoje má podobu přechodných či trvalých změn struktury a funkce nezralé plic. V ovlivnění intrauterinního vývoje nezralé plic hraje negativní úlohu především zmíněná infekce, která generuje četné prozánětlivé i protizánětlivé cytokíny a různé jiné formy nitroděložního stresu. O příznivém ovlivnění antenatálními glukokortikoidy byla již řeč.

V okamžiku narození především těžce a extrémně nedonošeného novorozence hraje taktéž dominantní úlohu zánětlivá reakce iniciovaná vedle infekce také hyperinflací plic, volumovým traumatem při nutnosti dýchání pozitivním přetlakem a hyperoxickým stresem (Egreteau et al 2001).

Z tohoto důvodu se i v postnatální fázi uplatňuje úloha protizánětlivě působících léků v současné době především použití glukokortikoidů (Wilson-Costello D et al 2009). V postnatálním vývoji nemůžeme opominout ani úlohu adekvátního krytí nutričních potřeb nezralého organismu a některých dalších postnatálně působících faktorů.

Z toho, co bylo uvedeno, je zřejmé, že jednu z klíčových rolí při určení rizika vývoje bronchopulmonální dysplazie hraje jak průkaz prenatálně, tak postnatálně probíhající zánětlivé reakce. V posledním desetiletí hojně užívané strategie k redukci plicní morbiditity jako prenatální a postnatální aplikace steroidů, liberálnější indikace surfaktantové terapie a farmakologické uzávěry dučeje sice vedou k signifikantnímu snížení kranální morbiditity, ale incidence bronchopulmonální dysplazie se významněji nemění (Kobaly et al 2003).

To znamená, že tento zdroj rizika neurosenzorického postižení se zatím nedaří příznivě ovlivnit v uspokojivé šíři. Proto je na místě hledání dalších cest jak snižovat závažnou plicní morbiditu především v období, kdy bylo dosaženo v zemích se špičkovou perinatální a neonatologickou péčí velice nízké mortality i u dětí nejnižších váhových skupin.

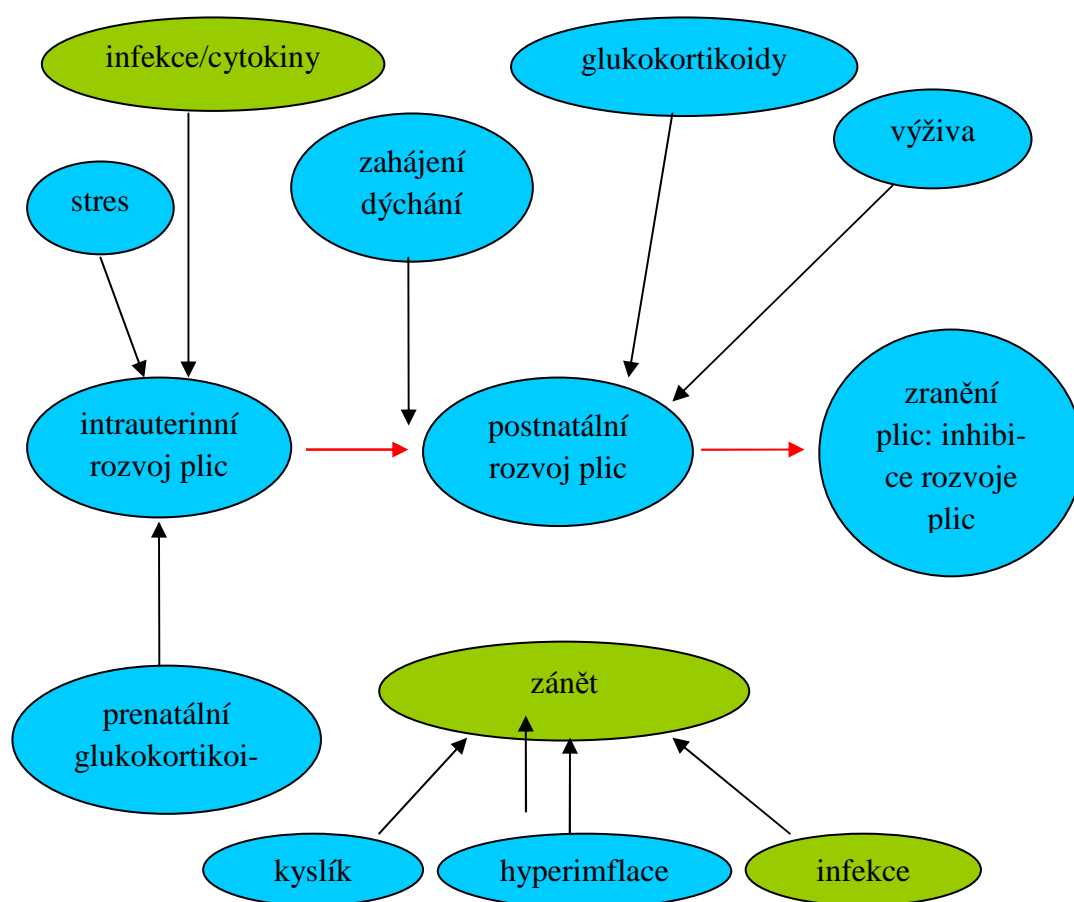
Vzhledem k důležité etiologické roli zánětu ve vztahu k závažné plicní morbiditě je snaha o nalezení optimální strategie aplikace protizánětlivých léků v časném postnatálním období. Přes diskutovaná rizika spojená s aplikací kortikoidů pro vývoj nezralého mozku jsou důkazy, že vhodná terapeutická schémata příznivě ovlivňující plicní morbiditu jsou schopna zlepšit některé parametry mentálního vývoje těchto dětí bez zvýšení poruch růstu a incidence neurologických abnormit (Gross et al 2005).

Právě z tohoto důvodu je důležité v časném poporodním období vyčlenit skupinu dětí s vysokým rizikem rozvoje závažné plicní morbiditity, kterým je nutné včas aplikovat protizánětlivou léčbu ve vhodném terapeutickém schématu a pokud možno s lokálním účinkem této terapie tak jak je tomu například při inhalačním podání.

Vzhledem ke zmíněné významné roli zánětlivé reakce vyvstává potřeba včasné a spolehlivé identifikace zánětlivé reakce, k čemuž lze s výhodou využít mimo jiné i prů-

kaz vysokých hladin cytokinů ve fetoplacentárním oběhu (pupečnicková krev) nebo teoreticky i v plodové vodě (Levinton et al 1999, Romero et al 1990). Tímto směrem je zaměřena i tato práce, která využívá vyšetření hladiny prozánětlivého interleukinu-6 v pupečnickové krvi získané bezprostředně po porodu.

Graf 4 Patogeneze bronchopulmonální dysplazie.



Zdroj: Simbruner 2009

1.5.3 Možnosti prevence plicního postižení související s ovlivněním zánětlivé reakce

Dlouho se diskutuje o příznivém antiinfekčním efektu některých naturálních surfactantů. V poslední době se přístup v oblasti profylaktického podání u dětí největší váhové kategorie postupně mění. Vzhledem k tomu, že po podání surfactantů nelze zabránit krátkodobému oxidačnímu stresu, který může sám iniciovat rozvoj zánětu s negativním dopadem na nezralé tkáně, dochází k preferenci spíše k rescue podání této klíčové medikace (Moorly 2009).

Bylo prokázáno, že pro poškození nezralé plíce hraje zánětlivá reakce jednu z klíčových rolí. Opakovaně byly prokázány zvýšené hladiny mRNA pro transkripci IL-6 (Simbruner 2009). Pro tuto těsnou svázanost zánětu s nezralostí plicní tkáně připadají v této oblasti v úvahu protizánětlivé strategie ještě naléhavěji. Stále se hledají různé modely kortikoidní terapie tak, aby je bylo možno použít co nejčasněji po narození, ale na druhé straně bez známých vedlejších účinků, především na nezralý mozek. Zdá se, že u vysoce rizikové populace pro rozvoj BPD může být cestou velmi časně podávání inhalačních kortikoidů. Tato cesta je v současné době intenzivně zkoumána. Je pochopitelné, že z tohoto pohledu musíme mít k dispozici diagnostické nástroje, které nám pomohou v klinickém provozu rychle identifikovat tuto rizikovou populaci novorozenců.

1.5.4 Klinická klasifikace bronchopulmonální dysplazie (chronického plicního onemocnění)

Existuje relativně velký počet definic a nástrojů pro klasifikaci této neonatální morbidity. Většinou vycházejí z kombinace rentgenologických a klinických známek plicního postižení. Pro běžnou praxi se v současné době nejlépe hodí klinické klasifikace, které jsou minimálně zatíženy subjektivním pohledem hodnotícího. Níže uvedená klinická klasifikace (Torcice et al 1984), patří v současné době podle názoru řady neonatologů mezi nejvýstižnější, a proto byla použita i pro účely této práce.

Tabulka č. 1 Klinická klasifikace bronchopulmonální dysplazie (chronického plicního onemocnění) ve 28. dnu života, nebo ve 36. gestačním týdnu

	0 (normální)	1 (lehký)	2 (střední)	3 (těžký)
Dechy /minutu	pod 40	40-60	61-80	nad 80
Dyspnoe-retrakce	ne	lehké	střední	těžké
FiO ₂ (PaO ₂ 50-70 mm Hg)	0,21	0,22-0,3	0,31- 0,5	nad 0,5
PaCO ₂	pod 45	46 –55	56-70	nad 70
Přírůstek na váze g/den	nad 25	15 – 24	5 - 14	pod 5

Poznámka: První 3 atributy se hodnotí v intervalu 6 hodin, váha se počítá jako denní průměr přírůstku za 7 dnů. Score 15 indikuje ventilační podporu.

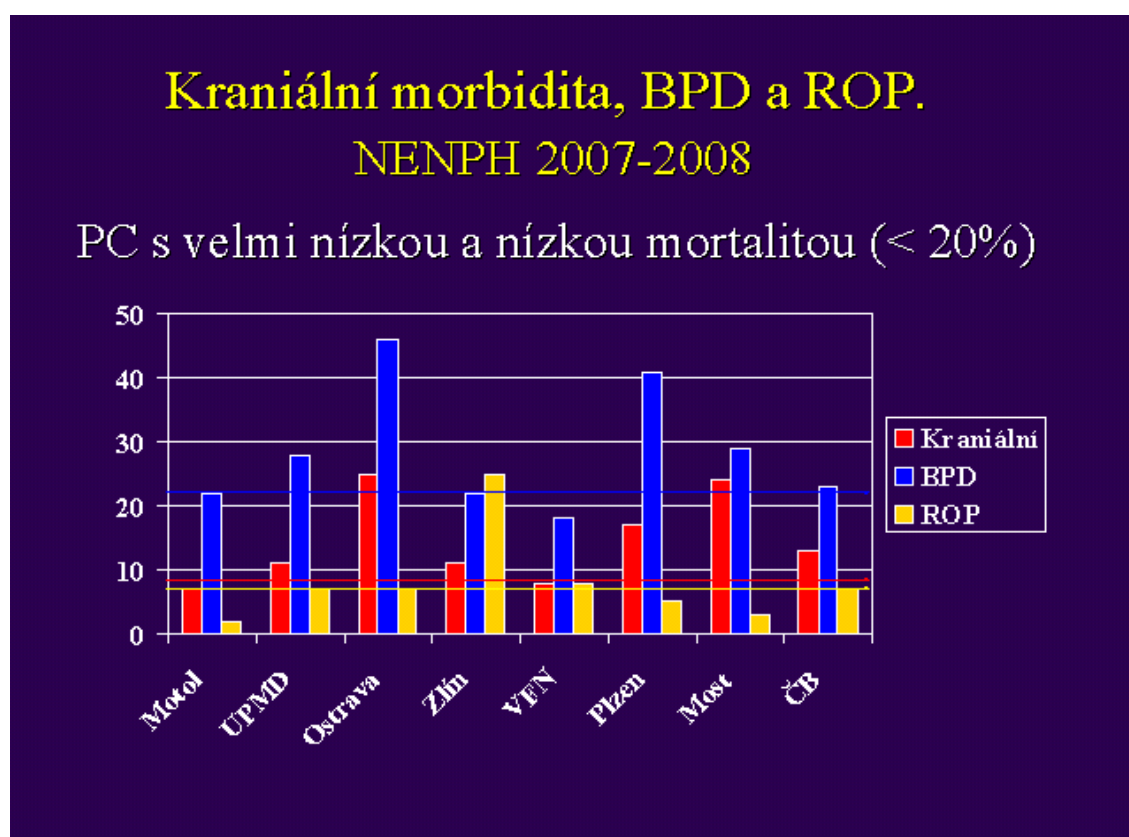
Zdroj: Tocce et al 1984

1.6. Časná morbidita novorozenců velmi a extrémně nízké porodní váhy a neurosenzorické postižení

Tak, jak bylo v úvodu této práce uvedeno, závažnou časnou neurosenzorickou morbiditu chápeme především jako významné zvýšení rizika trvalých postižení, která verifikujeme ve věku dvou let.

Incidence závažné časné morbidity na jednotlivých regionálních perinatologických centrech České republiky s nejnižší úmrtností novorozenců nízké porodní váhy znázorňuje graf 5.

Graf 5 Incidence časné morbidity novorozenců pod porodní váhy pod 1000g.



Zdroj: Plavka et al. 2009

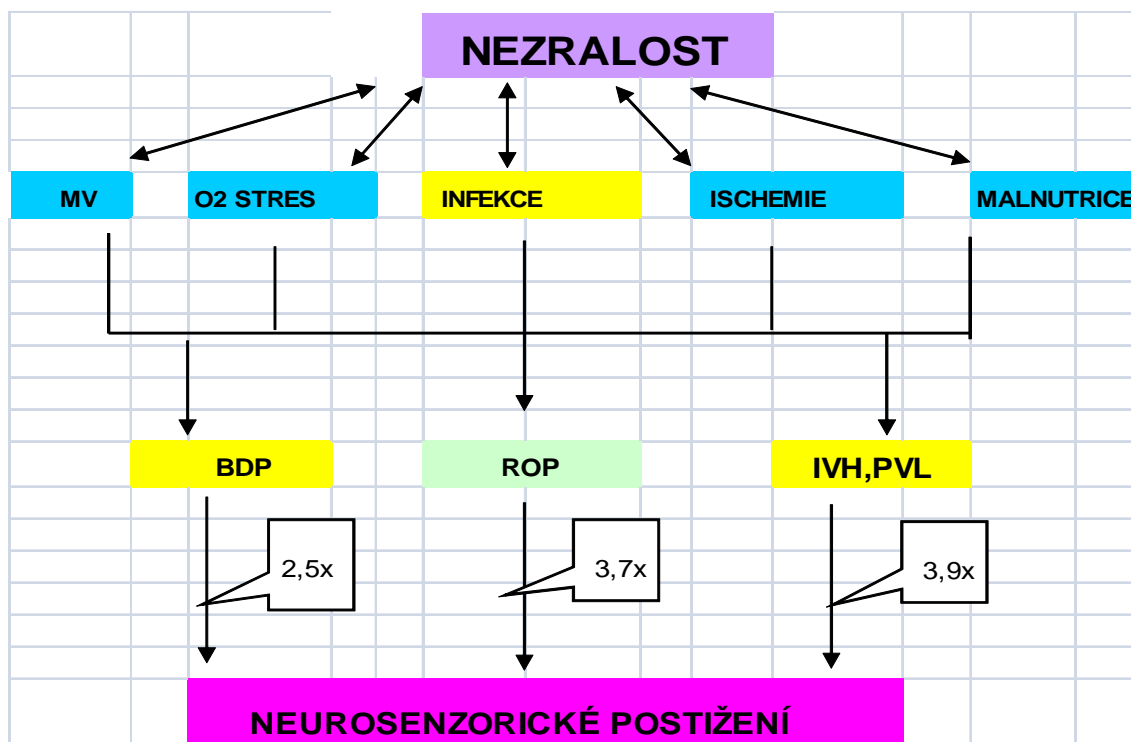
1.6.1 Vztah časné neonatální morbidity k riziku neurosenzorického postižení novorozenců s vysokým stupněm nezralosti

Jednou ze zásadních prací hodnotící riziko neurosenzorického postižení časné kraniální a pulmonální morbidity u dětí extrémně nízké porodní hmotnosti je práce (Schmidth et al 2003), která vystihuje váhu tří hlavních součástí časné morbidity pro

zvýšení rizika neurosenzorického postižení v 18 měsících věku (Graf 4). Autoři uvádí, že při výskytu jedné ze tří morbidit: Kraniální morbidity, bronchopulmonální dysplazie a závažného stupně retinopatie, je riziko postižení dítěte zvýšeno následujícím způsobem. U kraniální morbidity 3,9x, u plicní morbidity 2,5x a u závažné retinopatie 2,9x (Schmidt 2003). Toto je zcela zásadní pro naše uvažování, kam orientovat naše diagnostické a terapeutické intervence u dětí nejmenších váhových skupin.

Je velmi důležité si uvědomit strmý nárůst rizika kombinace morbidit u nezralých novorozenců. Pokud dojde ke kombinaci dvou těchto morbidit u stejného jedince, riziko trvalých postižení narůstá k hranici 60%, v krajních případech (kombinace těchto tří časných morbidit) až k hranici 90% (Graf 6). Zvláště údaje uvedené v tomto grafu jsou z praktického hlediska pro nás velice významné. Kombinace morbidit je totiž především u novorozenců nejnižších váhových kategorií, zvláště pod 750 g porodní váhy relativně častým jevem. Právě v citované práci uvedené vysoce významné riziko neurosenzorických postižení bývá často závažným argumentem v debatách o medicínských, legislativních, etických a sociálních aspektech péče poskytované především novorozencům kolem hranice viability. Mimo jiné také proto považují neonatologové v debatách s rodiči o rozsahu péče poskytované novorozencům kolem a pod hranicí viability tato fakta za velice důležitá.

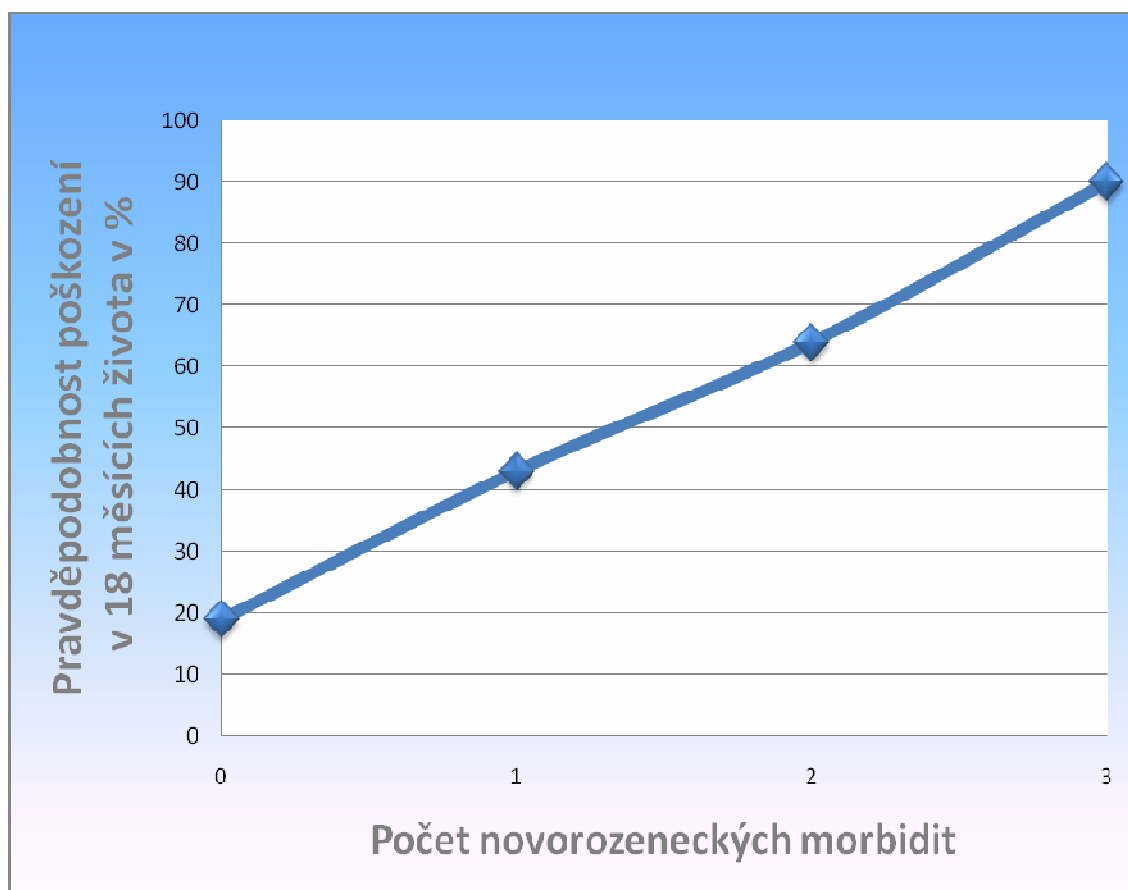
Graf 6 Etiopatogenetické vztahy časně morbidity a neurosenzorického postižení u novorozenců extrémně nízké porodní váhy.



Zdroj: Schmidt et al. 2003

Údaje uvedené v obdélnících pod jednotlivými časnými morbiditami vyjadřují relativní zvýšení rizika u novorozence extrémně nízké porodní váhy s touto morbiditou oproti novorozenci stejné váhové kategorie bez této morbidity.

Graf 7 Vztah počtu (kombinace) závažných časných morbidit u novorozenců extrémně nízké porodní váhy k neurosenzorickému postižení ve stáří 18 měsíců.



Zdroj: Schmidt et al. 2003

1.6.2 Neurosenzorické postižení (pozdní morbidita)

Neurosenzorické postižení má nejčastěji podobu některé z forem dětské mozkové obrny dále DMO, vývojové postižení mentální oblasti, slepota nebo praktická slepota a neurosenzorická hluchota.

**Klasifikace závažné pozdní morbidity ve 24 měsících věku (nejčastější formy)
(Zoban et al 2007).**

Dětská mozková obrna (DMO)

Je neprogredující trvalé postižení volního pohybu nebo držení (postavení), pravděpodobně vzniklé poškozením vyvíjejícího se mozku během nebo krátce po porodu.

Těžká vývojová retardace (doporučení Evropské asociace perinatální medicíny, dále EAPM)

Tato diagnóza připadá v úvahu jestliže vývojový koeficient QD je méně než 50, diagnóza musí být ověřena vývojovým psychologem. (Zoban et al. 2007, Zoban et al. 2009)

ROP (retinopatie nedonošených)

III. stupně (fibrovaskulární proliferace) nebo IV. Stupně (amoce sítnice) podle mezinárodní klasifikace Ve dvou letech věku se prakticky jedná o praktickou slepotu nebo o úplnou slepotu. Ověření nutné ověřeno dětským oftalmologem.

Senzorineurální hluchota

Ztráta sluchu 40 dB a více při jakékoli frekvenci v pásmu 0,5 – 4 kHz na lepším uchu (ať už je nebo není spojena s převodními ztrátami). Diagnózu stanovuje dětský audiolog. Uvedené definice vybrané pozdní morbidity jsou používány od roku 1997 Českou neonatologickou společností (tzv. perinatální audit dvouletých dětí porodní váhy pod 1500 gramů). Podle této klasifikace je hodnocena pozdní morbidita i v této práci.

2. CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY

2.1. Cíle práce

1. Zhodnotit výsledky vyšetření hladin prozánětlivého cytokinu IL-6 v pupečnickové krvi u 392 novorozenců porodní váhy pod 1500 gramů, narozených a léčených v Regionálním perinatologickém centru v Českých Budějovicích v letech 2004- 2008.
2. Statisticky zhodnotit význam vysokých hladin IL-6 v pupečnickové krvi k výskytu celkové mortality a časné morbidity (k nepříznivým perinatálním výsledkům). Určit prediktivní význam těchto hladin k uvedeným nepříznivým perinatálním výsledkům.
3. Určit a statisticky zhodnotit významnost vztahu patologických hodnot IL-6 v pupečnickové krvi k incidenci závažné kraniální i pulmonální morbiditě u novorozenců v našem souboru.
4. U novorozenců z tohoto souboru, u kterých byla prokázána časná kraniální nebo pulmonální morbidita stanovit frekvenci závažného neurosenzorického postižení ve dvou letech.
5. Stanovit incidenci závažného neurosenzorického postižení ve dvou letech v podsouborech novorozenců s vysokým IL-6 a s fyziologickým IL-6 v pupečnickové krvi.
6. Vyjádřit se na základě získaných výsledků k přínosu rutinního vyšetření IL-6 v pupečnickové krvi pro příznivé ovlivnění incidence neurosenzorických handicapů u novorozenců nejnižších porodních hmotností.

2.2 Hypotézy

1. Vysoké hladiny IL-6 v pupečnickové krvi jsou statisticky významným prediktivním faktorem mortality a závažné časné morbidity u novorozenců porodní váhy pod 1500g.
2. Vysoké hladiny IL-6, jako důležitý marker intrauterinní zánětlivé reakce mají statisticky významný vztah k incidenci závažné časné kraniální morbidity u těchto novorozenců.
3. Zvýšené hladiny IL-6 jako důležitý marker intrauterinní zánětlivé reakce mají statisticky významný vztah k incidenci časné pulmonální morbidity u těchto novorozenců.
4. Včasná identifikace a příznivé ovlivnění zánětlivé reakce může přispět u novorozenců nejnižších porodních hmotností k příznivému ovlivnění pozdní morbidity (neurosenzorického postižení) včetně jejích zdravotních i sociálních důsledků.

3. METODIKA

Pro ověření hypotéz 1,2 a 3 byl analyzován soubor celkem 459 novorozenců s porodní hmotností nižší než 1500g, živě narozených v pětiletém období let 2004-2008. Všichni novorozenci se narodili v Regionálním perinatologickém centru v Nemocnici České Budějovice a.s. a všichni byli od okamžiku narození ošetřováni a léčeni na Neonatologickém oddělení uvedeného zdravotnického zařízení.

Z prospektivního sledování byli vyloučeni novorozenci se závažnými vrozenými vadami a také novorozenci pod hranicí viability u kterých si rodiče na základě informovaného souhlasu nepřáli zahájit intenzivní a resuscitační péči. Po tomto očištění souboru bylo do studie zařazeno celkem 392 novorozenců.

U všech 392 novorozenců jsme odebrali bezprostředně po narození pupečnickovou arteriální krev na vyšetření hladiny IL-6. Materiál byl transportován bezprostředně po odběru za standardních preanalytických podmínek a laboratorně zpracován na Oddělení klinické chemie Nemocnice Č. Budějovice a.s. nejpozději do 2 hodin po odběru.

Laboratoří oddělení klinické chemie byla použita metodika chemiluminiscenční imunochemické analýzy na pevné fázi, Immulyte 2500. Stanovení je založeno na reakci jednoho epitopu IL-6 s monoklonální protilátkou konjugovanou s alkalickou fosfatázou a druhého epitopu IL-6 s protilátkou proti IL-6 konjugovanou s biotinem v reagenčním pufovaném roztoku. Takto vzniklý komplex se váže na avidin imobilizovaný na polystyrenové kuličce. Reakce probíhá 60 minut při teplotě 37 °C. Nenávázaný materiál se odstraní odstředivým promýváním. Přidá se substrát fosforečný ester adamantyl dioxetanu, který hydrolyzuje stykem s alkalickou fosfatázou za vzniku nestabilního meziprojektu. Ten se ihned rozpadá za produkce záření, které se detekuje luminometrem. Intenzita vzniklého záření je přímo úměrná koncentraci interleukinu -6 ve vyšetřovaném vzorku. Analytická senzitivita tohoto testu je 2pg/ml

U části novorozenců byla v pupečnickové krvi vyšetřena také hladina některých dalších markerů zánětlivé reakce (IL-8, TNF-alfa a ICAM-1), jejichž vztah k časné mor-

biditě nebyl cílem této práce. Pouze cytokín IL-6 byl zvolen jako marker nepříznivých perinatálních výsledků (Velemínský et al. 2008d).

Za patologickou hladinu IL-6 v pupečníkové krvi jsme považovali koncentraci vyšší než 160 pg/ml. (Tab.č. 2) Následně jsme stanovili incidenci vysokých hladin IL-6 v našem souboru.

Tabulka č. 2 Patologické hladiny cytokínů v pupečníkové krvi (Martin 2001)

Cytokín	Horní fyziologický limit (pg/ml)
IL-6	160
IL-8	70
TNF-alfa	20
ICAM-1	300 ng/ml

Během dalšího pobytu těchto novorozenců na oddělení jsme stanovili přítomnost kraniální a/nebo pulmonální morbidity. Novorozenci byli opakovaně vyšetřováni certifikovaným specialistou neonatologem pomocí 2D ultrazvukového vyšetření 5 MHz sektorovou sondou ve standardních projekcích. První vyšetření se u všech pacientů uskutečnilo mezi 6-24 hodinou života dítěte.

Za závažnou kraniální morbiditu je pro účely této práce považován opakovaný průkaz intraventikulárního (případně v kombinaci s intraparenchymovým krvácením, nebo s posthemorhagickým obstrukčním hydrocefalem.) III. a IV. stupně (Papile et al. 1978). Za závažné postižení bílé hmoty jsme považovali přítomnost cystických forem periventrikulární leukomalacie (de Vries et al. 1996, Kučera et al. 1998).

Za závažnou pulmonální morbiditu jsme považovali klinické stavy pacientů, odpovídající definici bronchopulmonální dysplazie nebo chronického plicního onemocnění.

ní (Jobe et al. 2001). Do studie byli zařazeni pacienti se středně těžkou a těžkou formou BPD (Torcce et al. 1984), podle klasifikace u vedené v tabulce č.1. Uvedené, dnes již klasické, klasifikace kraniální a pulmonální morbidit jsou v České republice používány na všech perinatologických centrech od roku 2000.

Výsledky vyšetření hladin IL-6 v pupečnickové krvi a jejich vztah k celkové morbiditě a časné mortalitě (nepříznivým perinatálním výsledkům) byly následně statisticky zpracovány. Rovněž byl statisticky zhodnocen vztah vysoké hladiny IL-6 izolovaně k závažné časné kraniální a závažné pulmonální morbiditě.

V souboru 392 novorozenců, u kterého jsme vyšetřili hladiny IL-6 v pupečnickové krvi a na kterém jsme ověřovali výše uvedené vztahy, byla určena incidence uvedených časných morbidit izolovaně i v kombinaci. V takto vymezené skupině dětí s prokázanou časnou morbiditou (n=70) jsme stanovili incidenci závažného neurosenzorického postižení ve 2 letech věku.

Ke stanovení incidence neurosenzorického postižení ve 2 letech věku byla použita kritéria Evropské asociace perinatální medicíny (EAPM), používaná na republikové úrovni i na úrovni jednotlivých center pro účely perinatálního auditu (Zoban et al. 2007). Data, která se týkají novorozenců z našeho souboru jsou součástí databáze vývojové ambulance Neonatologického oddělení Nemocnice Č. Budějovice a.s. a každoročně jsou publikována jako součást dat sumarizovaných na národní úrovni.

4. VÝSLEDKY

V tabulce č. 3 je uvedena incidence vysokých hladin IL-6 v pupečnickové krvi u 392 novorozenců našeho souboru. Patologickou hodnotu IL-6 u novorozenců porodní váhy pod 1500g jsme prokázali celkem u 85 (21%). Celkem zemřelo 12 to je 3,1% dětí.

Tabulka č. 3 Výsledky vyšetření hladin IL-6 v pupečnickové krvi

	Počet novorozenců	Relativní počet (%)
Vyšetřeno IL-6 v pupečnickové krvi	392	100
Vysoký IL-6	85	21,7
Zemřelé děti s vysokým IL-6	12	3,1
Žijící děti s vysokým IL-6	73	18,6

V tabulkách č. 4 a 5 je uveden vztah mezi incidencí závažné kraniální a pulmonální morbiditý a hladinou IL-6 v pupečnickové krvi.

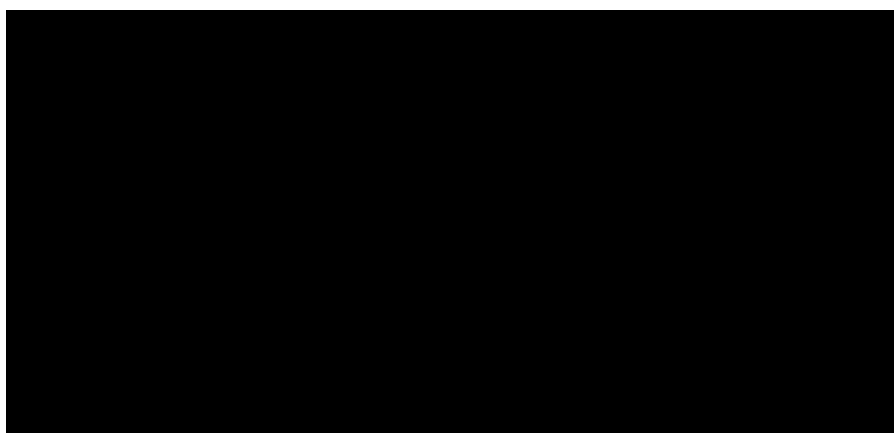
Tabulka č. 4 Incidence časné morbiditý u novorozenců s patologickou hodnotou IL-6 v pupečnickové krvi.

Celkem	přítomnost morbiditý	bez morbiditý
85	28	57

Tabulka č. 5 Časná kraniální a pulmonální morbidita.

Celkem	vysoký IL-6	fyziologický IL-6
70	28	42

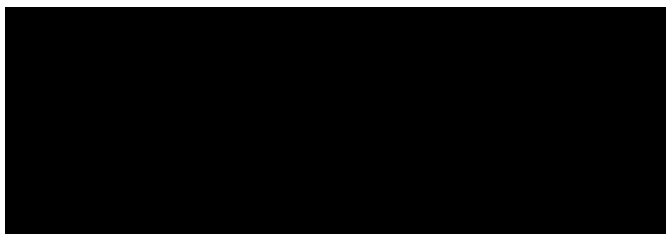
Tabulka č. 6 Statistické zhodnocení hypotézy č. 1.



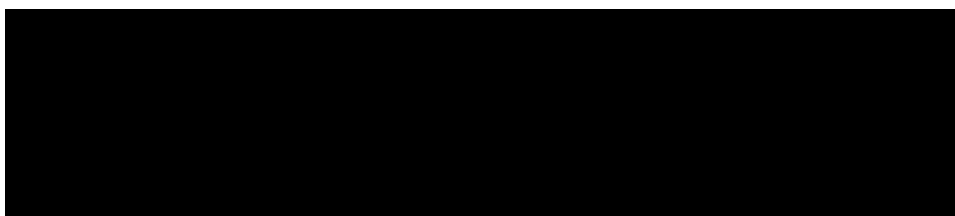
V tabulkách č. 4, 5 a 6 jsou p-hodnoty (0,001, tedy menší než 0,05) Chi-kvadrat a Fischerův exaktní test umožňují zamítnout nulovou hypotézu tj. (není souvislost mezi nálezem pozitivního výsledku IL-6 v pupečnickové krvi), a tedy přijmout hypotézu alternativní, tedy, že existuje statisticky významná souvislost mezi pozitivním IL-6 a morbiditou). Tento výsledek lze považovat za potvrzení hypotézy č.1, tedy že existuje statisticky významný vztah mezi vysokou hladinou IL-6 v pupečnickové krvi a nepříznivými perinatálními výsledky (mortalita a/nebo uvedená závažná časná morbidita).

Prevalenci, senzitivitu a test specificity shrnují tabulky č.7 a 8.

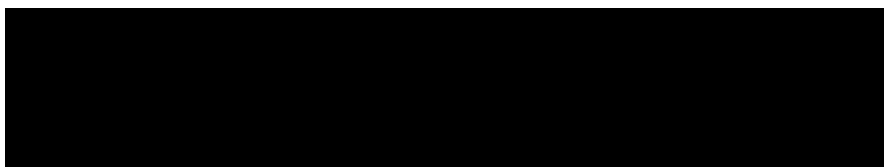
Tabulka č. 7 Vstupní data pro výpočet senzitivity a specificity.

A large black rectangular redaction box covering the content of Table 7.

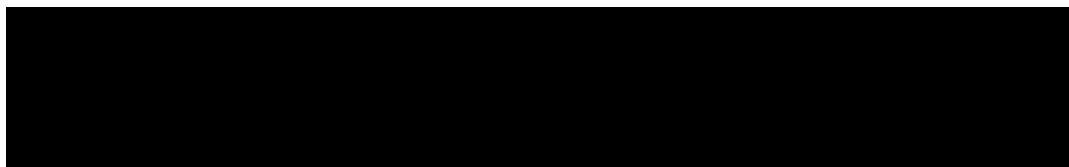
Tabulka č. 8 Hodnoty specificity a senzitivity.

A large black rectangular redaction box covering the content of Table 8.

Tabulka č. 9 Novorozenci s časnou morbiditou a fyziologickými hladinami IL-6 v pupečnickové krvi. Porodní hmotnost pod 1500g, n=42.

A large black rectangular redaction box covering the content of Table 9.

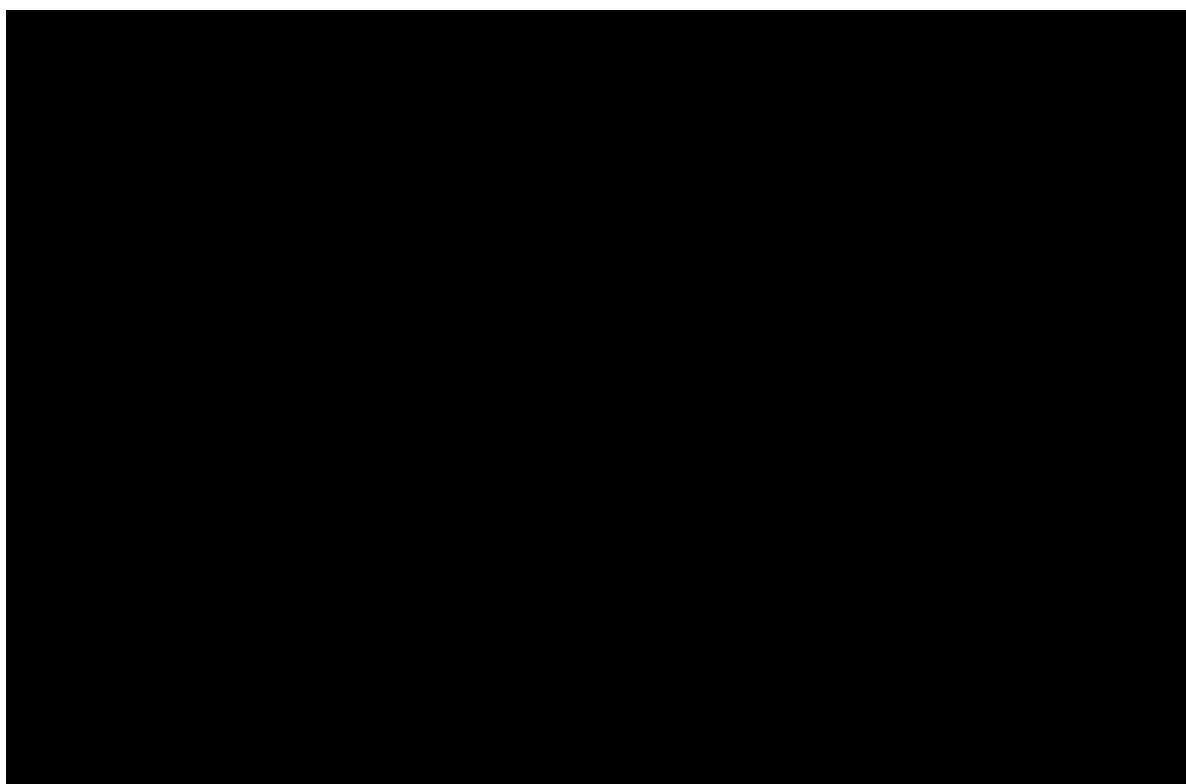
Tabulka č. 10 Novorozenci s vysokou hladinou cytokínu IL-6 v pupečnickové krvi a s časnou kraniální a/nebo pulmonální morbiditou . Porodní váha pod 1500g, n= 28.



Vztah mezi postižením centrálního nervového systému (kraniální morbiditou) a vysokou hladinou IL-6 v pupečnickové krvi není statisticky významný. ($p=0,98$).

Naopak vztah mezi plicní morbiditou a vysokou hladinou IL-6 v pupečnickové krvi je statisticky významný. ($p=0,04$).

Tabulka č. 11 Novorozenci porodní váhy pod 1500g s těžkou kraniální a pulmonální morbiditou. Porovnání souborů podle vysokých hladin IL-6 v pupečnickové krvi (n=70).



Uvedená data v tabulce č.10 nevykazují statistický rozdíl mezi oběma soubory novorozenců s morbiditou. Jedinou výjimku tvoří hraniční statistická významnost ($p=0,05$) v postnatálním podání surfactantu, v neprospěch (méně frekventní podání surfactantu) ve skupině dětí s morbiditou a zvýšeným IL-6 v pupečnickové krvi. Výše uvedené výsledky byly již přijaty k publikaci. (Hanzl 2009).

Následující dvě tabulky shrnují analýzu dat potřebných k potvrzení hypotézy č. 4.

Tabulka č. 12 Neurosenzorické postižení ve 2 letech u dětí s časnou pulmonální a/nebo kraniální morbiditou (soubor novorozenců pod 1500g porodní váhy s vyšetřeným IL-6 v pupečnickové krvi)

Časná morbidita	Počet propuštěných	Vyšetření ve 2 letech	Vyšetření s IL-6+	Vyšetření s IL-6 -.	postižení	% postižení
Kraniální	15	12	5	7	4	25%
Kraniální + pulmonální	11	10	5	5	5	50%
Pulmonální	44	39	16	23	6	15%

Tabulka č. 13 Počet neurosenzorických postižení ve 2 letech a hladina IL-6 v pupku

Časná morbidity	postižení	postižení IL-6+	postižení IL-6 -
Kraniální	4	2	2
Kraniální + pulmonální	5	3	2
Pulmonální	6	4	2

V tabulkách č.12 a č.13 jsou uvedeny výsledky vyšetření dvouletých dětí z našeho souboru u kterých byla prokázána závažná časná kraniální a/nebo pulmonální morbidita. Ze 70 těchto dětí bylo vyšetřeno ve věku 2 let celkem 61 dětí (87%). Z takto vyšetřených dětí (n=61) vykazovalo závažné neurosenzorické postižení celkem 15 dětí, to znamená relativní incidenci 24,6%. 9 z těchto dětí mělo po narození patologickou a 6 fyziologickou hodnotu IL-6 v pupečnickové krvi.

5. DISKUSE

An et al.(2004) upozorňuje na zvýšenou hladinu IL-6, IL-8 a TNF-alfa v pupečnickové krvi, jako prediktoru chronického onemocnění plic. Doellner et al.(1998) upozorňuje na koncentraci IL-6 u novorozenecké sepse jako kritérium rozvíjející se sepse. Hack et al. (1989) zdůrazňuje stoupající hladinu IL-6 při sepsi novorozence . Källman et al.(1996) vyzdvihuje význam IL-6 při vzniku onemocnění plic a neonatální sepsi Messer et al. potvrzuje význam zvýšených hladin IL-6 a solubilního TNF- α pro časnou diagnózu neonatální sepse. Romero et al. (1992) popisují vztah IL-6 a předčasného porodu ve spojení s infekcí význam zvýšené hladiny IL-6 v druhém trimestru v plodové vodě jako indikátoru předčasného porodu a infekce. Yoon et al. (1996) upozorňuje na koncentraci IL-6 v pupečnickové krvi a jeho asociace s periventrikulárními maláriemi (PVL).

Uvedené citace odráží fakt, že nejčastěji je diskutován vztah vysokého IL-6 v pupečnickové krvi ve vztahu k predikci časně novorozenecké sepse. V naší dřívější publikaci, jsme prokázali v tomto ohledu vysokou senzitivitu i specificitu vysokých hladin IL-6 k časně neonatální sepsi. Senzitivita zvýšení hladiny IL-6 v pupečnicku měla hodnotu 0,800 , specificita pak 0,972 (Velemínský et al. 1997,Velemínský jr. et al 2008) I když otázka incidence časně neonatální sepse nebyla cílem této práce, naše výsledky odpovídají literárním údajům a potvrzují tak již zmíněný diagnostický význam pro diagnostiku časně novorozenecké sepse.

Dále uvedené citace potvrzují diagnostický význam IL-6 ve vztahu k předčasněmu porodu. Právě prematurita izolovaně, ale hlavně v kombinaci se zánětlivou reakcí, jak prokazují i naše poznatky a klinické zkušenosti, je důležitým zdrojem neonatální morbidity.

V souladu s výsledky této práce je i uvedený vztah k závažné plicní morbiditě. Izolovaný vztah vysokého IL-6 k postižení bílé hmoty ve formě cystických PVL nelze z naší práce pro malý počet pacientů s tímto druhem kraniální morbidity hodnotit.

V našem souboru jsme hodnotili vztah IL-6 k morbiditě projevující se poškozením mozku a bronchopulmonální dysplazií. Vztahem hladin IL-6 v tracheálním aspirátu v prvním týdnu života a bronchopulmonální dysplazií se zabýval von Bismarck et al. (2008), který upozornil na vyšší hladinu IL-6 solubilního glykoproteinu 130. Tímto vztahem tj. vztah množství IL-6 v tracheálním aspirátu se zabýval také Choi et al. (2006). Choo-Wing et al. (2007) prokázal v experimentu vysoký obsah IL-6 v tracheálním aspirátu u dětí s bronchopulmonální dysplazií. Schrama et al. (2008) sledoval mimo jiné hladiny IL-6 v pupeční krvi a zjistil, že 79 novorozenců mělo příznaky RDS a z těchto dětí mělo 17 (21,5%) bronchopulmonální dysplazií.

Tyto literární údaje lze považovat za doklady významné role zánětlivé reakce, prokázané pomocí vysokých hladin IL-6 v uvedených biologických materiálech, především ve vztahu k pulmonální morbiditě. V této práci byl při použití stejného markeru zánětlivé reakce v pupečnickové krvi prokázán statisticky významný vztah k pulmonální morbiditě (BPD). Tedy ve shodě s uvedenými literárními údaji.

Existují však i práce, které jsou v kontradikci s výše uvedenými údaji o vztahu vysokého IL-6 a pulmonální morbidity. Chetty et al. (2008) v experimentu prokázal, ochranný efekt IL-6 na plicní tkáň při hyperoxii. Domnívá se proto, že IL-6 a IL-11 mají protektivní efekt proti hyperoxii.

Tento výsledek je podle mého názoru jedním z příkladů složitosti regulačních dějů a dosud neobjasněných vztahů v síti cytokínů, které se účastní zánětlivé reakce.

Gotsch et al. (2007) se zabývá vztahem FIRS a hladinami IL-6 a upozorňuje na vyšší hodnoty tohoto cytokínu u asfyktických stavů novorozence. Při vzniku BPD (Kazzi et al. 2001, Ben-Ari et al. 2000) prokázali vztah mezi obsahem IL-6 a IL-1 v tracheálním aspirátu a používanými hodnotami FiO₂ v prvních dnech života. Na stejný problém upozorňuje Mittendorf et al. (2005).

Uvedené práce jsou dokladem možnosti iniciace zánětlivé reakce i jinými než infekčními noxami. U novorozenců v našem souboru jsme neporovnávali odděleně přítomnost perinatálního zánětu a paralelní průkaz perinatální, nebo neonatální infekce.

Z našich předešlých prací se můžeme opřít o již zmíněnou vysokou incidenci časné neonatální sepse u novorozenců s vysokým IL-6 v pupečnickové krvi. (Velemínský ml. et al. 2008).

Bokodi et al. (2007) upozorňuje na význam genetického a imunologického vlivu cytokínu a to konkrétně na IL-6 glykoproteinu -174. Tato práce je dalším dokladem dosud nejasných vztahů odehrávajících se na molekulární úrovni. Lze opět jen spekulovat o možné roli sekundárních genetických změn v patofyziologických mechanismech vedoucích k orgánovým postižením.

Za velice důležitou lze považovat následující práci (Gitto et al. 2005), prokávající kladný vliv melatoninu na hladiny IL-6 a TNF-alfa. V této práci je mimo jiné upozorněno na možnost příznivého ovlivnění zánětu a jeho důsledků pro nezralé tkáně včas aplikovanou farmakoterapií. Melatonin je znám i z jiných prací jako neuroprotektivní substance působící cestou ovlivnění zánětlivé reakce (Van Bel 2009). Tato zjištění podporují základní filosofii této práce, kterou je snaha včas identifikovat v klinické praxi ty novorozence, kde by mohla aplikace různých protizánětlivých strategií zabránit nebo omezit vznik orgánového postižení, a tím i redukovat časnou a pozdní morbiditu u těžce a extrémně nedonošených novorozenců.

V našem souboru jsme prokázali statistickou významnou závislost mezi vysokou hladinou cytokínu IL-6 v pupečnickové krvi a incidencí bronchopulmonální dysplazie u novorozenců porodní hmotnosti pod 1500g ($p=0,004$). Na tomto místě je se třeba zmínit také o vztahu aplikace surfactantu na incidenci bronchopulmonální dysplazie.

V současnosti nejsou přesvědčivé důkazy o tom, že časná aplikace surfactantu má významný vztah k redukcí incidence bronchopulmonální dysplazie (Simbruner 2009). Naopak, vzhledem k tomu, že po aplikaci surfactantu se nevyhne, byť krátkodobé ventilaci pozitivním přetlakem (tudíž volumové traumatizaci nezralé plíce a ani jistému stupni oxidačního stresu, ustupuje se od paušálního profylaktického podání surfactanu bezprostředně po porodu i u novorozenců nejnižších hmotnostních skupin

(Morley 2009). Zdá se, že z hlediska nezralé píce jsou kyslíkový stres, barotrauma a zánět jsou prioritními noxami. Proto se prosazuje dosažení homogenní aerace nezralé plíce v bezprostředním poporodním období spíše cestou neinvazivní ventilační podpory. Z tohoto pohledu nepovažujeme námi zjištěný statisticky hraničně významný ($p=0,05$) rozdíl v aplikaci surfactantu mezi oběma podsoubory pacientů s prokázanou časnou morbiditou (tab. č.11) pro naše výsledky za významný. Na podporu objektivity našich závěrů je nutné konstatovat, že všechny děti se podřídily srovnatelnému terapeutickému režimu především co se týká ventilační podpory na porodním sále a při pobytu na oddělení. Taktéž režim oxygenoterapie a monitorování oxygenace je pro obě podskupiny pacientů uvedené v citované tabulce (tab.č.11) na našem pracovišti srovnatelný.

Resch et al. (2009) upozorňuje na vztah mezi nálezem IL-6 glykoprotein polymorfii je spojeno s mentální retardací a nálezy periventriculární malacie. Hagberg et al. (2005) upozorňuje na vztah mezi zvýšenou hladinou IL-6 a IL-8 a výskytem mozkové obrny. Chiesa et al. (2003) na souvislost vyšší hladiny IL-6 a poškozením mozku. Jacobsson and Hagberg (2004) referují o vztahu vysoké hladiny IL-6 a mozkovou obrnou. Foster-Barber et al. (2001) též referuje o vztahu hladin interleukinu IL-6,8 a TNF alfa k nálezům encephalopathie. Využívá krevních archivovaných krevních vzorků z pupečnickové krve .

Kassal et al. (2005) upozorňuje na vztah mezi vyššími hladinami v pupečnickové krvi IL-6 a krvácením do mozku. Martin et al. (2001) referuje o vyšších hladinách IL-6 v mozkomíšním moku u dětí s poškozením CNS . Babnik et al. (2006) upozorňuje na výskyt proinflamatorních cytokínů v souvislosti s periventriculárním krvácením do mozku. Kaukola et al. (2006) vyzdvihuje skutečnost, že existuje vztah mezi vyššími hladinami IL-6 a těžším stupněm krvácení do CNS . Göpel et al. (2006) upozorňuje na vztah cytokínu IL-6 174 genotypu k sepsi a mozkovému poškození u dětí s nízkou porodní hmotností . Heep et al. (2003) zdůrazňuje význam vyšších hladin IL-6 a poškozením mozku u nejmenších dětí Doporučuje, ve shodě s doporučením v této práci, využívat v těchto situacích management pro-

tizánětlivé strategie. Martinez et al. (1998) upozorňuje na vztah vysokých hladin interelukínů v plodové vodě a krvácením do mozku.

Uvedené citace, i když jde o metodicky nejednotné práce, podporují i náš předpoklad o negativního vlivu zánětlivé reakce prokázané o pomocí vysokých hladin IL-6 pro nezralý mozek. V našem souboru se nám nepodařilo potvrdit statisticky významný vztah vyšších hladin IL-6 k poškození mozku, v podobě uvedené závažné kraniální morbidity. Vztah mezi postižením CNS (kraniální morbiditě) a vyššími hladinami IL-6 se v naší práci nejeví statisticky významný ($p=0,98$).

Vysvětlení je nejspíše ve velikosti našeho souboru, ale také ve skutečnosti, že jsme sledovali na rozdíl od většiny uvedených prací pouze vybranou kraniální morbiditu, tj. jen IVH III. a IV. stupně, cystické PVL a přítomnost PHH vyžadující drenáž. Tato morbidita byla vybrána především z toho důvodu, že je zde předpoklad nejtěsnějšího vztahu k částečně, nebo úplně invalidizujícímu neurosenzorickému postižení ve 2 letech a je také součástí celorepublikového hodnocení novorozenecké mortality a morbidity. Protože je nezpochybnitelné, že v etiopatogenezi kraniální morbidity se zánět významně uplatňuje, je jistě příčina této disproporce v rozdílné metodice použité v citovaných studiích a naší práci. Na druhé straně, pokud jsme zavzali do zhodnocení nepříznivých perinatálních výsledků (mortalita novorozenců se závažnou kraniální i pulmonální morbiditou a závažná kraniální či pulmonální morbidita u přežívajících) 9 zemřelých dětí u kterých jsme ve případech prokázali závažnou kraniální morbiditu ať již samostatně nebo v kombinaci, jeví se naše výsledky vztahu IL-6 k závažné kraniální a/nebo pulmonální morbiditě již statisticky významné ($p=0,001$).

Musíme však konstatovat, že vysoká hladina IL-6 v pupečnickové krvi ve vztahu k závažné časné má při relativně vysoké specifitě (0,82) má ve vztahu k námi sledované časné morbiditě nízkou senzitivitu (0,4). Na rozdíl od vysoké specifity a senzitivity ve vztahu k časné novorozenecké sepsi (Velemínský jr. et al 2008). Příčinu lze spatřovat v multifaktoriální etiologii námi vybraných druhů časné morbidity.

Bassler et al. (2009) uvádí, že hlavní součásti časné novorozenecké morbidity jsou bronchopulmonální dysplazie, kraniální morbidita a závažné stupně retinopatií. Podle citovaného autora také mají nejvyšší prediktivní hodnotu pro neurosenzorické postižení v dalším věku. Samozřejmě existují i další příčiny pozdní morbidity z perinatálních příčin, mezi kterými hlavní roli hrají jak časné, tak pozdní (nosokomiální) novorozenecké infekce.

Z tabulky č. 12 je patrné, že nejvyšší incidenci neurosenzorického postižení jsme zaznamenali u dětí s kombinovanou morbiditou. Nejnižší naopak u dětí s izolovanou pulmonální morbiditou. Tato fakta jsou ve shodě s literárními údaji (Schmidt et al. 2003). Opět pro metodickou nejednotnost těchto prací však výsledky nelze spolehlivě porovnávat.

Vezmeme-li v úvahu v této práci prokázaný vztah mezi perinatální zánětlivou reakcí a vybranou časnou morbiditou u zemřelých i přežívajících ($p = 0,001$) a pulmonální morbiditou ($p = 0,004$), je vysoce pravděpodobné, že příznivé ovlivnění zánětu může být efektivním nástrojem k redukci incidence neurosenzorického postižení v populaci novorozenců s porodní hmotností pod 1500g. Ve shodě s literaturou, je námi uváděné riziko neurosenzorické morbidity (tab. č.12) nejnižší u morbidity pulmonální (15%). Tento druh časné morbidity má však vedle nižšího rizika neurosenzorického postižení významnou pozitivní korelaci k zánětlivé reakci a také, jak uvádím, narůstající četnost (tab.č. 16).

Lze se tedy oprávněně domnívat, že příznivé ovlivnění zánětu se odrazí na snížení neurosenzorické morbidity prostřednictvím redukce pulmonální a s ní kombinované morbidity (v našem případě kombinace se závažnou kraniální morbiditou).

Vzhledem k malému počtu závažně neurosenzoricky postižených dětí ($n=15$) v našem souboru jsme neprovedli statistické zhodnocení významnosti vztahu vysoké hladiny IL-6 v puečnickové k těmto postižením a tak potvrdit, nebo zamítnou hypotézu č. 4. (tab.č. 13). Proto v tomto ohledu zatím nelze srovnávat naše výsledky s výše uvedenými literárními údaji (Haberg et al. 2005, Jacobsson et al.2004). Je nutné shromážďe-

ní většího souboru dat, což je předmětem našeho dalšího výzkumu. Námi zjištěný rozdíl v absolutních číslech (9 z 15 postižených dětí bylo ze skupiny s vysokým IL-6 v pupečnickové krvi) nelze přeceňovat i když by na první pohled svědčil pro shodu s výše uvedenými pracemi.

Jako doplnění této práce si na tomto místě dovolím prezentovat trendy vývoje pozdní morbidity na našem pracovišti 2001-2007 u 2 letých dětí . Najdeme v nich odpověď na otázku zda pozdní morbidita (neurosenzorické postižení) u přežívajících dětí pod 1500g porodní hmotnosti v našich podmínkách plynule klesá, a která ze závažných časných morbidit je na naopak na vzestupu.

Tabulka č. 14 Počet novorozenců porodní váhy pod 1500 gramů propuštěných do domácí péče Neonatologického oddělení RPC Č.Budějovice 2001-2006

	2001-2002	2003-2004	2005-2006	celkem
Počet propuštěných	115	120	131	366
Vyšetření ve dvou letech	100	107	124	331

Tabulka č. 15 Frekvence neurosenzorického postižení novorozenců porodní váhy pod 1500 gramů vyšetřených ve dvou letech věku (Č.Budějovice)

	2001-2002	2003-2004	2005-2006
Počet postižení	16	11	15
% postižení	16	10,3	12,1

Tabulka č. 16 Trend vývoje závažné plicní a kraniální morbidity u novorozenců porodní váhy pod 1500 gramů 2001 – 2006 Č.Budějovice

období	Plicní morbidita(BPD/CLD)		Kraniální morbidita(IVH III.-IV.,cPVL, PHH)		Kombinace plicní a kraniální morbidity	
	Počet dětí	%	Počet dětí	%	Počet dětí	%
2001-2002	12	10,4	9	7,8	8	6,9
2003-2004	13	10,8	8	6,7	7	5,8
2005-2006	20	15,3	8	6,1	6	4,6

Msall (2009) uvádí, že v posledních dvaceti letech se zvýšilo přežití novorozenců pod 28. týden nad 70% a dětí pod 32. týden gestačního věku přežívá více než 90%. Navzdory tomu, že klesá i DMO, incidence vývojového postižení v mentální oblasti, abnormity v oblasti chování, soustředění a v oblasti výukových obtíží je incidence stále vysoká. Zůstává skutečností, že zhruba 50% vyléčených dětí vyžaduje v předškolním a školním věku speciálně pedagogickou podporu pro sníženou výkonnost ve výše zmíněných oblastech.

V tabulce č. 14, 15 a 16 uvádím publikovaná data v rámci perinatálního auditu České neonatologické společnosti (Zoban et al.2007, Zoban et al.2009) z naší vývojové ambulance od dětí ročníků 2001-2006. Uvážíme-li, že prakticky všechny děti se závažným neurosenzorickým postižením s výjimkou jednoho pacienta mají některou z forem DMO, vidíme, že v krátkodobém horizontu let 2003-2006 se pokles neurosenzorického

postižení a tím i DMO zastavil. I to svědčí o nutnosti hledání dalších rezerv pro redukci pozdní morbidity.

Dále je z uvedených dat patrný, jak již bylo řečeno, zcela jasný trend k nepříznivému vývoji závažné plicní morbidity v uvedeném období. Naopak vidíme trvalý pokles v oblasti závažné kraniální morbidity a i z pohledu kombinované plicní i kraniální morbidity.

Je obecně známo, že na pracovištích naší úrovně došlo během uvedeného období k trvalému snižování invazivity ventilační podpory poskytované novorozencům nejnižších porodních hmotností při prakticky nezměněném standardu v indikacích surfaktantové terapie a v případě nutné ventilační podpory pozitivním přetlakem k neustálému zkracování této podpory. Tentýž trend zaznamenáváme ve snahách o omezení kyslíkové toxicity cestou zpřesnění dávkování kyslíku a zlepšení monitorování, jinými slovy k omezení oxidačního stresu pro velmi nezralé tkáně těchto novorozenců. Když uvážíme nejdůležitější etiologické faktory uplatňující se v rozvoji závažné plicní morbidity, lze uvedený trend vysvětlit mimo jiné, především zatím nedostatečnými možnostmi v prevenci a terapeutickém ovlivnění perinatálního zánětu ať už z infekčních nebo neinfekčních příčin. Částečně lze tento jev vysvětlit i relativním nárůstem počtu narozených novorozenců nejnižších porodních hmotností (pod 1000 gramů porodní hmotnosti) v uvedeném období. V roce 2001 byl v našem centru podíl novorozenců této porodní hmotnosti 0,46 všech živě narozených a v roce 2006 již 0,54 (Hanzl 2008).

Na základě uvedených dat a při zvážení vztahů mezi incidencí závažné časné morbidity a trvalého neurosenzorického postižení, dále pak při zvážení úlohy perinatálního zánětu v etiologii závažné plicní morbidity, kterou jsme statisticky významně prokázali vztahem vysokých hladin cytokinu IL-6 v pupečnickové krvi, spatřuji ovlivnění perinatálního zánětu jako velmi důležitý klíč především k redukci incidence trvalého neurosenzorického postižení novorozenců nejnižších porodních hmotností.

K tomu abychom pokročili na tomto poli, je především důležité, abychom včas identifikovali všechny novorozence s vysokým rizikem rozvoje především, závažné plicní morbidity.

Zejména z tohoto aspektu vidím včasný průkaz zánětlivé reakce, který je diskutován v této práci, jako zásadní. Na základě výsledků mé práce a uvedených literárních údajů jsem přesvědčen, že pokračující výzkum zaměřený touto cestou je přínosem pro klinickou praxi, a to nejen v oblasti rychlé diagnostiky časné neonatální sepsy.

6. ZÁVĚRY

1. Výsledky prokazují, že zvýšené hladiny prozánětlivého cytokínu IL-6 v pupečnickové krvi jsou statisticky významným prediktivním faktorem nepříznivých perinatálních výsledků (mortality a závažné časné morbidity) novorozenců u porodní hmotnosti pod 1 500 g.

Hypotéza č. 1 byla potvrzena

2. Zvýšené hladiny IL – 6 pupečnickové krve nemají statistický významný vztah k incidenci časné kraniální morbidity u těchto novorozenců.

Hypotéza č. 2 tedy nebyla potvrzena.

3. Zvýšené hladiny IL-6 v pupečnickové krvi mají statistický významný vztah k incidenci časné pulmonální morbidity u novorozenců našeho souboru.

Hypotéza č. 3 byla potvrzena

4. Prezentovaná data o neurosenzorické morbiditě dvouletých dětí porodní hmotnosti pod 1500g v našem souboru a jejím vztahu k časné pulmonální a kraniální morbiditě ovlivněné zánětlivou reakcí podporují závěr, že příznivé ovlivnění zánětlivé reakce je potenciálně efektivním nástrojem pro snížení incidence neurosenzorického postižení. Naše data však nejsou zatím statisticky zhodnocena pro malou četnost souboru dvouletých dětí s neurosenzorickým postižením

Z tohoto důvodu nelze hypotézu č. 4 ani potvrdit ani vyvrátit

Doporučení pro praxi

Výsledky této práce podporují důležitost včasné identifikace perinatálního zánětu novorozenců porodní váhy pod 1500 gramů. Z tohoto důvodu lze doporučit zavedení rutinního vyšetření prozánětlivého cytokinu IL-6 v pupečnickové krvi bezprostředně po porodu všech novorozenců do ukončeného 32. týdne gravidity, nebo porodní váhy pod 1500g. Význam tohoto opatření nelze spatřovat pouze ve včasné diagnostice novorozecké infekce, ale především z pohledu rychlého a relativně velice spolehlivého průkazu perinatálně probíhající zánětlivé reakce. Touto cestou jsme schopni vyčlenit z pohledu závažné časně i pozdní morbiditativní skupinu novorozenců s vysokým rizikem nepříznivých perinatálních výsledků. Na tuto skupinu mohou tak být včas cíleny potenciálně prospěšné terapeutické aktivity omezující rozvoj a riziko následků spojených se zánětlivou reakcí. V blízké budoucnosti lze předpokládat, že počet těchto terapeutických možností bude narůstat. Tento přístup má zcela jistě nezanedbatelný potenciál pro příznivé ovlivnění závažného neurosenzorického postižení novorozenců této kategorie.

7. SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ

- AALTONEN, R., HEIKKINEN, T., HAKALA, K. et al. Transfer of proinflammatory cytokines across term placenta. *Obstet. Gynecol.*, 2005, vol. 106, no. 4, p. 802-7.
- ABDEL-LATIF, M., BAJUK, B., OEY, J., et al. Mortality and morbidity among very premature infants admitted after hours in an Australian neonatal intensive care unit network. *Pediatrics*, 2006, vol. 117, no. 5, p. 1632-1639
- AN, H., NISHIMAKI, S., OHYAMA, M., et al. Interleukin-6, interleukin-8, and soluble tumor necrosis factor receptor-I in the cord blood as predictors of chronic lung disease in premature infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004, vol. 191, no. 5, p. 1649-54.
- ARUTZEN, K.J., KJOELLESDAL, A.M., HALGUNSET, J., et al. TNF, IL-1, IL-6, IL-8 and soluble TNF receptors in relation to chorioamnionitis and premature labor. *J. Perinat. Med.*, 1998, vol. 26, no. 1, p. 17-26.
- BABNIK J, STUCIN-GANTAR I, KORNHAUSER-CERAR L, SINKOVEC J, WRABER B, DERGANČ M Intrauterine inflammation and the onset of peri Babnik Intrauterine inflammation and the onset of peri-intraventricular hemorrhage in premature infants. *Biol Neonate*. 2006 90(2):113-21.
- BASSLER, D., STOLL, B., SCHMIDT, B., et al. Using a count of neonatal morbidity to predict poor outcome in ELBV infants: added role of neonatal infection. *Pediatrics*, 2009, vol. 123, no. 1, p. 313-318
- BA SSO, B., GIMANEZ, F., LALPEZ, C. IL-1 beta, IL-6 and IL-8 levels in gynecobstetric infections. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 2005, vol. 13, no. 4, p. 207-11.
- BAUD, O., EMILIE, D., PELLETIER, E. Amniotic fluid concentrations of

interleukin-1beta, interleukin-6, TNF alfa in chorioamnionitis before 32 weeks of gestation: histological associations and neonatal outcome. *Brit. J. Obstet. Gynecol.*, 1999, vol. 106, no. 1, p. 72-77.

BAUMANN, P., ROMERO, R. Intraamniale Infection, Zytokine und

Fruhgebrutlichkeit. *Wien. klin. Wschr.*, 1995, vol. 107, no. 20, p. 598-607.

intraventricular hemorrhage in premature infants. *Biol Neonate*. 90(2):113-21.

BALSCHER, U., CHEN, F.C., PITZEN, A., et al. IL-1 beta, IL-6, IL-8 and G-CSF

in the diagnosis of early-onset newborn infections. *J. Perinat. Med.*, 2000, vol. 28, no. 5, p. 383-8.

BECK, T., BAHLMANN, F., WEIKEL, W. Die Histologie der Chorioamnionitis: Bemerkungen zu mütterlichen und kindlichen Infektionsparametern. *Geburtsh. Perinatol.*, 1993, vol. 197, no. 3, p. 129-134.

BEN-ARI J, MAKHOUL IR, DORIO RJ, BUCKLEY S, WARBURTON D, WALKER SM (Cytokine response during hyperoxia: sequential production of pulmonary tumor necrosis factor and interleukin-6 in neonatal rats. *Isr Med Assoc J* 2000).. 2(5):365-9.

BISMARCK VON P, CLAASS A, SCHICKOR C, KRAUSE MF, ROSE-JOHN S Altered pulmonary interleukin-6 signaling in preterm infants developing bronchopulmonary dysplasia. *Exp Lung Res*. 2008 34(10):694-706.

BOKODI G, TRESZL A, KOVÁCS L, TULASSAY T, VÁSÁRHELYI B Dysplasia: a review. *Pediatr Pulmonol*. 2007). 42(10):952-61.

BUSCHER, U., CHEN, F.C. K., PITZEN, A., et al. IL-1B, IL-6, IL-8 and G-CSF in

the diagnosis of early-onset neonatal infections. *J. Perinat. Med.*, 2000, vol. 28, no.5, p. 383-388.

CAMPBELL, A.G.M. Ethical problems in neonatal care. In *Textbook of Neonatology*, 2nd ed. Edingburg: Churchill Livingstone, 1992

CLOCHEY, J. [online]. [cit. 2007-15-11]. Dostupné z: <http://www.traumaburn.com/SIRS.htm>.

COHEN, J. The immunopatogenesis of sepsis. *Nature*, 2002, vol. 420, no. 6917, p. 885.

DAMMANN, O., LEVITON, A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr. Res.*, 1997, vol. 42, no. 1, p. 1-8.

DE VRIES, L.S. Neurological assesment of the preterm infant. *Acta paediatrica*, 1996, vol. 85, no. 7, p. 765-771

DOELLNER, H., ARNTZEN, K.J., HAERIED, P.E., et al. Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. *J. Pediatr.*, 1998, vol. 132, no. 2, p. 295-299.

DORT, J. Care for High-risk population of originally very low birth weight children. *Eur. J. Public Health*, 1999, vol. 9, no. 4, p. 313.

DOSTATINI, R. Immunologischer Hintergrund zum Interleukin-6. *News and Views. Diagnostica Magazin*, 1996, no. 2.

EGRETEAU, L., PAUCHARD, J., SEMAMA D., et al. Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks gestation: incidence and risk factors. *Pediatrics*, 2001, vol. 108, no. 2, e26

FOSTER-BARBER A, DICKENS B, FERRIERO DM (Human perinatal asphyxia: correlation of neonatal cytokines with MRI and outcome. *Dev Neurosci* 2001. 23(3):213-8.

GITTO E, REITER RJ, SABATINO G, BUONOCORE G, ROMEO C, GITTO P, et al Correlation among cytokines, bronchopulmonary dysplasia and modality of ventilatio in

preterm newborns: improvement with melatonin treatment. *J Pineal Res.* 2005. **39**(3):287-93.

GOFFINET, F., KAYEM, G., MAILLARD, F., et al. Detection of interleukin 6 mRNA by RT-PCR in vaginal secretions: with preterm delivery and neonatal infection in women with preterm and intact membranes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2005, vol. 123, no. 2, p. 167-73.

GOLDMAN, A.S., SCHMALSTIEG, F.C. The pathogenesis of chorioamnionitis. *J. Pediatr.*, 2008, vol. 153, no. 1, p. 3-4.

GOMEZ, R., ROMERO, R., GHEZZI, F., et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, vol. 179, Issue Infections P, p. 194-202.

GONÇALVES, L.F., CHAIWORAPONGSA, T., ROMERO, R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.*, 2002, vol. 8, no. 1, p. 3-13.

GOTSCH F, ROMERO R, KUSANOVIC JP, MAZAKI-TOVI S, PINELES BL, EREZ O, et al The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2007 **50**(3):652-83.

GÖPEL W, HÄRTEL C, AHRENS P, KÖNIG I, KATTNER E, KUHL S, et al Interleukin-6-174-genotype, sepsis and cerebral injury in very low birth weight infants. *Genes Immun.* 2006 **7**(1):65-8.

GRÉGOIRE, M., LEFEBVRE, F., GLORIEUX, J. Health and developmental outcomes at 18 months in Gvery preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*, 1998, vol. 101, no. 5, p. 856-860

- GRETHER, J.K., NELSON, K. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *JAMA*, 1997, vol. 278, no. 3, p. 207-210.
- GROSS, S., ANBAR, R., METTELMAN, B. Follow-up at 15 years of preterm infants from a controlled trial of moderately early dexamethasone for the prevention of chronic lung disease. *Pediatrics*, 2005, vol. 115, no. 3, p. 681-687
- HACK, M., TAYLOR, G., DROTAR, D., et al. Poor predictive validity of the bayley scales of infant development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. *Pediatrics*, vol. 116., no. 2, 2005, pp. 333-341
- HAGBERG H, MALLARD C, JACOBSSON B Role of cytokines in preterm labour and brain injury. *BJOG*. 2005. 112 (Suppl 1):16-8.
- HANZL M., Quality of health care and neonatal mortality and morbidity in South bohemian region *Journal of Health Sciences Management and Public Health* 2008, Vol. 9 No 1 pp.105-110
- HANZL, M. Relationship between cytokine IL 6 levels and early-onset neonatal morbidity. *Neuroendocrinology Letters*, 2009, vol. 30 , No. 4. v tisku
- HEEP A, BEHRENDT D, NITSCH P, FIMMERS R, BARTMANN P, DEMBINSKI J Increased serum levels of interleukin 6 are associated with severe intraventricular haemorrhage in extremely premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003 88(6):F501-4.
- HIRANO, T. Interleukin-6 and its relation to inflammation and disease. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1992, vol. 62, 1 Pt 4, p. 60-65.
- HUTTOVÁ, M. Infekcie novorodencov - novšie poznatky o etiologii, epidemiologii diagnostike a terapii. (Doktorská dizertačná práca). Trnava, 2001, Trnavská

univerzita. Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce.

HUTTOVÁ, M., JURKOVIČOVÁ, J., HARTMANNOVÁ, I. Nové predstavy etiopatogenéze intraamniovej infekcie a syndróme fetálnej zápalovej odpovede.

Čes.-slov. Pediatr, 2000, roč. 55, č. 11, s. 745-748.

HUTTOVÁ, M., CHABADA, J., CHOVANCOVÁ, D., et al. Infekcie plodu

a novorodenca získané v perinatálnom období. Neonatolog. zvesti, 2000, roč. 4, č. 2.

CHANGLIAN ZHU et al. Erythropoetin an alternative or adjunct to hypothermia, Preventing and protecting brain and lung from injury IPOKRATES postgraduate seminar La Spezia 2009, materiály na <http://www.ipokrates.org/>

CHETTY A, CAO GJ, MANZO N, NIELSEN HC, WAXMAN A The role of IL-6 and IL-11 in hyperoxic injury in developing lung. Pediatr Pulmonol. 2008 43(3):297-304.

CHIESA C, PELLEGRINI G, PANERO A, DE LUCA T, ASSUMMA M, SIGNORE F, ET AL Umbilical cord interleukin-6 levels are elevated in term neonates with perinatal asphyxia. Eur J Clin Invest 2003.. 33(4):352-8.

CHIESA C, PELLEGRINI G, PANERO A, DE LUCA T, ASSUMMA M, SIGNORE F, ET AL Umbilical cord interleukin-6 levels are elevated in term neonates with perinatal asphyxia. Eur J Clin Invest 2003.. 33(4):352-8.

JACOBSSON B, HAGBERG G Antenatal risk factors for cerebral palsy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004 18(3):425-36.

JANOTA, J. Syndrom systémové zánětové odpovědi (SIRS) a syndrommultiorgánové dysfunkce (MODS) [online]. [2008-03-15]. Dostupné z: http://patf.fl1/cuni.cz/stumat/SIRS_Mods.pdf.

JOBE, A.H.,BANCALARI, E. Bronchopulmonary dysplasia Am.Rev.Resp.Crit.Care Med., 2001, 163, p. 1723-1729

KAARESEN, P., RONNESTAD, A., REIGSTAD, H., et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants, Pediatrics, 2005, vol. 115, no. 5, p. 1289-1298

KASSAL R, ANWAR M, KASHLAN F, SMULIAN J, HIATT M, HEGYI T Umbilical vein interleukin-6 levels in very low birth weight infants developing intraventricular hemorrhage. Brain Dev. 2005 27(7):483-7.

KAZZI SN, ROMERO R, MCLAUGHLIN K, AGER J, JANISSE J levels of IL-6 and IL-1beta in premature infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol. 2001 31(3):220-6.

KALLMAN, J., EKHOLM, L., ERIKSSON, M., et al. Contribution of interleukin-6 in distinguishing between mild respiratory disease and neonatal sepsis in the newborn infant. Acta Paediatr., 1999, vol. 88, no. 8, p.880-4.

KAUKOLA T, HERVA R, PERHOMAA M, PÄÄKKÖ E, KINGSMORE S, VAINIONPÄÄ L, et al Population cohort associating chorioamnionitis, cord inflammatory cytokines and neurologic outcome in very preterm, extremely low birth weight infants. Pediatr Res. 2006 59 (3):478-83.

KASHLAN, F., SMULIAN, J., SHEN-SCHWARZ, S., et al. Umbilical vein interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha plasma concentrations in the very preterm infant. Pediatr. Infect. Dis. J., 2000, vol. 19, no. 3, p. 238-43.

from a British population. *Placenta*, 1984, vol. 5, p. 395-402.

KOBALY, K., SCHLUCHTER, M., MIMICH, N., et al. Outcomes of ELBV(< 1kg) and extremely low gestational age (< 28 weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003. *Pediatrics*, 2008, vol. 121, no. 1, p. 73 – 81

KUČERA, M., MELICHAR, J. Periventrikulární leukomalacie-nové představy etiopatogeneze. *Neonatal. Listy*, 1998, roč. 4, s. 202-220.

KÜSTER, H., WEISS, M., WILLEITNER, A.E., et al. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet*, 1998, vol. 352, no. 9136, p. 1271-7.

LAVOIE, P., PHAM, CH., JANG, K. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics*, 2008, vol. 122, no. 3, p. 479-485

LEE, S.E., ROMERO, R., KIM, C.J., et al. Funisitis in term pregnancy is associated with micro amniotic cavity and intra-amniotic inflammation. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.*, 2006, vol. 19, no. 11, p. 693-7.

LENCKI, S.G., MACIULLA, M.B., EGLINTON, G.S. Maternal and umbilical cord serum interleukin levels in preterm clinical chorioamnionitis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 170, no. 5 Pt 1, p. 1345-51.

LEVITON, A., PANETH, N., REUSS, L. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birthweight infants. *Pediatr. Res.*, 1999, vol. 46, no. 5, p. 566-575.

LINDER, N., HASKIN, O., LEVIT, O., et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics*, 2000, vol. 111, no. 5, p. e590-e595

LONG, S.S. Chorioamnionitis: Tripartite pathophysiology related to inciting events, maternal and fetal host responses. *J. Pediatr.*, 2008, vol. 153, no. 1, p. A3.

LOPEZ, S.J.B., COTO, C.G.D., et. al. Neonatal sepsis of vertical transmission: an epidemiological study from the „Grupo de Hospitales Castrillo“. *J. Perinat. Med.*, 2000, vol. 28, no. 4, p. 309-15.

LOU, H., PRYDS, O., GREISEN, G. Pathogenesis of hypoxic-ischemic encephalopathy and germinal matrix haemorrhage. In ROBERTON, N.R.C. *Textbook of Neonatology*. 2nd ed. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1992.

LUU, T., MENT, L., SCHNEIDER, C., et al. Lasting effects of preterm birth and neonatal brain hemorrhage at 12 years of age. *Pediatrics*, 2009, vol. 123, no. 3, p. 1037-1044

MAGYAROVA, G., MADINOVÁ, A., PRISTIČOVÁ, E., BAUER F. Aktuálne problémy etiky v neonatológii. *Čes.-slov Pediatrie*, 2001, č. 56, Suppl.1, S 9-S 13

MARTIN, H., OLANDER, B., NORMAN, M. Reactive Hyperemia and Interleukin 6, Interleukin 8, and Tumor Necrosis Factor- α in the Diagnosis of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Pediatrics*, 2001, vol. 108, no. 4, e61.

MARTINEZ E, FIGUEROA R, GARRY D, VISINTAINER P, PATEL K, VERMA U, et al Elevated Amniotic Fluid Interleukin-6 as a Predictor of Neonatal Periventricular Leukomalacia and Intraventricular Hemorrhage. *J Matern Fetal Investig* 1998 8(3):101-107.

McCARTHY, M. Amniotic fluid infection and cerebral palsy. JAMA, 1997, vol. 278, no. 3, p. 247-249.

McCORMICK, M., BROOKS-GUNN, J., BUKA, S., et al. Early intervention in low birth weight premature infants: Results at 18 years of age for the infant health and development program. Pediatrics, 2006, vol. 117, no. 3, p. 771-780

McGRATH, M., SULLIVAN, M., LESTER, B., et al. Longitudinal neurologic follow-up in neonatal intensive care unit survivors with various neonatal morbidities. Pediatrics, 2000, vol. 106, no. 6, pp.1397-1405

McKNIGHT, A.A., KEYES, W.G., HUDAK, M.L., et al. Oxygen free radicals and the cerebral arteriolar response to group B streptococci. Pediatr. Res., 1992, vol. 31, no. 6, p. 640-644.

MSALL, M. Optimising early development understanding trajectories of resiliency after extreme prematurity. Pediatrics, 2009, vol. 124, no. 1, p. 387-390

MELIS, G.B., ORRÚ, M., URAS, R., et al. Chorioamnionitis. J. Chemother., 2007, vol. 19, no. 2, p.17-9.

MENON, R., FORTUNATO, S.J. Fetal membrane inflammatory cytokines: a switching mechanism between the preterm premature rupture of the membranes and preterm labor pathways. J. Perinatal. Med., 2004, vol. 32, no. 5, p. 391-9.

MESSER, I., EYER, D., DONATO, L., et al. Evaluation of interleukin 6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. J. Pediatr., 1996, vol. 129, p. 574-580.

MITTENDORF R, COVERT R, MONTAG AG, ELMASRI W, MURASKAS J, LEE KS, ET AL Special relationships between fetal inflammatory response syndrome and bronchopulmonary dysplasia in neonates. J Perinat Med. 2005 33(5):428-34.

MORLEY C. Early CPAP or PEEP for preterm infants, Preventing and protecting brain and lung from injury IPOKRATES postgraduate seminar La Spezia 2009, materiály na <http://www.ipokrates.org/>

NACCASHA, N., HINSON, R., MONTAG, A., et al. Association between funisitis and elevated interleukin-6 in cord. Obstet. Gynecol., 2001, vol. 97, no. 2, p. 220-4.

OPPENTEIM, J., RUSUTTI, F.W., FALTÝNEK, C. Cytokiny. In STITES, O., TERR, A. Základní a klinická imunologie. Praha : Victoria Publising, 1991.

PANERO, A., PACIFICO, L., ROSSI, N., et al. Interleukin 6 in neonates with early and late onset infection. Pediatr. Infect Dis. J., 1997, vol. 16, no. 4, p. 370-5.

PAPILE, L.A., BURSTEIN, J., BURSTEIN, J., KOFFER, H. Incidence and evolution of supependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birthweights less than 1500 grams. J. Pediatr., 1978, 92, p. 529-534

PERENYI, A., JOHANN-LIANG, R., STAVOLA, J.J. Assessment of cord blood IL-6 levels as an indicator of neonatal infection. Am. J. Perinatol., 1999, vol. 16, no. 10, p. 525-30.

PLAVKA et. al. Neonatální mortalita a morbidita od roku 2001 Česká neonatologická společnost JEP 2009 , dostupné z: <http://vfn.lf1.cuni.cz/gp/neonat/menu.html> citace :11.7.2009

RESCH B, RADINGER A, MANNHALTER C, BINDER A, HAAS J, MÜLLER WD
Interleukin-6 G(-174)C polymorphism is associated with mental retardation in cystic
periventricular leucomalacia of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2009Ed.
Jan 15

RIJKEN, M., STOELHORST, G., MARTENS, S., et al. Mortality and neurologic, men-
tal, and psychomotor development at 2 years in infants born less than 27 weeks gestati-
on: the leiden follow-up project on prematurity. *Pediatrics*, 2003, vol. 112, no. 2, p. 351-
358

ROGERS, B.B, ALEXANDER, J.M., HEAD, J., et al. Umbilical vein interleukin-6
levels correlate with the severity of inflammation and gestational age. *Hum. Pathol.*,
2002, vol. 33, no. 3, p. 335-40.

ROMERO, R. et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG*, 2006, vol.113, Suppl.
3, p. 17-42.

ROMERO, R., AVILA, C., SANTHANAM, U., et al. Amniotic fluid interleukin 6
in preterm labor. Association with infection. *J. Clin. Invest.*, 1990, vol. 85, no. 5, p.
1395-400.

ROMERO, R., ESPINOZA, J., GONÇALVES, L.F., et al. Inflammation in preterm
and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2006, vol. 11, no. 5, p.
317-26.

ROMERO, R., SEPULVEDA, W., KENNEY, J.S., et al. Interleukin 6 determination
in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. *Ciba. Found. Symp.*,
1992, vol. 167, p. 205-220.

ROZTOČIL, A., NOVOTNÁ, M., MATUSKOVÁ, D., et al. Aktivní přístup při odtoku plodové vody před 32. týdnem gravidity a dosažené perinatální výsledky. Ces. Gynek., 1996, roč. 61, č. 3, s. 157-61.

SAITO, S., KASAHARA, T., KATO, Y., et al. Elevation of amniotic fluid interleukin 6 (IL-6), IL-8 and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in term and preterm parturition. Cytokine, 1993, vol. 5, no. 1, p. 81-8.

SAJI, F., SAMEJIMA, Y., KAMIURA, S., et al. Cytokine production in chorioamnionitis. J. Reprod. Immunol., 2000, vol. 47, no. 2, p. 185-196.

SCHMIDT, B., ASZTASLOS, E., ROBERTS, R., et al. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of ELBV infants at 18 month. JAMA, 2003, vol. 289, no. 9, p. 1124-1129

SCHRAMA AJ, BERNARD A, POORTHUIS BJ, ZWINDERMAN AH, BERGER HM, WALTHER FJ Cord blood Clara cell protein CC16 predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. Eur J Pediatr. 2008 167(11):1305-12.

SCHWARZ, S., CAMPBELL, W.A. Maternal chorioamnionitis and umbilical vein interleukin-6 levels for identifying early neonatal sepsis. J. Matern. Fetal. Med., 1999, vol. 8, no. 3, p. 88-94.

SILVEIRA, R.C., PROCIANOY, R.S. Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta for early diagnosis of neonatal sepsis. Acta Paediatr., 1999, vol. 88, no. 6, p. 647-50.

SIMBRUNER G., Causes, pathomechanism of lung injury Preventing and protecting brain and lung from injury IPOKRATES postgraduate seminar La Spezia 2009, materiály na <http://www.ipokrates.org/>

SINGH, B., MERCHANT, P., WALKER, C.R. et al. Interleukin-6 expression in cord blood of patients with clinical chorioamnionitis. *Pediatr. Res.*, 1996, vol. 39, no. 6, p. 976-9.

SMULIAN, J.C., BHANDARI, V., CAMPBELL, W.A. et al. Value of Umbilical Artery and Vein Levels of Interleukin-6 and Soluble Intracellular Adhesion Molecule-1 as Predictors of Neonatal Hematologic Indices and Suspected Early Sepsis. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine*, 1997, no. 6, no. 5, p. 254-259.

ŠEFC, L. Cytokiny [online]. 2003. [cit. 2008-05-14]. Dostupné z: <http://patf.lf1.cuni.cz/stumat/cytokiny.pdf>

TANTALEÁN, J.A., LEÓN, R.J., SANTOS, A.A., et al. Multiple organ dysfunction syndrome in children. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2003, vol. 4, no. 2, p. 181-5.

TASCI, Y., DILBAZ, B., UZMEZ ONAL, B., et al. The value of cord blood interleukin-6 levels for prediction chorioamnionitis, funisitis and neonatal infection premature rupture of membranes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2006, vol. 128, no. 1-2, p. 34-9.

TOCCE SS AT ALL. Clinical and radiological scoring system for assessing BPD *Arch dis.child* s138 1984

UNZEITIG, V., JANKŮ, P., BUČEK, P. Intraamniální infekce a Preterm Labor. In *Recent Advances on the Pathophysiology of Pregnancy*. Tokyo: Simul

International, 1997. p. 305-308. ISBN 4-88329-002-6.

VA N BEL, Postnatal neuroprotection by drugs, Preventing and protecting brain and lung from injury IPOKRATES postgraduate seminar La Spezia 2009, materiály na <http://www.ipokrates.org/>

VELEMÍNSKÝ, M. Sepsis novorozence. In Lékařské repetitorium. Praha: Galén, 2003. s. 245-246.

VELEMÍNSKÝ, M. Syndrom infikovaného amnia z hlediska neonatologa. In Diagnostika a terapie v neonatologii. Bratislava : Behringer-Ingelheim, 1999. s. 61.

VELEMÍNSKÝ, M., HANZL, M. Neonatologický edukační program modul IV. Infekce plodu a novorozence. Česká neonatologická společnost, Česká pediatriká společnost, Slovenská pediatriká společnost. Salt Lake City : Trasccher Reascher Found, 1996. s. 70-126.

VELEMINSKY M, HRUBESOVA M, HANZL M . The Importance of Antibiotic Prophylaxis in GBS-positive Parturient Women. Medical Science Monitor., 2009, vol. 15, no. 5. V tisku.

VELEMÍNSKÝ M, NOLL, P., HANZL, M., et al. Necrotizing enterocolitis in children with low birth-weight induced with mucormycose strains. Neuroendocrinology Letters, 2008, vol. 29, no. 1, p. 1021-1025.

VELEMINSKY M JR, STRANSKY P, VELEMINSKY M SR, TOSNER J Relationship of IL-6, IL-8, TNF and sICAM-1 levels to PROM, pPROM, and the risk of early-onset neonatal sepsis. Neuro Endocrinol Lett. 2008b. 29(3):303-11.

VELEMÍNSKÝ, M., SAK, P., HANZL, M., TOSNER, J. Cytokines in Cord Blood and Early Detection of Risk of Early-onset Neonatal Sepsis. *Acta Paediatrica*. 2008 d 97(S458): 30-31.

VELEMÍNSKÝ, M. jr., STRÁNSKÝ, P., VELEMÍNSKÝ, M. et al. Relationship of IL-6, IL-8, TNF and sICAM-1 levels to PROM, pPROM, and the risk of early-onset neonatal sepsis. *Neuro Endocrinol Lett.*, 2008f vol. 29, no. 3, p. 303-11.

VELEMÍNSKÝ, M., ŠVIHOVEC, P.jr., VELEMÍNSKÝ, M. jr. a kol. *Infekce plodu a novorozence*. Praha : Triton, 2005. 414 s.

VELEMÍNSKÝ, M., VELEMÍNSKÝ, M. jr., SAK, P., HANZL, M. Terminology of Infections of Foetus and newborn. *Journal of Health Sciences Management and Public Health*, 2005, vol. 6, no. 1, p. 46-64.

WATTENBERG K.L.,DEMERS L.M.,SCOTT S.M.,MURPHY S. Chorioamniitis and Early Lung Inflammation in Infants whom Bronchopulmonary dysplasia develop. *Pediatrics*, 1996, 97, p. 210-215

WEIMANN, E., RUTKOWSKI, S., REISBACH, G. G-CSF, GM-CSF and IL-6 levels in cord blood: diminished increase and IL-6 in preterm with perinatal infection compared to term newborn. *J. Perinat. Med.*, 1998, vol. 26, no. 3, p. 211-8.

WILSON-COSTELLO, D., WALSH, M., LANGER, J., et al. Impact of postnatal corticosteroid use on neurodevelopment at 18 to 22 months adjusted age: effects of dose, timing, and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 2009, vol. 123, no. 3, p. e430-e437

YOON, B.H, ROMERO, R., PARK, J.S. et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid

neonatal sepsis. Am. J. Obstet. Gynecol., 2000, vol.183, no. 5, p.1124-9.

YOON, B.H., ROMERO, R., YANG, S.H., et al. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. Am. J. Obstet. Gynecol., 1996, vol. 174, no. 5, p. 1433-1440.

YOUNGSTORM, E., CARTAR, L., SCHLUCHTER, M., et al. Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years. Pediatrics, 2004, vol. 114, no. 4, p. 932-940

ZÁVADA, J. Syndrom multiorgánové dysfunkce. 1. vyd. Praha : Grada, 2003. 256 s. ISBN 80-7169-781-8.

ZEITLIN, J., DRAPER, E., KOLLÉE, L., et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. Pediatrics, 2008, vol. 121, no. 4, p. e936-e944

ZOBAN P. a kol. Pozdní morbidita dětí s velmi nízkou porodní váhou porozených v letech 1997-2004 v ČR , Neonatologické listy, 2007, č. 2, s.11-14. ISSN 1211-1600

ZOBAN et al. Pozdní morbidita novorozenců porodní váhy pod 1500g ročníků 1997-2006 Česká neonatologická společnost JEP 2009 dostupné z : <http://www.neonatologie.cz/> cit 25.6.2009 .

8. KLÍČOVÁ SLOVA

Interleukin-6, novorozenec, velmi nízká porodní váha, extrémně nízká porodní váha, morbidita, neurosenzorické postižení

KLÍČOVÁ SLOVA V AJ

Interleukin-6, newborn infant, very low birth weight, extremely low birth weight, morbidity, neurosensoric ipairement

9. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

BPD – bronchopulmonální dysplazie

CLD – chronické plicní onemocnění

DMO – dětská mozková obrna

EAMP – evropská asociace perinatální medicíny

FIRS – syndrom fetální zánětlivé odpovědi

IL-1,6,8,11... - interleukiny

IVH III.-IV. – komorové krvácení III. a IV. stupně

MODS – syndrom multiorgánové dysfunkce

MOFS – syndrom multiorgánového selhání

MV – mechanická ventilace

PHH – posthemoragický hydrocefalus

PVL – periventrikulární leukomalácie

CPVL – cystiční periventrikulární leukomalácie

ROP – retinopatie nedonošených

SICAM-1 – solubilní intercelulární adhezivní molekula

SIRS – syndrom systémové zánětlivé odpovědi

TNF-2 – tumory nekrotizující faktor