

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Denisa Kopecká

Syndrom aspirace mekonia

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Soňa Šuláková

Olomouc 2020

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

V Olomouci dne

.....

podpis

Děkuji vedoucí mé práce, paní doktorce Soně Šulákové, především za ochotu, trpělivost, odborné vedení a cenné rady, které mi během zpracování bakalářské práce poskytovala.

Anotace

Typ závěrečné práce: Bakalářská

Téma práce: Syndrom aspirace mekonie

Název práce: Syndrom aspirace mekonie

Název práce v AJ: Meconium aspiration syndrome

Datum zadání: 2019-11-30

Datum odevzdání: 2020-06-09

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

Autor práce: Kopecká Denisa

Vedoucí práce: MUDr. Soňa Šuláková

Oponent práce:

Abstrakt v ČJ: Přehledová bakalářská práce předkládá publikované poznatky o syndromu aspirace mekonie, který je vážnou komplikací u novorozenců vzniklou během porodu. Práce předkládá komplexní informace o rizikových faktorech, které podmiňují jak zkalení plodové vody mekoniem, tak následný rozvoj syndromu. Dále se zabývá komplikacemi, které jsou příčinou vysoké morbidity a mortality novorozenců s tímto syndromem. Shrnuje nejnovější poznatky o možnostech léčby a zaměřuje se na možné formy prevence. Bakalářská práce také obsahuje základní informace o péči o novorozence se zkalenou plodovou vodou bezprostředně po porodu. Zdroje informací použité pro tuto práci byly dohledány v databázích ProQuest, EBSCO, ScienDirect a Google Scholar.

Abstrakt v AJ: This summary bachelor thesis presents published knowledge about meconium aspiration syndrome, which is serious complication in newborns in childbirth. The thesis presents complex information about dangerous factors that cause both, the meconium stained amniotic fluid and the subsequent development of the syndrome. It also deals with complication causing high morbidity and mortality of newborns with this syndrome. This thesis summarizes the latest knowledge about treatment methods and focuses on possible forms of prevention. The bachelor thesis also contains basic information about care of the newborn with meconium stained amniotic fluid immediately after childbirth. The sources of information used for this work were found in databases ProQuest, EBSCO, ScienDirect and Google Scholar.

Klíčová slova v ČJ: syndrom aspirace mekonia, mekoniem zkalená plodová voda, novorozenec, mekonium, rizikové faktory, komplikace, léčba, prevence, respirační tíseň, hypoxie

Klíčová slova v AJ: meconium aspiration syndrome, meconium stained amniotic fluid, newborn, meconium, risk factors, complications, therapy, prevention, respiratory distress, hypoxia

Rozsah: 52 stran

Obsah

Úvod	8
1 Popis řešeršní činnosti	10
2 Definice základních pojmů	11
2.1 Mekonium	11
2.2 Mekoniem zkalená plodová voda	11
2.3 Syndrom aspirace mekonía	12
3 Rizikové faktory	15
3.1 Rizikové faktory ze strany matky	15
3.2 Rizikové faktory ze strany plodu	20
3.3 Rizikové faktory spojené s porodem	23
4 Komplikace	25
4.1 Akutní obstrukce dýchacích cest	25
4.2 Inaktivace a dysfunkce surfaktantu	26
4.3 Perzistentní plicní hypertenze	27
4.4 Zánětlivé procesy	28
4.5 Další komplikace	29
5 Terapie a prevence	31
5.1 Podpůrná léčba	31
5.1.1 Obecné zásady	31
5.1.2 Podpora dýchání	31
5.1.3 Vysokofrekvenční ventilace	32
5.1.4 Inhalace oxidu dusnatého	33
5.1.5 Extrakorporální membránová oxygenace	33
5.1.6 Léčba surfaktantem	34
5.1.7 Antibiotika	35
5.1.8 Steroidy	35

5.1.9	Terapeutická hypotermie	36
5.2	Prevence	36
5.2.1	Amnioinfuze	36
5.2.2	Kontinuální monitoring	37
5.2.3	Odsávání dýchacích cest.....	37
5.3	Péče o novorozence s MSAF bezprostředně po porodu	38
	Shrnutí teoretických východisek, jejich význam a limitace dohledaných poznatků	40
	Závěr.....	41
	Referenční seznam.....	43
	Seznam zkratek.....	52

Úvod

Syndrom aspirace mekonia můžeme definovat jako komplexní respirační onemocnění novorozence vyvolávající dechovou tíseň, jehož příčinou je proniknutí částic mekonia do dolních cest dýchacích. K průniku mekonia do dýchacích cest může dojít jak před porodem, tak časně po porodu během prvních nádechů novorozence a respirační tíseň může nastat i několik hodin po porodu. Uvolnění mekonia do plodové vody a jeho následná aspirace se týká především novorozenců narozených v termínu a po termínu porodu (Straňák, Janota, 2015, str. 486, 487). I přes velké pokroky v diagnostických a terapeutických metodách v posledních desetiletích představuje syndrom aspirace mekonia významné obavy pro porodníky i neonatology. I proto je neustále diskutován ideální porodnický přístup a optimální péče o novorozence s tímto onemocněním (Goel, Nangia, 2017, str. 19).

K aspiraci mekonia a následnému rozvoji syndromu dochází u novorozenců narozených se zkalenou plodovou vodou. Zkalení plodové vody mekoniem není v celosvětovém měřítku ojedinělým stavem. Komplikuje přibližně 10–15 % porodů a k rozvoji syndromu dochází asi v 5 % případů. I přes nejnovější a nejmodernější způsoby intenzivní péče a léčby se úmrtnost pohybuje mezi 3–5 % a syndrom aspirace mekonia je proto významnou příčinou mortality novorozenců, obzvláště v rozvojových zemích, kde nejsou standardem všeskeré možnosti a nejnovější způsoby léčby (Paudel et al., 2020, str. 1).

Jsou známy některé rizikové faktory, jak ze strany matky, tak ze strany plodu, které podmiňují předčasné uvolnění mekonia do plodové vody. Určení rizikových faktorů může být užitečné při výběru novorozenců, kteří vyžadují důslednou observaci a intenzivní péči ihned po narození. I přes rozsáhlé výzkumy není patofyziologie syndromu aspirace mekonia stále objasněna a neexistuje žádná definitivně prokázaná terapie. Jde především o podpůrnou léčbu a preventivní opatření, kdy hlavním cílem je snížení výskytu a závažnosti syndromu aspirace mekonia a přidružených komplikací (Goel, Nangia, 2017, str. 19-22).

V souvislosti s těmito poznatky je možné si položit otázku: Jaké jsou nejnovější informace o rizikových faktorech, komplikacích a terapii syndromu aspirace mekonia? Cílem bakalářské práce je sumarizovat a předložit aktuální dohledané publikované poznatky týkající se problematiky syndromu aspirace mekonia. Hlavní cíl bakalářské práce je specifikován v těchto dílčích cílech:

Cíl 1: Sumarizovat aktuální poznatky o rizikových faktorech vedoucích k syndromu aspirace mekonia.

Cíl 2: Sumarizovat aktuální poznatky o komplikacích spojených se syndromem aspirace mekonia.

Cíl 3: Sumarizovat aktuální poznatky o terapii a prevenci syndromu aspirace mekonia.

Vstupní literatura:

DORT, Jiří, Eva DORTOVÁ a Petr JEHLIČKA, 2018. Neonatologie. 3. vydání. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum. ISBN 978-80-246-3936-9.

FENDRYCHOVÁ, Jaroslava a Ivo BOREK, 2012. Intenzivní péče o novorozence. Vyd. 2., přeprac. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů. ISBN 978-80-7013-547-1.

HÁJEK, Zdeněk, Evžen ČECH, Karel MARŠÁL, et al., 2014. Porodnictví: pro studenty všeobecného lékařství a porodní asistence. 3., zcela přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4529-9.

MUNTAU, Ania, 2014. Pediatrie. 2. české vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4588-6.

STRAŇÁK, Zbyněk a Jan JANOTA, 2015. Neonatologie. 2., přepracované a rozšířené vydání. Praha: Mladá fronta. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3861-4.

1 Popis rešeršní činnosti

VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA

Klíčová slova v ČJ: syndrom aspirace mekonia, mekoniem zkalená plodová voda, novorozenec, mekonium, rizikové faktory, komplikace, léčba, prevence, respirační tíseň, hypoxie

Klíčová slova v AJ: meconium aspiration syndrome, meconium stained amniotic fluid, newborn, meconium, risk factors, complications, therapy, prevention, respiratory distress, hypoxia

Jazyk: čeština, angličtina

Období: 2014-2020

DATABÁZE

ProQuest, EBSCO, ScienDirect a Google Scholar

Celkem nalezeno 119 článků

VYŘAZUJÍCÍ KRITÉRIA

- duplicitní články
- články netýkající se cílů práce
- články nesplňující kritéria
- kvalifikační práce

SUMARIZACE VYUŽITÝCH DATABÁZÍ A DOHLEDANÝCH DOKUMENTŮ

ProQuest – 16 článků

EBSCO – 10 článků

ScienDirect – 7 článků

Google Scholar – 5 článků

Pro tvorbu teoretických východisek bylo použito 38 odborných článků, 3 doporučené postupy a 3 knižní publikace.

2 Definice základních pojmů

2.1 Mekonium

Mekonium je relativně vodnatá, ale konzistencí obvykle hustá a lepkavá hmota. Má tmavě zelenou až černou barvu a skládá se ze zbytků odumřelých buněk, trávicích šťáv, žluči a žlučových kyselin, pankreatické šťávy, hlenu, krve, lanuga a mázku. V gastrointestinálním traktu plodu se mekonium objevuje nejdříve od 14. – 16. týdne gestace. Po porodu by mělo dojít k odchodu smolky do 24 hodin (Huang, Winokur, 2019, str. 7). Typická tmavá zelenočerná barva je způsobena degradačními produkty bilirubinu. Fyziologicky je střevní obsah plodu sterilní a k jeho vyprazdňování v děloze nedochází. (Hájek et al., 2014, str. 31, 217).

Jako mekonium (v českém jazyce nazýváno také jako smolka) je označována první stolice novorozence obsahující velké množství látek včetně triglyceridů, cholesterolu, volných mastných kyselin, vlákniny či bílkovin. Obsahuje také prozánětlivé cytokiny zvané interleukiny (IL-6, IL-8 a IL 1 β) a TNF (tumor necrosis factor). Pokud dojde k aspiraci mekonia, tyto látky mají potenciál inaktivovat plicní surfaktant a způsobit zánět (Kopincová et al., 2014, str. 629).

V rámci studie z Pákistánu, která zkoumala mateřské faktory a výsledky neonatální péče u gravidit komplikovaných zkalenou plodovou vodou, bylo mekonium rozděleno do dvou skupin. První typ, husté mekonium, je tmavě zelené mekonium s pevnými částicemi. Druhý typ, řídké mekonium, znamená mírně zelené zbarvení plodové vody. Toto rozdělení na husté a řídké mekonium bylo důležité z hlediska jakýchkoli významných rozdílů mezi oběma skupinami ve spojení s komplikacemi novorozenců po porodu se zkalenou plodovou vodou (Mohammad et al., 2018, str. 1393).

2.2 Mekoniem zkalená plodová voda

Pokud je plod ohrožen nedostatkem kyslíku, reaguje zvýšenou peristaltikou střev a následným uvolněním análního svěrače. Tímto způsobem dojde k uvolnění mekonia do plodové vody a takový stav označujeme jako zkalenou plodovou vodu mekoniem (zkratka MSAF z anglického Meconium Stained Amniotic Fluid), která je alarmujícím znakem ohrožení plodu (Mohammad et al., 2018, str. 1392, 1393).

Podle studie z roku 2017 v Indii se mekoniem zkalená plodová voda vyskytuje u 10-15 % případů ze všech porodů. Novorozenci s MSAF mají stokrát větší pravděpodobnost výskytu dechové tísně než novorozenci, u kterých je plodová voda při porodu čirá (Pandita et al., 2018, str. 162).

Uvolnění mekonia do plodové vody před 34. týdnem těhotenství není běžné. Po tomto týdnu se incidence postupně zvyšuje (Mohammad et al., 2018, str. 1393). MSAF se ale může objevit u novorozenců v jakémkoli gestačním věku. Přítomnost mekonia a aktivní střevní peristaltika byla zaznamenána již v 8. týdnu gestačního věku plodu (Chettri et al., 2016, str. 1126). Nejčastěji však ke zkalení plodové vody dochází u dětí narozených v termínu, a hlavně po termínu porodu (Huang, Winokur, 2019, str. 6).

Pokud se novorozenec narodí se zkalenou plodovou vodou, ale je vitální a jeho dýchací funkce a svalový tonus jsou normální, může být matce a dítěti bez problému umožněn tzv. bonding, tedy kontakt kůže na kůži. Menší množství mekonia přítomného v ústech nebo nosu dítěte lze odstranit pomocí odsávacího balonku. V případě, že novorozenec není vitální, musí být co nejdříve zahájena resuscitace na vyhřívaném lůžku. Aby byl novorozenec označen jako nevitální, musí splňovat dle Neonatal Resuscitation Program (NRP) jedno z následujících kritérií: snížený svalový tonus, dechová tíseň nebo srdeční frekvence nižší než 100 tepů za minutu. Americká kardiologická asociace aktualizovala svá doporučení pro management v péči o novorozence s MSAF. V novém doporučení se uvádí, že neexistují dostatečné důkazy, které by podporovaly potřebu provádět rutinní endotracheální intubaci u vitálních novorozenců s přítomností mekonia v plodové vodě (Huang, Winokur, 2019, str. 6, 7, 8). Ve studiích se také neprokázala účinnost bezprostředního odsátí dýchacích cest dítěte ještě na hrázi před porodem ramének. Proto se od tohoto opatření ustupuje, i když bylo dříve hojně doporučováno (Straňák, Janota, 2015, str. 488).

Z predisponujících faktorů předčasného uvolnění mekonia se uvádí například abusus drog matky, preeklampsie, oligohydramnion, mateřská gestační hypertenze nebo placentární insuficience. Zjištění těchto rizikových faktorů může pomoci předvídat potřebu novorozenecké resuscitace ihned po porodu, která případně dokáže zlepšit výsledek perinatální péče a snížit perinatální morbiditu a mortalitu spojenou s MSAF. I přes to je riziko perinatální úmrtnosti i u žen s velmi nízkým rizikem výskytu porodních komplikací (Mohammad et al., 2018, str. 1393).

2.3 Syndrom aspirace mekonia

Jako syndrom aspirace mekonia (zkratka MAS z anglického Meconium Aspiration Syndrome) se označuje stav dechové tísně plodu, která se rozvíjí krátce po narození a je potvrzena rentgenovým důkazem aspirační pneumonie a zkalenou plodovou vodou. Celková frekvence MSAF se pohybuje v rozmezí 5-25 %, avšak k rozvoji syndromu dochází přibližně

v 5 % u novorozenců narozených se zkalenou plodovou vodou. Syndrom aspirace mekonie je popisován jako jedna z nejčastějších příčin dechové tísně plodu (Firdoz et al., 2019, str. 1201). MAS je velmi závažnou až život ohrožující komplikací. Dokazuje to fakt, že až jedna třetina dětí narozených s MAS vyžaduje umělou plicní ventilaci a incidence úmrtnosti je 4 až 8 %, což představuje více než 2 % všech perinatálních úmrtí (Anand et al., 2018, str. 137).

Klinickými příznaky syndromu jsou zvýšená námaha při dýchání (dušnost), tachypnoe, patologické zvukové fenomény při dýchání (grunting a chrůpky) a cyanóza (Huang, Winokur, 2019, str. 7). Kůže novorozence a jeho pupečník jsou zbarveny mekoniem. Bývají přítomny známky hypoxie plodu, mezi které patří deprese dýchání, snížený svalový tonus, bradykardie a areflexie. Hrudník novorozence může být v inspiračním postavení (Straňák, Janota, 2015, str. 486).

MAS je diagnostikován na základě přítomného trias – zkalená plodová voda, dechová tíseň plodu a typické radiologické známky (Chettri et al., 2016, str. 1125). Pro diagnostiku je důležité vyloučit jakoukoliv jinou příčinu respiračních obtíží u dítěte s MSAF a dechovou tísní. Při provedení rentgenu hrudníku jsou viditelné skvrnitě difuzní infiltráty a nadměrné rozpětí plic. Rentgenové nálezy ale nemusí vždy odpovídat klinickému obrazu (Huang, Winokur, 2019, str. 7).

Závažnost tohoto syndromu se může pohybovat od mírné respirační tísně až po život ohrožující respirační selhání. U novorozenců s MAS je také větší riziko dalších komplikací jako jsou záchvaty, neurologické dysfunkce, sepse organismu a s tím spojený delší pobyt na jednotce intenzivní a resuscitační péče pro novorozence (NICU). Přestože mnoho komplikací z aspirace mekonie mohou nastat až poté, co novorozenec opustí nemocnici, základní mechanismy vedoucí k těmto problémům začínají již při narození. Minimalizace těchto komplikací má dopad na průběh léčby, a hlavně na dlouhodobé zdraví dítěte (Huang, Winokur, 2019, str. 7).

Syndrom aspirace mekonie lze definovat jako přítomnost minimálně dvou z následujících kritérií:

- Respirační potíže krátce po porodu (do 1 hodiny od narození).
- Potvrzení aspirační pneumonie (radiologické důkazy – atelektáza a/nebo hyperinflace).
- Zbarvení plodové vody, pupeční šňůry, nehtů nebo kůže od mekonie (Bandyopadhyay et al., 2017, str. 319).

Aspirace mekonie je kombinací několika procesů. Fetální ischemie nebo hypoxie způsobí zvýšenou peristaltiku střev, uvolnění análního sfinkteru a dojde k odchodu smolky do plodové vody. Plod reaguje na nedostatek kyslíku hlubokými lapavými vdechy (tzv. gasping). Těmito hlubokými vdechy dochází k aspiraci zkalené plodové vody. Patofyziologie

MAS zahrnuje akutní obstrukci dýchacích cest, inaktivaci nebo dysfunkci surfaktantu vedoucí k alveolárnímu kolapsu, pneumonii, sníženou schopnost výměny dýchacích plynů a trvalou plicní hypertenzi novorozence (Huang, Winokur, 2019, str. 7).

Závažnost syndromu byla rozdělena podle potřeby ventilace do těchto skupin:

- Mírný – stav, kdy novorozenec vyžaduje méně než 40 % kyslíku za méně než 48 hodin.
- Střední – stav, kdy novorozenec vyžaduje více než 40 % kyslíku po dobu delší než 48 hodin a zároveň nedošlo k úniku vzduchu z plic.
- Závažný – stav, kdy novorozenec vyžaduje umělou plicní ventilaci déle než 48 hodin (Chettri et al., 2016, str. 1125).

Výskyt syndromu aspirace mekonie ve vyspělých zemích dramaticky poklesl. Značně tomu přispívá dřívější ukončení potermínových těhotenství, monitorace srdeční frekvence plodu a včasný záchyt patologických jevů na kardiokografickém záznamu (CTG) a zvýšené používání amnioinfuze. Stále však i ve vyspělých krajinách zůstává MAS vážným problémem (Bandyopadhyay et al., 2017, str. 318).

Kromě úmrtí, způsobeným aspirací mekonie, existují další komorbidní podmínky, které způsobují zvýšenou morbiditu a mortalitu u MAS, a sice porodní asfyxie a některé terapeutické intervence jako například asistovaná ventilace. Lze tedy říct, že nemocnost a úmrtnost u MAS není pouze důsledkem aspirace mekonie, ale závisí také na ostatních komorbidních okolnostech a terapeutické péči o novorozence (Buzdar et al., 2017, str. 371, 372).

Přibližně u 1,5-8 % dětí narozených se zkalenou plodovou vodou dojde k rozvoji syndromu aspirace mekonie. U 30-50 % z těchto dětí je diagnostikována závažná forma MAS, která je definována jako těžká respirační insuficience s potřebou mechanické ventilace. Ačkoli mechanická ventilace je život zachraňujícím opatřením, sama o sobě může vést k poškození plic. Potřeba mechanické ventilace se pak promítá do délky hospitalizace a její prodloužení vede ke zvýšené zátěži na systém zdravotní péče a zvýšených nákladů na léčbu (Pandita et al., 2018, str. 162).

3 Rizikové faktory

3.1 Rizikové faktory ze strany matky

Anémie

Anémie neboli chudokrevnost je stav charakterizovaný nízkou hladinou hemoglobinu v krvi. Důkazem anémie je snížená kvalita nebo množství červených krvinek, které mají sníženou schopnost přenosu kyslíku do tkání. Chudokrevnost postihuje osoby ve všech věkových skupinách, ale převládá právě u těhotných žen a také u dětí. I u žen s fyziologickým průběhem těhotenství se koncentrace hemoglobinu snižuje dilucí z důvodu zvýšení objemu cirkulující krve těhotné ženy (Lebso et al., 2017, str. 2). Anémie v těhotenství jako rizikový faktor pro rozvoj MAS byla zkoumána během studie v Pákistánu v nemocnici Agha Khan Hospital for Women. Během roční studie, jejímž cílem bylo určení rizikových faktorů pro MSAF a MAS, se v této nemocnici narodilo 1898 dětí, z nichž 149 (7,85 %) bylo postiženo MSAF, a z těchto 149 případů došlo u 18 (12 %) novorozenců k následnému rozvoji MAS. U 38 těhotných, u kterých měl novorozenec zkalenou plodovou vodu, byla diagnostikována anémie. A z 18 dětí, u kterých došlo ke vzniku MAS, v 17 případech byla u matky potvrzena anémie. Anémie těhotných žen byla na základě těchto výsledků shledána jako určité riziko vedoucí ke zkalení plodové vody a rozvoji syndromu (Mohammad et al., 2018, str. 1393-1396).

Hypertenze v graviditě

Hypertenze v těhotenství (PIH) je jednou z hlavních příčin zvýšené mateřské mortality po celém světě. Zahrnuje gestační hypertenzi, preeklampsii a eklampsii (Li et al., 2019, str. 396). Gestační hypertenzi lze charakterizovat jako hypertenzi (opakované zvýšení krevního tlaku nad 140/90 mmHg) po 20. týdnu těhotenství. Pokud je společně s hypertenzí po 20. týdnu gestace zachycena signifikantní proteinurie (ztráta bílkoviny močí $\geq 0,3$ g/24 hod.), jedná se o preeklampsii. Nejzávažnějším stavem je pak eklampsie, pro kterou jsou typické záchvaty tonicko-klonických křečí navazujících na preeklampsii, které nemají příčinu v jiné mozkové patologii (ČGPS, 2019, str. 2).

PIH ohrožuje těhotenství a plod placentární insuficiencí, která může vést k fetální hypoxii a následnému rozvoji MAS. PIH jako potencionální rizikový faktor pro vznik MAS byl stanoven na základě studie z Taiwanu. (Li et al., 2019, str. 398-399). Gestační hypertenzi jako rizikový faktor pro MAS potvrdila také již výše zmíněná studie z pákistánské nemocnice Agha Khan Hospital for Women. K rozvoji MAS došlo u 22,2 % novorozenců matek s diagnostikovanou gestační hypertenzí (Mohammad et al., 2018, str. 1395). Hypertenzní

onemocnění v těhotenství může vést k mnohočetným komplikacím jak u matky, tak u plodu. Pokud není hypertenze v těhotenství kontrolována a kompenzována, plod může být postižen intrauterinní růstovou restrikcí a vzniká riziko pro rozvoj MAS (Buzdar et al., 2017, str. 373).

Gestační diabetes mellitus

Podle doporučeného postupu České gynekologické a porodnické společnosti (2019, str. 1, 3) můžeme gestační diabetes mellitus (GDM) definovat jako poruchu metabolismu glukózy v těhotenství. Pro diagnostiku GDM je v České republice zaveden celoplošný dvoufázový screening. Diagnostika GDM je důležitá z hlediska jeho kompenzace, plánování prenatální péče a vedení porodu.

Rizikovými faktory vedoucími k MAS se zabývala pákistánská deskriptivní studie. Do studie bylo zahrnuto 100 novorozenců se známkami MSAF a rozvíjejícího se MAS. Výsledky studie potvrdily, že pokud matka trpí gestačním diabetem, riziko vzniku MAS je vyšší (Buzdar et al., 2017, str. 372). GDM jako potencionální riziko pro rozvoj MAS zkoumala také jiná, tentokrát retrospektivní studie z Pákistánu. Do výzkumu bylo zahrnuto celkem 1898 novorozenců, z nichž u 149 byla zkalená plodová voda a v 18 případech došlo k rozvoji MAS. GDM byl potvrzen ve 12,1 % u matek novorozenců s MSAF. Matky novorozenců, kterým byl diagnostikován MAS, trpěly v 55,5 % GDM. Výsledkem studie bylo tedy mimo jiné potvrzení hypotézy, která popisovala spojitost mezi gestačním diabetem u matky a rozvojem MSAF a MAS u novorozence (Mohammad et al., 2018, str. 1394-1396).

Jiná onemocnění matky

Riziko pro plod představují také některá další onemocnění matky v těhotenství. Můžeme zmínit například chronická respirační onemocnění nebo kardiovaskulární nemoci (Bandyopadhyay et al., 2017, str. 318). V pákistánské retrospektivní studii byla potvrzena spojitost mezi některými chronickými onemocněními matky (např. astma bronchiale) a aspirací mekoniuma novorozencem (Buzdar et al., 2017, str. 372). Souvislost s rozvojem MAS byla dále popsána v případě, kdy matka trpěla při porodu horečkou nebo u ní byla přítomna infekce (Huang, Winokur, 2019, str. 7). Horečku matky (≥ 38 °C) v průběhu porodu jako rizikový faktor pro MAS potvrzuje také korejská retrospektivní studie (Choi et al., 2015, str. 26). Paudel et al. (2020, str. 5) uvádějí třikrát vyšší riziko MAS u novorozenců matek, které v průběhu porodu postihla infekce.

Užívání návykových látek

Existuje mnoho rizikových faktorů jak antepartálních tak intrapartálních. V článku od L. Huang a E. J. Winokur (2019, str. 6) jsou některé tyto faktory uvedeny. Za zmínku stojí drogová závislost matky, obzvláště na kokainu a metamfetaminu. Dlouhodobé užívání těchto návykových látek způsobuje předčasné uvolnění mekonium do plodové vody. U žen užívajících nadměrné množství opiátů v těhotenství je šestkrát větší riziko vzniku komplikací v těhotenství, včetně MAS. Uvádí se, že zvýšené riziko pro MSAF představuje také užívání tabáku (Goel, Nangia, 2017, str. 20) a nadměrná konzumace alkoholu (Huang, Winokur, 2019, str. 10).

Intrahepatální těhotenská cholestáza

O intrahepatální těhotenské cholestáze (ICP), jako o potenciálním rizikovém faktoru, pojednává studie z Argentiny. Cílem bylo zjistit, zda existuje souvislost mezi závažností a načasováním nástupu tohoto onemocnění a rizikem rozvoje MSAF a s tím spojenými riziky pro novorozence. ICP je obvykle diagnostikována až ve třetím trimestru těhotenství, ačkoli se může projevit již v trimestru prvním. Diagnostika je založena na přítomnosti pruritu (svědění) obzvláště na dlaních a ploskou chodidel a zvýšené koncentraci žlučových kyselin v krevním séru ($\geq 10 \mu\text{mol/l}$). Ve většině případech dochází k ústupu nemoci i bez léčby časně po porodu, případně je nasazena léčba ursodeoxycholovou kyselinou (UDCA). ICP obvykle matku neohrožuje na životě, ale některé studie naznačují vyšší riziko vzniku gestačního diabetu nebo rozvoje dlouhodobých komplikací (např. hepatobiliární choroby, autoimunitní nebo kardiovaskulární onemocnění). ICP je ale spojena s vyšším rizikem výskytu závažných komplikací u plodu. Mezi tyto komplikace patří předčasný porod (jak spontánní, tak iatrogenní), fetální distres a ve vážných případech intrauterinní úmrtí plodu. A nakonec, vysoké hladiny žlučových kyselin jsou spjaty s vyšším rizikem MSAF. Ze všech porodů zahrnutých v této studii, ve 12,6 % došlo k uvolnění mekonium do plodové vody. Nebyly však zjištěny žádné případy rozvoje MAS. Frekvence MSAF byla významně vyšší při diagnostice ICP v dřívějším gestačním věku, při předčasném porodu a při rapidně zvýšených hladinách žlučových kyselin v krvi. Naopak léčba pomocí UDCA může riziko MSAF snižovat. MSAF bylo častější u žen, které podstoupily císařský řez dobrovolně. Důvodem bylo zjištění přítomnosti mekonium v plodové vodě již dříve pomocí amniocentézy, a tak naplánování císařského řezu jako prevence komplikací. Pro vyhodnocení rizika MSAF, ve snaze zlepšit identifikaci pacientů s vyšším rizikem komplikací, byl stanoven nový index, tzv. mekoniový rizikový faktor (MRF), který udává poměr mezi koncentrací žlučových kyselin v séru a gestačním věkem (obojí v době diagnózy). Mechanismus, kterým by vysoké hladiny žlučových kyselin mohly způsobit MSAF,

není jasný. Spekuluje se, že příčinou by mohla být stimulace motility tlustého střeva nebo samotný intrauterinní stres plodu (Estiú et al., 2017, str. 1-12).

Sulfasalazin

V případové studii z Indie bylo zjišťováno, zda léčba sulfasalazinem těhotných může způsobit MAS u novorozence. Zkoumaným případem byla dvacetiletá žena v 35. týdnu těhotenství, která byla hospitalizována pro vysoké horečky se zimnicí, pruritus a bolesti kloubů. Pacientce bylo nasazeno několik léků, včetně sulfasalazinu (pro léčbu artritidy). Po 5 dnech léčby se k horečkám přidala meléna, ikterus, hepatosplenomegalie a cholelitiáza. Bylo diagnostikováno toxické poškození jater, což je vzácným, ale závažným vedlejším účinkem sulfasalazinu, kdy může dojít až k jaterní cirhóze nebo jaternímu selhání. Hepatotoxicitu je způsobena buď přímou toxicitou léku nebo jeho metabolitů. Poškození jater matky následně vedlo k rozvoji MAS u dítěte. V závěru bylo stanoveno, že léčba těhotných sulfasalazinem může způsobit závažné poškození jater v závislosti na genotypu, a to může v některých případech vést k rozvoji respirační tísně plodu a vzniku MAS. Prevencí tohoto problému je náhrada sulfasalazinu jiným alternativním léčivem (Firdoz et al., 2019, str. 1202, 1204).

Etnicita

Na vzniku MAS se může v jisté míře podílet také etnicita matky. Během studií a výzkumů na téma syndrom aspirace mekonia byla objevena souvislost mezi určitou rasou a rozvojem syndromu. Ženy mající původ v uvedených oblastech byly klasifikovány jako rizikové pro rozvoj MAS u jejich dítěte. Rizikovými etnicitami jsou Afroameričanky, Afričanky, domorodé Australanky a ženy pocházející z ostrovů Pacifiku (Huang, Winokur, 2019, str. 7).

Prenatální péče

Dalším zjištěným rizikem ve studii z nemocnice Agha Khan Hospital for Women v Pákistánu byl častější výskyt MAS u dětí narozených matkám, které nedodržovaly pravidelné prohlídky u gynekologa a nebyly zapsány před porodem v porodnici. Toto zjištění určuje důležitý význam prenatální péče jako prevenci nejen pro rozvoj MAS. Pravidelné kontroly u obvodního gynekologa a v porodnici mohou odhalit rizikový nebo patologický průběh těhotenství a včasný záchyt komplikací a jejich kompenzace je významná pro zdraví matky i jejího dítěte (Mohammad et al., 2018, str. 1395, 1396).

Postmaturita

Postmaturita neboli potermínové těhotenství představuje pro vznik MAS značné riziko. Pákistánská retrospektivní studie uvádí až 30 % případů, kdy těhotenství trvalo déle než 42 týdnů a následně došlo u novorozence k aspiraci mekonie (Buzdar et al., 2017, str. 373). Indická průřezová studie potvrzuje spojitost mezi porodem po termínu a předčasným uvolněním mekonie do plodové vody. Výskyt MAS ve vyspělých zemích zaznamenává značný pokles, a to mimo jiné díky dřívějším ukončením potermínových těhotenství. Stále však MAS zůstává i v těchto zemích vážným problémem (Bandyopadhyay et al., 2017, str. 318, 322). Provádění indukce porodu již ve 41. týdnu těhotenství, a nikoli až ve 42. týdnu, bylo uvedeno jako jeden z nejdůležitějších přispívajících faktorů pro snížení prevalence MAS (Choi et al., 2015, str. 28). Významnou souvislost mezi porodem po 42. týdnu těhotenství a rozvojem MAS potvrzují také Paudel et al. (2020, str. 5) a označují postmaturitu jako jeden z hlavních rizikových faktorů pro MAS.

Parita

Retrospektivní studie z Koreje uvádí, že u ženy, která rodí poprvé (označujeme jako nulipara), je novorozenec náchylnější k uvolnění mekonie do plodové vody. Vzniká tedy i vyšší riziko pro aspiraci mekonie a rozvoj syndromu (Choi et al., 2015, str. 26). Paudel et al. (2020, str. 5) také poukazují na souvislost mezi nuliparitou a rozvojem MAS. Výskyt MAS u novorozenců nulipar popisují dvakrát vyšší než u žen, které měly alespoň jeden porod již za sebou. Důvodem může být vyšší riziko operativního porodu u nulipar v důsledku různých nepříznivých intrapartálních komplikací. Oproti těmto tvrzením, Mohammad et al. (2018, str. 1395) ve své studii nepotvrdili žádnou významnou spojitost mezi paritou matky a aspirací mekonie.

Věk matky

Významná souvislost mezi věkem matky a vznikem MSAF byla zjištěna v průřezové studii z Etiopie. Ta uvádí, že věk matky vyšší nebo roven 30 let přináší pro novorozence 5,6x vyšší riziko MSAF než u žen mladších 30 let. Odůvodněním je tvrzení, že čím je žena starší, tím je náchylnější k postupné ztrátě poddajnosti kardiovaskulárních cév, která je spojena se stárnutím děložních cév a ztuhlostí tepen, což může mít za následek nedostatečnou placentární perfuzi a následnou fetální hypoxii plodu. Právě sled těchto událostí může způsobit uvolnění mekonie do plodové vody (Addisu et al., 2018, str. 5,6). Paudel et al. (2020,

str. 5) ale spojitost mezi věkem matky a rozvojem MAS nepotvrdili. Domnívají se, že výskyt MAS je podobný u všech věkových skupin těhotných.

3.2 Rizikové faktory ze strany plodu

Intrauterinní růstová restrikce

Intrauterinní růstovou restrikci (IUGR) jako rizikový faktor vedoucí ke vzniku MAS potvrdili ve svém výzkumu Chand et al (2019, str. 4). Cílem výzkumu bylo zjistit hlavní příčiny způsobující MAS. Společně s IUGR stanovili jako hlavní rizikové faktory postmaturitu, porod císařským řezem, fetální distres a neuspokojivou srdeční frekvenci plodu. IUGR byla diagnostikována ve 23 případech (17 %) z celkem 136 novorozenců se zkalenou plodovou vodou. Buzdar et al. (2017, str. 372, 373) také potvrzují vztah mezi IUGR a rozvojem MAS, a navíc doplňují, že IUGR může být zapříčiněna nedostatečnou a nekvalitní výživou matky nebo některými chronickými onemocněními (např. hypertenze, diabetes).

Perinatální asfyxie a hypoxie plodu

Pokud plod trpí asfyxií nebo hypoxií, zvýšená parasympatická stimulace bloudivého nervu vede k předčasnému uvolnění mekonium do plodové vody (Addisu et al., 2018, str. 6). Buzdar et al. (2017, str. 372) uvádějí porodní asfyxii novorozence jako jeden z hlavních rizikových faktorů pro MAS. Asfyxie se objevila ve 40 % případů ze 100 zkoumaných novorozenců s MAS. Z těchto 40 novorozenců, 30 jich trpělo asfyxií déle než 5 hodin a u zbývajících 10 bylo trvání asfyxie kratší než 2 hodiny. Porodní asfyxie je často příčinou nízkého hodnocení APGAR skóre.

Hypoxicko-ischemická encefalopatie (HIE) je jednou z nejčastějších příčin novorozenecké morbidity a mortality. Jedná se o přerušení přísunu krve a kyslíku do mozku novorozence při perinatální asfyxii (Poláčková et al., 2019, str. 1). Významnou spojitost mezi HIE a MAS dokazuje nepálská observační studie. Riziko úmrtí u novorozenců s MAS je vysoké, a toto riziko navíc stoupá při souběžné existenci HIE (Paudel et al., 2020, str. 5).

Pokud je plod ohrožen hypoxií, může dojít ke stimulaci střev, která vede k uvolnění mekonium. Hypoxie způsobí u novorozence fetální distres, který vyvolá hluboké lapavé vdechy a dojde k aspiraci mekonium (Huang, Winokur, 2019, str. 7). Fetální distres jako rizikový faktor pro MAS uvádějí Chand et al. (2019, str. 4). Ve své průřezové studii popisují až 67 % případů, kdy fetální distres způsobil MAS.

APGAR skóre

APGAR skóre neboli bodové hodnocení podle Apgarové se již přes 50 let používá k posouzení poporodního stavu novorozence. Hodnotí se 5 kritérií v 1., 5. a 10. minutě po porodu – barva kůže, dýchání, svalový tonus, reflexy a srdeční akce. Každý z těchto 5 znaků se hodnotí 0, 1 nebo 2 body. Jako fyziologické se označuje rozmezí mezi 7 až 10 body (Procházka, Pilka, 2018, str. 232). Nízké hodnocení APGAR skóre v 1. a 5. minutě po porodu je spojeno s rizikem vzniku MAS. Pákistánská deskriptivní studie popsala až 40 % případů, kdy bylo u novorozenců s MAS APGAR skóre ≤ 3 v 1. a 5. minutě po narození (Buzdar et al., 2017, str. 373). Nízké APGAR skóre (<7) je ve více případech spojováno s přítomností hustého mekonie v plodové vodě ve srovnání s řídkým mekoniem (Mohammad et al., 2018, str. 1394). Choi et al. (2015, str. 26) potvrzují, že nízké APGAR skóre v 1. a 5. minutě bylo ve srovnání s novorozenci bez MAS výrazně častější jak u mírných/středních, tak u těžkých forem MAS.

CTG záznam (srdeční frekvence plodu)

Mezi hlavní faktory vzniku MAS patří neuspokojivá srdeční frekvence plodu. Chand et al. (2019, str. 4, 6) popisují až 54 % případů, kdy nebyla srdeční frekvence plodu ve fyziologickém rozmezí a následně došlo k rozvoji MAS. Podle Mohammad et al. (2018, str. 1394, 1395) jsou patologie na CTG záznamu reakcí na intrauterinní stres plodu (asfyxie plodu). Tyto patologie byly zaznamenány převážně při přítomnosti hustého mekonie v plodové vodě.

Hladina laktátu a pH krve

Včasné rozpoznání novorozenců s nejvyšším rizikem rozvoje MAS a prognóza závažnosti onemocnění jsou důležité pro optimalizaci prevence a léčby. Proto bylo předmětem studie v istanbulské nemocnici z roku 2014 zkoumání souvisejících faktorů s MAS a účinky hladiny laktátu v krvi novorozence na jeho klinický průběh. Během této roční studie bylo evidováno 7,8 % dětí se zkalenou plodovou vodou ze všech živě narozených a k aspiraci mekonie došlo u 4,16 % z nich. Zde je znát velký rozdíl mezi poměry vzniku MSAF a následnými respiračními obtížemi u postižených novorozenců. Je tedy zřejmé, že za respirační potíže jsou zodpovědné další faktory. Nicméně v této studii nebyly nalezeny žádné významné rozdíly mezi novorozenci s a bez MAS s ohledem na průběh porodu, pohlaví, porodní hmotnost a gestační týden. Byl ale zjištěn podstatný rozdíl v hodnocení APGAR skóre v 5. minutě, který byl u novorozenců s MAS průměrně 5,8 a u novorozenců s MSAF 7,2. Nicméně hlavním cílem studie bylo dokázat, že zvýšené hladiny laktátu a pH v krvi souvisejí s rozvojem MAS. Prvním důkazem bylo více případů, kdy hladina pH krve klesla pod 7,25 u novorozenců s MAS.

Významně vyšší byl i laktát v krvi u novorozenců s MAS (průměrně 8,5 mmol/l) než u novorozenců bez rozvoje syndromu (průměrně 3,8 mmol/l). Hodnoty laktátu a pH mají největší význam při diagnostice asfyxie u novorozence, obzvláště laktát má dobrou rozlišovací schopnost. Hladinu laktátu nebo pH je možné zjistit intrapartálně – odběrem krve z hlavičky plodu nebo po porodu odběrem krve z pupečnickové arterie. Hladina laktátu nad 5 mmol/l již značí přítomnost acidózy a rozvoj fetální asfyxie/hypoxie. Objevil se také případ novorozence s hodnotou laktátu 9,8 mmol/l, který následně v nemocnici zemřel. Byla zjištěna souvislost mezi zvýšenými hladinami laktátu a dobou hospitalizace novorozence v nemocnici. Je tedy dokázáno, že zvýšené hladiny laktátu mohou být rizikovým faktorem pro rozvoj MAS u novorozenců s MSAF, společně s hodnotami pH krve a hodnocením APGAR skóre v 5. minutě po porodu. Znalost této informace může pomoci k časně detekci MAS, rychlejším předběžným opatřením a léčbě, a tak snížení morbidity a mortality (Karabayir et al., 2015, str. 849-852).

Typ mekonia

Některé studie uvádějí, že přítomnost hustého mekonia v plodové vodě je spojeno s vyšším rizikem rozvoje MAS v porovnání s přítomností řídkého mekonia. Choi et al. (2015, str. 29) ve své retrospektivní studii toto tvrzení potvrdili a dodávají, že husté mekonium v plodové vodě je významně spojeno s rozvojem jak mírné, tak střední až těžké formy MAS.

Novorozenci s hustým mekoniem vyžadují ve srovnání s dětmi s řídkým mekoniem větší pozornost a důkladné sledování. V případě hustého mekonia je u novorozenců vyšší pravděpodobnost vzniku respiračních obtíží a porodní asfyxie. Hyperinflace a difúzní skvrnitě infiltráty jsou běžnými radiologickými nálezy pozorovanými u novorozenců s hustým mekoniem v plodové vodě (Lama et al., 2018, str. 514). Přítomnost hustého mekonia v plodové vodě má velký vliv na způsob porodu a zdravotní stav novorozence. Proto je v případě zjištění jeho přítomnosti důležitá observace, včasný zásah porodníků a vhodná poporodní péče. Jedině tak dojde k minimalizaci komplikací a zlepšení zdravotního stavu novorozence (Mohammad et al., 2018, str. 1396).

Oligohydramnion

Oligohydramnion je termín označující snížené množství plodové vody (do 500 ml). Může být příznakem některých fetálních komplikací, jako např. poruchy funkce ledvin plodu nebo snížené funkce placenty při IUGR (Procházka, Pilka, 2018, str. 146). Existují diskuse ohledně souvislosti mezi oligohydramniem a uvolněním mekonia do plodové vody a následným

rozvojem MAS. Někteří autoři uvádějí zvýšený výskyt MSAF u gravidit s oligohydramniem, zatímco jiní autoři žádnou souvislost nepotvrzují (Ashwal et al., 2014, str. 880). Bandyopadhyay et al. (2017, str. 318) oligohydramnion jako rizikový faktor pro vznik MAS uvádějí. Jako potencionální riziko popisují také nepříznivý biofyzikální profil plodu a již zmíněnou intrauterinní růstovou restrikcí.

Pohlaví plodu

Dalším rizikovým faktorem, který je zkoumán, je pohlaví plodu. V několika studiích byla incidence MAS vyšší u plodů mužského pohlaví. Často jsou i některé další zdravotní komplikace, jako například respirační onemocnění nebo akutní zánětlivé procesy, častější u novorozenců chlapců. Byla navržena genetická hypotéza, která naznačuje, že na syntetizaci imunoglobulinů se podílí genový lokus na lidském chromozomu X. To by mohlo být důvodem vyššího rizika rozvoje MAS u dětí mužského pohlaví. Nepálská observační studie zaznamenala vyšší incidenci MAS u plodů mužského pohlaví ve srovnání s plody ženského pohlaví, nicméně tato souvislost nebyla určena jako významná. (Paudel et al., 2020, str. 5).

3.3 Rizikové faktory spojené s porodem

Způsob porodu

Rizikem pro vznik MAS je zajisté vaginální instrumentální porod (VEX, Forceps) a porod císařským řezem. Císařský řez je spojen s vyšším rizikem pro MAS z toho důvodu, že mekoniem zkalená plodová voda vedoucí k fetálnímu distresu je často indikací pro ukončení porodu právě císařským řezem. Vyšší výskyt instrumentálních porodů i císařských řezů u novorozenců s MAS byl potvrzen v několika studiích (Paudel et al., 2020, str. 5). Vyšší počet císařských řezů u porodů se zkalenou plodovou vodou je mnohdy z důvodu větší obezřetnosti porodníků (Mohammad et al., 2018, str. 1395).

Délka porodu

Prodloužený a obtížný porod byl shledán jako riziko, které může vyústit v MAS (Buzdar et al., 2017, str. 373). Addisu et al. (2018, str. 5, 6) ve své studii potvrzují, že delší trvání porodu je významně statisticky spojeno s předčasným uvolněním mekonie. Příčinou může být vystavení plodu dlouhotrvajícímu stresujícímu prostředí, což může mít za následek zvýšenou peristaltiku gastrointestinálního traktu, uvolnění análního sfinkteru a odchod smolky

do plodové vody. Pravděpodobnost rozvoje MSAF je asi 7,1x vyšší při trvání porodu déle než 24 hodin.

Korejská retrospektivní studie se zabývala rizikovými faktory zvláště pro mírný a střední typ MAS a zvláště pro závažný typ MAS. Jedním z výsledků výzkumu je tvrzení, že delší trvání druhé doby porodní je rizikem pro vznik mírného/středního typu MAS. Naopak kratší trvání druhé doby porodní je rizikem pro vznik závažného typu MAS (Choi et al., 2015, str. 26).

Předčasný odtok plodové vody

Předčasný odtok plodové vody (PROM) byl stanoven jako rizikový faktor pro MAS v pákistánské deskriptivní studii. PROM byl přítomen ve 20 případech (13,4 %) ze 149 novorozenců se zkalenou plodovou vodou. Z 18 novorozenců s diagnostikou MAS byl PROM potvrzen v 6 případech (33,3 %) (Mohammad et al., 2018, str. 1395, 1396).

Indukce porodu

Průřezová studie provedená v etiopské nemocnici přišla na určitou spojitost mezi indukci porodu a MSAF. Podání oxytocinu může vyvolat nadměrné kontrakce dělohy, které mohou způsobit intrauterinní fetální hypoxii a nedostatečnou placentární perfuzi. Jakmile je plod ohrožen hypoxií nebo asfyxií, zvýšená parasympatická stimulace bloudivého nervu vede k uvolnění mekonia do plodové vody. Uvádí se 2,6x vyšší riziko vzniku MSAF u indukovaného porodu ve srovnání se spontánním nástupem děložní činnosti (Addisu et al., 2018, str. 5, 6).

4 Komplikace

Syndrom aspirace mekonia je vážnou příčinou morbidity a mortality u novorozenců na NICU. Novorozenecká morbidita a mortalita z důvodu MAS se uvádí mezi 10,5-16,1 % (Lama et al., 2018, str. 513).

I přes rozsáhlé výzkumy je patofyziologie MAS velmi složitá, a ne zcela objasněná (Goel, Nangia, 2017, str. 21). Patofyziologie MAS je ale komplexní. Pokud dojde k aspiraci mekonia a rozvoji syndromu, dýchání novorozence je ohroženo vzniklými patofyziologickými mechanismy, mezi které patří:

- akutní obstrukce dýchacích cest
- inaktivace nebo dysfunkce povrchově aktivní látky (surfaktantu) v plicích vedoucí k alveolárnímu kolapsu
- vznik perzistentní plicní hypertenze novorozence (PPHN)
- chemická pneumonie doprovázená uvolněním vazokonstrikčních a zánětlivých mediátorů (Firdoz et al., 2019, str. 1202)

U novorozenců s MAS stoupá incidence dalších přidružených komplikací. Můžeme zmínit například neurologické poškození, záchvaty nebo rozvoj sepse. Se vznikem těchto komplikací je spojen delší pobyt novorozence na NICU (Huang, Winokur, 2019, str. 7). Mezi běžné poruchy funkce plic u MAS patří hypoxémie (nízký obsah kyslíku v krvi) a snížená plicní poddajnost (Firdoz et al, 2019, str. 1202).

4.1 Akutní obstrukce dýchacích cest

Obstrukce dýchacích cest může být buď částečná, nebo úplná a její míra závisí na konzistenci a množství aspirovaného mekonia (Firdoz et al, 2019, str. 1202). Obstrukce dýchacích cest po požití mekonia během porodu byla v minulosti považována za primární patofyziologický mechanismus MAS. Byla také považována za vysvětlení typických radiologických nálezů atelektázy při úplné obstrukci a nadměrné expanze plic u částečné obstrukce (Vain, Batton, 2017, str. 215).

Mekonium se v dýchacích cestách pohybuje cestou distální. A právě v distálních částech dýchacích cest způsobuje mekonium obstrukci, atelektázu a hyperinflaci (Chettri et al., 2016, str. 1126). Při úplné obstrukci dýchacích cest dochází za překážkou (husté mekonium) ke vstřebání vzduchu a vzniká atelektáza. Překážka v podobě mekonia může ale také způsobit ventilovým mechanismem hyperinflaci příslušného okrsku plíce, která vede k nepoměru ventilace a perfuze a úniku vzduchu z plic (Straňák, Janota, 2015, str. 487). Pokud dojde

k úniku vzduchu z plic, dítě je ohroženo vznikem pneumotoraxu, pneumomediastina nebo plicního intersticiálního emfyzému (Firdoz et al, 2019, str. 1202).

Pitevní nálezy u některých novorozenců se závažným MAS prokázaly histologický důkaz obstrukce dýchacích cest. Toto zjištění vedlo k agresivnějšímu a obezřetnějšímu přístupu porodníků a neonatologů v případě odsávání dýchacích cest novorozenců se zkalenou plodovou vodou. Avšak v dnešní době je obstrukce považována pouze za jeden z mnoha faktorů vedoucích ke klinickému obrazu MAS a existuje velmi malá korelace mezi přítomností mekonium v průdušnici a klinickými příznaky závažného MAS (Vain, Batton, 2017, str. 215). Proto je podle Evropské rady pro resuscitaci a Světové zdravotnické organizace vhodné odsátí dýchacích cest novorozence ihned po porodu pouze v případě jasných známek obstrukce. Pokud novorozenec se zkalenou plodovou vodou spontánně dýchá, doporučuje se odsátí pouze při prokázaných respiračních potížích (Fendrychová, 2017, str. 259). U novorozenců s těžkým MAS na umělé plicní ventilaci je doporučováno odsávání dýchacích cest z endotracheální trubice, které je prováděno během prvních několika dní po porodu. Role odsávání dýchacích cest u novorozenců s MSAF bez vitálních známek stále zůstává kontroverzním tématem, protože neexistuje definitivní důkaz, který by tuto praxi podporoval či vyvrátil (Vain, Batton, 2017, str. 215).

4.2 Inaktivace a dysfunkce surfaktantu

Kromě obstrukce dýchacích cest má mekonium přímý dopad na povrchové vlastnosti surfaktantu. Tato přímá inaktivace se týká jak endogenního, tak exogenního surfaktantu. (Kopincová, Čalkovská, 2016, str. 514). Surfaktant je povrchově aktivní látka vyskytující se v plicích, která snižuje jejich povrchové napětí. Surfaktant je složen z přibližně 90 % lipidů a z 10 % specifických povrchově aktivních proteinů (povrchově aktivní protein A, B, C a D) a je produkován pneumocyty II. typu. Povrchově aktivní protein A (SP-A) je nejhojnější a hraje důležitou roli ve vrozeném imunitním systému plic. Povrchově aktivní protein B (SP-B) je považován za nejdůležitější protein pro udržení fyziologického dýchání. Jednou z dalších složek surfaktantu je fosfolipid dipalmitoylfosfatidylcholin, který je funkčně hlavní látkou snižující povrchové napětí alveolů (Verlato et al., 2018, str. 442).

Přesné mechanismy způsobující inaktivaci surfaktantu vyvolanou mekoniem nejsou známy. Určité komponenty mekonium, zejména rozpustné v tucích (volné mastné kyseliny, cholesterol, triglyceridy) a rozpustné ve vodě (bilirubin, žlučové kyseliny, enzymy) však zhoršují funkci plic (Firdoz et al., 2019, str. 1202). Některé složky mekonium (cholesterol a

žlučové kyseliny) mění viskozitu a ultrastrukturu surfaktantu, fragmentují dipalmitoylfosfatidylcholin a urychlují přeměnu surfaktantu z velkých povrchově aktivních agregátů na malé a méně aktivní formy. Právě tyto procesy jsou považovány za možné mechanismy způsobující inaktivaci surfaktantu. Mekonium může dále snižovat hladiny SP-A a SP-B a tím přímo poškozovat pneumocyty II. typu, čímž dochází k poklesu produkce surfaktantu (Goel, Nangia, 2017, str. 21). Dysfunkce surfaktantu je alternativním mechanismem atelektázy, která je způsobena přítomností mekonie v plicích. Zánětlivé mediátory a volné radikály vyvolané mekoniem mohou následně poškodit i alveoly (Chettri et al., 2016, str. 1126).

Mekonium indukuje aktivaci neutrofilů a makrofágů a uvolňuje cytokiny, včetně TNF a interleukinů. Následně dochází k přímému poškození plicní tkáně způsobené těmito zánětlivými mediátory. Společně se zvýšením vaskulárního úniku a dalším uvolněním mediátorů jsou narušeny pneumocyty II. typu a snižuje se produkce surfaktantu. Pokles produkce povrchově aktivní látky vede ke snížené poddajnosti plic, hypoxii a acidóze (Mitchell, Chandrahara, 2018, str. 121).

Bylo zjištěno, že inaktivace surfaktantu způsobená MAS souvisí s mnoha faktory, včetně oxidačního stresu, zánětu, úniku plazmatických bílkovin nebo plicního edému. Nicméně přesné molekulární mechanismy vzniku inaktivace jsou stále nejasné (Kopincová, Čalkovská, 2016, str. 514).

4.3 Perzistentní plicní hypertenze

Charakteristickým znakem úspěšného přechodu z intrauterinního do postnatálního oběhu je snížení plicní vaskulární rezistence a zvýšení plicního krevního toku. Jestliže nedojde postnatálně k poklesu plicní vaskulární rezistence, výsledkem je vznik perzistentní plicní hypertenze novorozence. Existuje několik poruch, které narušují tento přechod a způsobují PPHN. Základní patofyziologii PPHN lze charakterizovat jako 1 ze 3 typů:

- Abnormálně zúžená plicní vaskulatura – vzniká v důsledku poškození plicního parenchymu, kdy příčinou může být právě MAS, syndrom dechové tísně plodu či rozvoj infekce.
- Remodelovaná plicní vaskulatura – známá jako idiopatická PPHN.
- Hypoplastická vaskulatura – vzniká nejčastěji u vrozené brániční kýly nebo jiných vrozených anomálií dýchacího systému (Steurer et al., 2019, str. 58).

PPHN je jednou z hlavních komplikací u novorozenců se závažným MAS, což je patrné z klinických příznaků a echokardiografických nálezů. Pitevní studie také prokazují hypertrofii

plicní vaskulatury, která svědčí o přítomnosti dlouhotrvající plicní hypertenze novorozence (Vain, Batton, 2017, str. 215). PPHN je také velmi častou příčinou úmrtí u novorozenců s těžkým MAS. K rozvoji PPHN přispívá vazokonstrikce plicních artérií způsobená hypoxií plodu (Goel, Nangia, 2017, str. 21). Udává se, že k rozvoji PPHN u novorozenců s MAS dojde až ve 20-40 % případů (Chettri et al., 2016, str. 1126).

PPHN se u novorozenců projevuje hypoxemickým respiračním selháním, které může nebo nemusí reagovat na podání kyslíku. Diagnóza je obvykle potvrzena echokardiogramem, který vykazuje známky zvýšeného arteriálního tlaku. Mezi ty patří například zvětšení pravé komory srdeční, trikuspidální regurgitace, odchylka interventrikulárního septa nebo přítomnost pravolevého zkratu skrze ductus arteriosus nebo foramen ovale. Léčba PPHN je zaměřena na vyvolání plicní vazodilatace, která umožní účinnou výměnu dýchacích plynů. Mezi silné vazodilatátory (látky vyvolávající vazodilataci) patří kyslík a oxid dusnatý, které zůstávají primární terapií pro PPHN. Závažné případy PPHN se značnou potřebou kyslíku jsou ovšem nejčastěji léčeny systémovými vazodilatátory (např. sildenafil) a uplatněním ionotropní podpory (Chowdhury et al., 2019, str. 177).

4.4 Zánětlivé procesy

Během několika hodin po aspiraci mekonium jsou v dýchacích cestách a následně v alveolech přítomny neutrofily a makrofágy. Cytokiny zahrnující TNF a některé interleukiny (IL-1 β , IL-6, IL-8), které jsou produkovány těmito zánětlivými buňkami, způsobují přímé poškození plicního parenchymu a vaskulárního endotelu. To dále vede ke kapilárnímu úniku, toxické pneumonii a hemoragickému plicnímu edému. Cytokiny a volné radikály poškozují epiteliální buňky dýchacích cest a vedou k buněčné smrti zprostředkované apoptózou. To dokazuje, že mekonium může přímo působit toxicky na plicní alveoly (Chettri et al., 2016, str. 1126). Straňák a Janota (2015, str. 487) potvrzují, že látky obsažené v mekoniu mají toxický vliv na organismus a výsledkem je rozvoj chemické pneumonie, kterou doprovází zánětlivá infiltrace a edém plicního parenchymu.

Existuje hypotéza, která naznačuje, že mekonium aktivuje dva hlavní rozpoznávací systémy vrozené imunity, toll-like receptory a komplementový systém. Ty jsou příčinou nejen plicní dysfunkce, ale také dochází k systémové zánětlivé reakci. I přes zvyšující se zaměření na zánět plic vyvolaný aspirací mekonium, je důležité objasnit buněčné mechanismy způsobující tuto zánětlivou kaskádu (Goel, Nangia, 2017, str. 21).

Záněť jako komplikaci související s MAS zkoumala rakouská retrospektivní křížová studie. Cílem studie bylo charakterizovat C-reaktivní protein (CRP), počet bílých krvinek (WBC), absolutní počet neutrofilů (ANC) a poměr nezralých a celkových neutrofilů (IT-ratio) u novorozenců s MAS během prvního týdne života a analyzovat vztah mezi zánětlivými indexy a závažností nemoci. Výsledky studie ukázaly, že zvýšené hodnoty CRP a IT-ratio a naopak snížené hodnoty ANC a WBC jsou úzce spojeny se závažností MAS. Přestože zánětlivé indexy byly schopny předvídat závažnost onemocnění během velmi raných fází nemoci, užitečnost tohoto nálezu musí být prokázána v klinické praxi. Avšak výsledky studie poukazují na roli zánětu v patogenezi MAS a jeho souvislost se závažností onemocnění (Hofer et al., 2016, str. 601, 605).

Při pitvách novorozenců postižených MAS, jejichž terapie zahrnovala umělou plicní ventilaci, byly často shledány histologické rysy pneumonie. Existuje také zvýšené riziko rozvoje klinické chorioamnionitidy u novorozenců s MSAF. Není však stále jasné, zda se jedná o infekci následkem MSAF nebo zda je intrauterinní infekce predispozičním faktorem pro MSAF. Přímá souvislost mezi MSAF a rozvojem sepse nebyl prozatím dokázán. Profylaktické podávání antibiotik u novorozenců s MAS navíc nebylo shledáno jako prospěšné (Chettri et al., 2016, str. 1126).

4.5 Další komplikace

Mekonium může mít škodlivý účinek na placentu a pupeční šňůru, kdy dochází k vazokonstrikci, ulceraci a vaskulární nekróze, což potenciálně ohrožuje okysličování plodu (Goel, Nangia, 2017, str. 21). Některé složky mekonie mohou způsobit přímé poškození pupečnickových cév nebo amniové membrány, které může vést k poškození tkání a orgánů plodu. Mekoniem způsobené zúžení pupečnických cév společně s jejich nekrózou a vznikem trombů může vést k těžkému hypoxicko-ischemickému poškození plodu (Chettri et al., 2016, str. 1126).

Americká retrospektivní analýza se zabývala rozvojem autismu u dětí postižených při porodu MSAF nebo MAS. Výsledky studie uvádějí, že děti s MSAF byly v průměru o 18 % náchylnější k rozvoji autismu. U dětí, kterým byl diagnostikován MAS, bylo jen mírné a nevýznamné zvýšení rizika autismu. Dohromady bylo u dětí s MSAF nebo MAS zvýšeno riziko diagnostiky autismu o 16 % (Miller et al., 2017, str. 204).

Italská retrospektivní studie zkoumala MSAF jako potenciální rizikový faktor pro rozvoj poporodního krvácení (PPH) po vaginálním porodu. Bylo zjištěno, že míry středně

závažného (krevní ztráta mezi 1000 a 2000 ml) i závažného (krevní ztráta větší než 2000 ml) PPH byly významně vyšší u porodů s MSAF na rozdíl od porodů s čistou plodovou vodou (Bouché et al., 2018, str. 1672).

5 Terapie a prevence

Management pro terapii MAS je primárně podpůrný a prozatím neexistuje žádná definitivní prokázaná terapie. Obecně lze rozdělit management MAS na preventivní strategie a management novorozenecké péče. Cílem preventivních opatření je snížení výskytu a závažnosti MAS a dalších komplikací s ním spojených. Všichni novorozenci s rizikem rozvoje MAS, kteří vykazují respirační potíže, by měli být hospitalizováni na NICU a pečlivě sledováni. Hlavním cílem podpůrné terapie je korekce hypoxémie a acidózy společně s udržení normotermie a krevního tlaku novorozence (Goel, Nangia, 2017, str. 22).

5.1 Podpůrná léčba

5.1.1 Obecné zásady

Vitální funkce novorozence s diagnostikou MAS by měly být sledovány pomocí neinvazivních monitorů. Prostřednictvím zavedeného centrálního arteriálního katetru jsou odebírány vzorky krve pro vyšetření krevních plynů. Minimální manipulace s novorozencem, sedace a analgezie jsou faktory pro prevenci bolesti a hypoxie vyvolané stresem a pravolevým zkratem u pacientů na umělé plicní ventilaci. Udržení optimální tělesné teploty, úprava vnitřního prostředí (např. hypoglykémie, hypokalcémie, polycytémie, acidóza) a udržení systémového krevního tlaku (pomocí volumexpanze, transfuze nebo podáním vazopresorů) jsou dalšími účinnými kroky v novorozenecké péči (Goel, Nangia, 2017, str. 23). Pro prevenci PPHN je žádoucí minimalizace hluku v prostředí, kde se novorozenec nachází a zakrytí očí dítěte. Dalším důležitým opatřením je udržení saturace hemoglobinu kyslíkem ve fyziologickém rozmezí (hodnoty mezi 90-95 %). Hodnoty saturace je doporučováno sledovat pomocí pulzního oxymetru (Chettri et al., 2016, str. 1127).

5.1.2 Podpora dýchání

Respirační podpora se liší v závislosti na závažnosti syndromu. U novorozenců s méně závažnou formou MAS je mnohdy dostačující doplňkové podávání kyslíku pomocí kyslíkových brýlí (Goel, Nangia, 2017, str. 23). Nicméně až 40 % novorozenců s MAS vyžaduje podporu prostřednictvím umělé plicní ventilace (UPV) a přibližně 10 % vyžaduje kontinuální pozitivní tlak v dýchacích cestách (CPAP) (Chettri et al., 2016, str. 1127). Kontinuální přetlak přiváděný prostřednictvím CPAP se pohybuje v rozmezí 5-8 cm H₂O. Tolerance CPAP je však často omezena z důvodu relativní zralosti novorozenců a rizika rozvoje nebo zhoršení PPHN, a proto je mnohdy indikována intubace. Dalšími indikacemi pro intubaci

a UPV je zvýšená potřeba kyslíku ($FiO_2 > 0,8$), respirační acidóza (arteriální pH je trvale nižší než 7,25) a oběhové selhání (Goel, Nangia, 2017, str. 23, 24), hyperkapnie ($PaCO_2 > 60$ mmHg) nebo závažná hypoxémie ($PaO_2 < 50$ mmHg) (Chettri et al., 2016, str. 1128).

Pandita et al. (2018, str. 164) ve své klinické studii uvádějí, že čas zahájení nasální CPAP (NCPAP) u novorozenců s MAS byl průměrně 1,2 hod. po porodu. Časné zahájení NCPAP bylo shledáno jako významné, protože došlo ke snížení následné potřeby UPV. Časné zahájení NCPAP může zlepšit funkční reziduální kapacitu plic, což vede k udržení otevřených alveolů a dýchacích cest, a to zabrání následnému rozvoji hypoxie, acidózy a plicní hypertenze. To vše může přispět ke snížené potřebě UPV.

Optimální řízení pro ventilaci u novorozenců s MAS zůstává stále kontroverzní. Důvodem je složitá patofyziologie zahrnující komplikace jako jsou atelektáza s hyperinflací nebo nepoměr perfuze a ventilace. Dalším důvodem je malé množství klinických studií zabývajících se určením vhodného typu ventilační podpory u novorozenců s MAS. V dnešní době se nejčastěji uplatňuje konvenční umělá plicní ventilace s ventilačním režimem IMV. V případech s výraznou regionální nebo globální atelektázou se používá maximální inspirační tlak (PIP), který otevírá alveoly nebo pozitivní tlak na konci výdechu (PEEP), který brání kolapsu alveolů na konci výdechu. Hlavním cílem UPV je dosažení optimální výměny dýchacích plynů společně s minimálním rizikem vzniku plicního barotraumatů. Při UPV ale může dojít k hyperventilaci, která následně může vyvolat alkalózu. Při rozvoji alkalózy se objevuje riziko neurologického poškození mozku vyvolaného vazokonstrikcí a může dojít až k sensorineurální ztrátě sluchu. V takových situacích by měly být zváženy některé další formy terapie (např. inhalace oxidu dusnatého nebo vysokofrekvenční ventilace), aby se zabránilo vzniku těchto komplikací (Goel, Nangia, 2017, str. 24).

5.1.3 Vysokofrekvenční ventilace

Pokud dojde k selhání terapie pomocí konvenční UPV, je možné ji nahradit vysokofrekvenční ventilací (HFV), která byla i přes nedostatek klinických důkazů shledána jako významně prospěšná při léčbě novorozenců se závažnou formou MAS. Velkou výhodou HFV je snížení rizika barotraumatů a rozvoje air leak syndromů (např. pneumotorax nebo plicní intersticiální emfyzém). Uvádí se, že 20-30 % novorozenců s MAS, kteří vyžadují intubaci a ventilační podporu, jsou léčeni pomocí HFV. HFV je často používána u novorozenců s významnou atelektázou a je výhodné ji použít u MAS s přidruženou PPHN. Důvodem je příznivější reakce na inhalaci oxidu dusnatého (NO) u ventilace pomocí HFV než u konvenční UPV. Přičemž nedávné důkazy naznačují, že selhání této kombinace (inhalace NO+HFV) a

nutnost provedení extrakorporální membránové oxygenace (ECMO) nastane pouze u 5 % léčených novorozenců (Goel, Nangia, 2017, str. 24).

5.1.4 Inhalace oxidu dusnatého

PPHN je běžnou komplikací a jednou z hlavních příčin úmrtí novorozenců u závažných forem MAS. Jako možnost terapie PPHN se nabízí právě inhalace NO, který působí na hladkou svalovinu cév a způsobuje selektivní plicní vazodilataci, snižuje nepoměr mezi perfuzí a ventilací a tím celkově zlepšuje okysličování. Protože neovlivňuje systémovou vaskulární rezistenci, ale naopak zlepšuje průtok krve v plicích, snižuje se riziko vzniku pravolevého zkratu. Některé randomizované kontrolované studie prokázaly, že terapie inhalací NO snižují potřebu ECMO a mortalitu novorozenců s respiračním selháním a PPHN. Významná je také kombinace terapie HFV a inhalace NO, která zlepšuje oxygenaci u některých novorozenců s PPHN. HFV pomáhá zlepšit plicní inflaci, a tím snižuje riziko vzniku plicního zkratu a inhalovaný NO se snáze dostává do plicního oběhu. Ovšem významná část novorozenců (30-50 %) s diagnózou PPHN na léčbu NO neodpovídá a tato terapie je velmi nákladná a v rozvojových zemích často není volně dostupná (Chettri et al., 2016, str. 1128). I přesto, že inhalace NO nebyla primárně navržena pro léčbu MAS, významnou část pacientů zahrnutých do studií zkoumajících terapii inhalovaným NO pro PPHN, tvořili právě novorozenci s MAS (Vain, Batton, 2017, str. 217).

Byly vyzkoušeny i některé další vazodilatátory jako alternativa NO, například inhibitory fosfodiesterázy (sildenafil, dipyridamol a zaprinast), ale prozatím neexistuje dostatek klinických studií a léčených novorozenců k potvrzení této terapie (Goel, Nangia, 2017, str. 25).

5.1.5 Extrakorporální membránová oxygenace

ECMO neboli mimotělní okysličování je způsob dechové podpory, při které dochází pomocí pumpy k odvádění krve mimo tělo pacienta. Následně je krev okysličená a částečně zbavena oxidu uhličitého v oxygenátoru a navrácena zpět do organismu. Pokud dojde k selhání dýchacího a kardiovaskulárního systému a terapie pomocí konvenční a nekonvenční UPV je neúčinná, ECMO představuje v takovém případě vysoce specializovanou a účinnou léčbu. Existují dva typy mimotělního okysličování. V prvním případě se jedná o tzv. veno-venózní ECMO, které je indikováno při respiračním selhání. Pokud zároveň s dýchacím systémem selhává i systém oběhový, používá se tzv. veno-arteriální ECMO. I v případě terapie pomocí ECMO se mohou objevit komplikace a u novorozenců se nejčastěji jedná o ischemii mozku, intrakraniální krvácení a infekční komplikace (Vobruba et al., 2015, str. 214, 216, 218). Corno

et al. (2020, str. 16) uvádějí jako jednu z hlavních komplikací ECMO renální selhání. V rámci své studie prokázali 17, 6 % případů poškození ledvin u novorozenců na ECMO.

ECMO se využívá u novorozenců s těžkým MAS a respiračním selháním, a právě MAS je označován jako nejčastější indikace pro ECMO na neonatologických odděleních. Uvádí se, že až 35 % novorozenecké populace vyžadující ECMO jsou novorozenci s diagnostikou MAS. Tato terapie je velice účinná, dokazuje to vysoká míra přežití, která dosahuje až 95 % (Chettri et al., 2016, str. 1129). Obvyklou indikací pro zahájení ECMO je těžká hypoxémie novorozence, která přetrvává i přes snahu optimální ventilace. S příchodem novějších terapií se počet novorozenců vyžadujících ECMO významně snížil. Je také dokázáno, že novorozenci léčení pomocí ECMO prokazují nižší míru závažného postižení po prvním roce života (Goel, Nangia, 2017, str. 25).

5.1.6 Léčba surfaktantem

Škodlivý účinek mekonium na produkci a funkci surfaktantu je prokázáným faktem, který je základem pro použití surfaktantu jako léčebného prostředku u závažných forem MAS. Léčba surfaktantem může být u novorozenců provedena dvěma způsoby. První možností je podání surfaktantu bolusově, možností druhou je bronchoalveolární laváž. Ve vyspělých zemích se používá častěji forma bolusového podání, která je uplatňována u 30-50 % ventilovaných novorozenců s MAS. Avšak bronchoalveolární laváž byla v některých klinických studiích shledána jako prospěšná ve zlepšení oxygenace a její provedení může celkově zkrátit dobu ventilace novorozence (Goel, Nangia, 2017, str. 24). V některých případech terapie bronchoalveolární laváží byl zaznamenán výskyt komplikací (hypotenze, epizody hypoxémie), kvůli kterým musela být léčba ukončena (Chettri et al., 2016, str. 1128).

Nedávný systematický přehled hodnotící účinek terapie jak bolusové, tak bronchoalveolární laváží, dospěl k závěru, že obě formy zkracují délku hospitalizace novorozence a trvání mechanické ventilace a snižují potřebu ECMO, úmrtnost však zůstává stejná. Kanadská pediatrická společnost doporučuje zahájit léčbu exogenním surfaktantem u všech intubovaných novorozenců s MAS, kteří vyžadují $FiO_2 > 50\%$. Pro dosažení optimálních výsledků u novorozenců s těžkým MAS by měla být terapie surfaktantem používána uvážlivě, nasazena včas a v případě potřeby opakována. Pro potvrzení účinku léčby, stanovení přesných dávek a určení ideálního způsobu podání surfaktantu je nutné provedení dalších studií (Goel, Nangia, 2017, str. 24).

5.1.7 Antibiotika

Bylo dokázáno, že mekonium zvyšuje bakteriální růst in vitro a riziko intraamniální infekce je zvýšeno v přítomnosti MSAF. Proto často většina novorozenců s MSAF dostává antibiotika jako součást celkové léčby. Nicméně velká část klinických studií neprokázala rutinní podávání antibiotik novorozencům s MAS jako přínosné (Goel et al., 2015, str. 238). Vztah mezi aspirací mekonie a rozvojem sepse není stále jasně popsán a úloha antibiotik v rutinní léčbě MAS zůstává kontroverzní. Výsledky jedné z provedených metaanalýz uvádějí, že použití antibiotik u novorozenců s MAS nevedlo k významnému snížení rizika mortality, vzniku sepse nebo délky hospitalizace. Vzhledem k omezenému počtu studií a nízkému počtu novorozenců s MAS je třeba roli antibiotik v léčbě MAS přehodnotit (Goel, Nangia, 2017, str. 25). Straňák a Janota (2015, str. 489) ovšem také doporučují profylaktické podávání širokospektrých antibiotik do vyloučení přítomnosti infekce. Nejčastěji je podáván penicilin nebo ampicilin s gentamicinem.

Indická randomizovaná kontrolovaná studie ukázala, že rutinní profylaktické podávání antibiotik nemá prokazatelný přínos v terapii novorozenců narozených se zkalenou plodovou vodou, zejména u těch, kteří neprojevují žádné symptomy rozvoje MAS. Nebylo potvrzeno ani snížení výskytu infekčních a respiračních komplikací a profylaktickým podáváním antibiotik není ovlivněna ani celková morbidita a mortalita těchto novorozenců. V závěru studie je uvedeno, že neexistuje významný rozdíl ve výskytu infekce u novorozenců s MSAF jak léčených, tak neléčených antibiotiky. Autoři studie proto doporučují vyhnout se empirickému podávání antibiotik novorozencům s MSAF bez doložených důkazů o přítomnosti infekce (Goel et al., 2015, str. 242, 243).

5.1.8 Steroidy

Rozvoj plicního a systémového zánětu je klíčovým znakem patofyziologie MAS. Toto tvrzení poskytuje zdůvodnění použití steroidů u těžkých forem MAS. Léčba pomocí steroidů může vést ke zlepšení funkce plic (Goel, Nangia, 2017, str. 25). Rana et al. (2018, str. 258) ve své kontrolní randomizované studii uvádějí, že použití intravenózních a nebulizovaných steroidů významně snížily závislost na kyslíku, potřebu UPV a výskyt dechových potíží a dlouhodobých komplikací.

Léčba steroidy může být prospěšná u novorozenců s těžkým MAS, u kterých je přítomen plicní edém, hypoxická plicní vazokonstrikce nebo zánět. Nebylo však prokázáno, že by systémová léčba steroidy snižovala úmrtnost novorozenců s MAS. Neexistuje také dostatek

klinických důkazů potvrzujících tuto terapii, a proto se rutinní léčba pomocí steroidů prozatím nedoporučuje (Chettri et al., 2016, str. 1128).

5.1.9 Terapeutická hypotermie

Řízená hypotermie je účinnou léčbou hypoxicko-ischemické encefalopatie, která vzniká na podkladě perinatální asfyxie. Provádí se jako podchlazení celého těla při konstantní teplotě 33,5 °C, zahajuje se krátce po narození a probíhá dalších 72 hodin. Příznivý účinek terapeutické hypotermie na mozkovou tkáň novorozence je velmi dobře znám, neexistuje však dostatek informací o účinku na jiné orgány. Existují hypotézy, které naznačují, že podchlazení těla novorozence by mohlo mít účinek na zlepšení mechaniky plic (ovlivnění funkce surfaktantu) a snížení hladiny zánětlivých mediátorů. Regulovaná hypotermie by tedy mohla být užitečná v léčbě respiračních onemocnění charakterizovaných zánětem plicní tkáně, do kterých patří mimo jiné i MAS. Je popisován příznivý účinek hypotermie na okysličení a klinické výsledky novorozenců s MAS, který je často spojován právě s perinatální asfyxií (Autilio et al., 2018, str. 2). Jakékoli klinické využití terapeutické hypotermie pro MAS však stále zůstává experimentální a mělo by být užíváno s řádnou opatrností a pečlivým monitoringem EKG (Giesinger, McNamara, 2018, str. 286).

5.2 Prevence

V posledních dvou desetiletích dochází k významnému snížení výskytu MAS. Důvodem je snaha preventivně zabránit vzniku MSAF a následnému rozvoji MAS a přidružených komplikací jistými opatřeními. Tato opatření zahrnují plánovanou indukci porodu u těhotenství delších než 41 týdnů, snížení výskytu porodní asfyxie a včasná intervence u plodů s fetálním distresem. Dalšími způsoby, kterými lze v některých případech zabránit MAS, jsou amnioinfuze a odsávání mekonium z dýchacích cest (Chettri et al., 2016, str. 1126). Rozvoji MAS lze do značné míry také předcházet pečlivým a přesným monitorováním plodu při porodu (CTG) a uplatněním vhodných doporučených postupů péče na porodním sále. Určení rizikových faktorů může pomoci při výběru novorozenců, kteří vyžadují zvýšený dohled a intenzivní péči ihned po porodu (Paudel et al., 2020, str. 2).

5.2.1 Amnioinfuze

Amnioinfuze znamená vpravení teplého solného (fyziologického) roztoku do amniotické dutiny skrze cervix pomocí transcervikálního katetru. Cílem amnioinfuze je zředění hustého

mekonia, čímž dochází ke snížení jeho zánětlivých a mechanických účinků na respirační systém novorozence, a dále pak zabránění komprese pupeční šňůry a vzniku hypoxie (Argyridis, Arulkumaran, 2016, str. 228). Pro zamezení komprese pupeční šňůry se amnioinfuze využívá často u plodů s oligohydraniem, protože kromě naředění hustého mekonium se také zvětší objem plodové vody v amniotické dutině. Amnioinfuze může vést také ke snížení rizika gaspingu a následné aspirace mekonium. Jsou známy vážné komplikace, které se při amnioinfuzi mohou vyskytnout a patří mezi ně například předčasný odtok plodové vody, abrupce placenty, předčasný porod, výhřez pupečníku, embolie plodovou vodou až úmrtí matky (Chettri et al., 2016, str. 1126, 1127). Metaanalýza 13 studií prokázala příznivé účinky amnioinfuze u plodů s MSAF. Pomocí amnioinfuze došlo ke snížení incidence MAS, počtu císařských řezů, přítomnosti mekonium v dýchacích cestách a acidózy novorozence. Nicméně přínosy amnioinfuze jsou v rozporu s rizikem vzniku výše uvedených komplikací, a proto organizace The American College of Obstetricians and Gynecologists rutinní používání amnioinfuze nedoporučuje (Goel, Nangia, 2017, str. 22).

5.2.2 Kontinuální monitoring

Jistým preventivním opatřením je také kontinuální intrapartální monitorace srdeční frekvence plodu pomocí kardiokografu. Podle srdeční frekvence plodu, která je zaznamenávána v průběhu celého porodu, je možné odhalit základní patologické příčiny uvolnění mekonium do plodové vody, tj. hypoxie nebo infekce plodu. Jako nejdůležitější prediktor závažného MAS byla stanovena přetrvávající tachykardie plodu (Mitchell, Chandrahara, 2018, str. 121). Přítomnost mekonium v plodové vodě bývá spojena s přítomností patologických parametrů na CTG záznamu. Pokud je současně přítomen patologický záznam CTG a MSAF, riziko morbidity a mortality novorozence je třikrát vyšší. Mezi nejběžnější patologie na CTG, které souvisí s nepříznivými klinickými výsledky novorozence, patří prolongované decelerace, těžké variabilní decelerace, bradykardie a tachykardie (Argyridis, Arulkumaran, 2016, str. 228, 229).

5.2.3 Odsávání dýchacích cest

Na základě konceptu, že aspirace mekonium probíhá častěji již v děloze než po porodu, bylo prováděno intrauterinní endoskopické orofaryngeální odsávání mekonium z dýchacích cest v případech, kdy se při odtoku plodové vody objevilo husté mekonium (Chettri et al., 2016, str. 1127). Tato praktika byla považována za standardní postup více než 25 let na základě klíčové studie od Carson et al. (1976), kteří dospěli k závěru, že intrapartální rutinní odsávání

novorozenců s MSAF významně snižuje výskyt a závažnost MAS. Avšak v posledním desetiletí bylo provedeno několik výzkumů ohledně této problematiky a jakýkoliv přínos této praktiky byl vyvrácen. Na základě toho bylo rutinní intrapartální orofaryngeální odsávání u vitálních novorozenců s MSAF odstraněno z pokynů NRP z roku 2005 a nyní se již nepraktikuje (Goel, Nangia, 2017, str. 23).

Intubace a endotracheální odsávání novorozenců s MSAF po porodu zůstává stále kontroverzním a diskutovaným tématem. V souladu s doporučeními NRP z roku 2010 bylo endotracheální odsávání po porodu prováděno u nevitálních novorozenců s MSAF pro nedostatek důkazů o prospěšnosti nebo naopak nevýhodách tohoto postupu. Nedávné studie však dospěly k závěru, že endotracheální odsávání nesnižuje výskyt MAS ani mortalitu jak u vitálních, tak u nevitálních novorozenců s MSAF. Proto nejnovější směrnice ILCOR (Mezinárodní styčný výbor pro resuscitaci) z roku 2015 nedoporučují rutinní intubaci a endotracheální odsávání ani u nevitálních novorozenců (Goel, Nangia, 2017, str. 23).

Podle Evropské rady pro resuscitaci a Světové zdravotnické organizace je doporučeno odsávání novorozence ihned po porodu jen v případech, kdy jsou viditelně jasné známky obstrukce dýchacích cest. Pokud má novorozenec zkalenou plodovou vodu, ale spontánně dýchá, je doporučeno odsávání pouze při potvrzených dechových obtížích. Při agresivním odsávání mohou vzniknout komplikace, mezi které patří oddálení spontánní ventilace, spasmus laryngu, nižší APGAR skóre, nižší saturace kyslíkem, způsobení traumatu dýchacích cest, hypoxémie nebo hypoxie (Fendrychová, 2017, str. 258).

5.3 Péče o novorozence s MSAF bezprostředně po porodu

Pokud je během porodu zaznamenána zkalená plodová voda, která je vážným perinatálním rizikovým faktorem, měli by být při narození dítěte přítomni minimálně 2 členové zdravotnického týmu a osoba, která je schopná provést intubaci. Pokud jsou známy některé další rizikové faktory, které by mohly zvýšit pravděpodobnost rozsáhlé resuscitace, měl by být u porodu přítomen zdravotnický tým s plnými resuscitačními schopnostmi (Zaichkin et al., 2016, str. 187). Zdravotnický tým by měl mít připraven veškeré vybavení a pomůcky pro případnou intubaci a resuscitaci, včetně pomůcek ke katetrizaci pupečníku a základních léků k resuscitaci (Huang, Winokur, 2019, str. 8).

Jestliže novorozenec po porodu dýchá neefektivně nebo nedýchá vůbec, zdravotníci by se měli soustředit na zajištění ventilace během první minuty po narození. U novorozenců po 35. týdnu těhotenství se začíná s podáváním 21% kyslíku pomocí ventilace přetlakem.

U novorozenců narozených před 35. týdnem je doporučeno začít s 21% až 30% kyslíkem. Pro dosažení cílové saturace kyslíkem se doporučuje zahájit okysličování s volným průtokem na 30 %. Pokud novorozenec trpí dechovou tísní nebo i navzdory 100% okysličování nelze dosáhnout požadované saturace, je nutné zvážit ventilaci pomocí CPAP. Pokud není novorozenec vitální (má snížený svalový tonus, trpí dechovou tísní nebo je hodnota srdeční frekvence pod 100 tepů/min), je nutné provést resuscitaci na vyhřívaném lůžku, které zabraňuje ztrátám tepla a umožňuje během resuscitace snadný přístup k dítěti. Jestliže je po počátečních krocích resuscitace srdeční frekvence stále nižší než 100 tepů/min nebo novorozenec nedýchá, měla by být provedena ventilace pozitivním přetlakem (Huang, Winokur, 2019, str. 8).

Existují případy, kdy je plodová voda čirá, a i tak dojde k obstrukci dýchacích cest. Pokud se nezvyšuje srdeční frekvence plodu nebo nejsou na hrudníku viditelné dýchací pohyby a novorozenecký tým má podezření na obstrukci, je možné odstranit mekonium nebo husté sekrety pomocí odsávacího katetru. U novorozence s MSAF, který neprojevuje žádné potíže a je vitální, je možné v případě nutnosti odsát ústa a nos balónkovou odsávačkou a provést ošetření novorozence na těle matky (Zaichkin et al., 2016, str. 187).

Obecně platí, že novorozenci narození s MSAF projevující respirační potíže, musí být po porodu hospitalizováni na NICU. Pokud součástí nemocnice NICU není, musí být novorozenec převezen na jiné pracoviště, kde mu bude specializovaná péče poskytnuta. Péče o novorozence do přijetí na NICU nebo během převozu je převážně podpůrná. Cílem je korigovat acidózu a hypoxémii a udržet fyziologické hodnoty tělesné teploty a krevního tlaku (Huang, Winokur, 2019, str. 8).

Shrnutí teoretických východisek, jejich význam a limitace dohledaných poznatků

Přehledová bakalářská práce předkládá publikované poznatky o závažné novorozenecké komplikaci – syndromu aspirace mekonia. Obsahuje informace, které mohou posloužit jako studijní materiál zejména pro porodní asistentky, novorozenecké sestry, lékaře a studenty vysokých a vyšších odborných škol se zdravotnickým zaměřením. Nicméně může posloužit také jako informační materiál pro laickou veřejnost ke zjištění cenných informací a nahlédnutí do problematiky tématu.

Práce zpracovává poznatky z mnoha zahraničních studií. Tématu MAS se věnují studie například z Pákistánu, Indie, Etiopie, Spojených států amerických a některých evropských zemí, včetně Slovenské republiky a další. Bohužel nebyla dohledána žádná aktuální studie zabývající se tématem MAS z České republiky.

Pokud se zaměříme na kapitolu pojednávající o rizikových faktorech, problém nastává v případě nejednotnosti informací o některých konkrétních rizicích. Například v případě oligohydramnia, mužského pohlaví plodu, věku a paritě matky byly shledány v různých studiích protichůdné informace. Část studií tyto parametry jako potenciální rizika pro MSAF a MAS potvrzují, jiné studie je označují jako nevýznamné. Informace o komplikacích spojených s MAS jsou jednotné a autoři se většinou v názorech shodují, i přesto, že patofyziologie MAS je složitá a není stále zcela jasně objasněna. Jako možné léčebné metody je nejčastěji uváděna ventilační podpora, inhalace NO, léčba surfaktantem a v nejtěžších případech ECMO. Profylaktické podávání antibiotik, léčba steroidy nebo řízená hypotermie jsou metody aktuálně diskutované a je zapotřebí provedení více klinických studií k objasnění vlivu těchto terapeutických metod. Většina autorů se shoduje na tom, že celkově k pochopení problematiky MAS a pro určení optimální léčby jsou zapotřebí nové a detailnější výzkumy.

Závěr

Syndrom aspirace mekonia je závažnou komplikací postihující novorozence se zkalenou plodovou vodou. Uvolnění mekonia do plodové vody je výsledkem několika dějů, které jsou reakcí na intrauterinní stres plodu. I přesto, že zkalení plodové vody není ojedinělé a vyskytuje se u značné části porodů, neměli by porodníci brát tuto skutečnost na lehkou váhu. K aspiraci mekonia nedochází u všech novorozenců se zkalenou plodovou vodou, většina autorů uvádí incidenci výskytu MAS cca 5 %. Nicméně pokud dojde k aspiraci mekonia a rozvoji syndromu, novorozenec je ohrožen závažnými až život ohrožujícími komplikacemi.

Prvním cílem práce bylo předložit aktuální poznatky o rizikových faktorech vedoucích k MAS. Nejčastěji uváděnými riziky ze strany matky byly komplikace v těhotenství zahrnující především gestační hypertenzi, GDM a anémii, u kterých byla potvrzena vyšší incidence MSAF i následný rozvoj MAS. Některé další rizikové faktory jsou diskutovány a jejich vliv na uvolnění mekonia a jeho aspiraci novorozencem není zcela jasně potvrzen. Mezi takové faktory patří například etnicita, parita a věk matky nebo některá další onemocnění ženy v průběhu těhotenství. Nejčastějším rizikovým faktorem a hlavní příčinou vzniku MAS ze strany plodu je perinatální asfyxie, která podmiňuje kaskádu dějů vedoucích k aspiraci mekonia. Značné riziko představuje gestační věk plodu a délka trvání těhotenství. Je dokázáno, že MAS se týká především novorozenců donošených a přenášených. Existují také faktory spojené s porodem, jako například předčasný odtok plodové vody, indukce porodu nebo délka trvání porodu, které mohou zvyšovat riziko rozvoje MAS.

Druhý cíl práce je zaměřen na vzniklé komplikace po aspiraci mekonia. Mezi nejzávažnější život ohrožující komplikaci patří PPHN, která je právě také nejčastěji příčinou úmrtí. Aspirace mekonia také způsobuje obstrukci dýchacích cest, která může být rizikem pro vznik air-leak syndromu a některé složky mekonia inaktivují funkci a produkci surfaktantu, který je důležitý pro normální funkci plic. Neobjasněným tématem je účinek mekonia na rozvoj infekce. Je prokázáno, že složky mekonia mají toxický vliv a způsobují zánět plic. Existuje ale také zvýšené riziko chorioamnionitidy u novorozence s MSAF, kdy ale není jasné, zda se jedná o infekci následkem MSAF nebo zda je intrauterinní infekce predispozičním faktorem pro uvolnění mekonia do plodové vody.

Shrnutí dohledaných poznatků o nejúspěšnějších a aktuálních metodách léčby a možných formách prevence bylo třetím cílem práce. Prozatím neexistuje žádná definitivní prokázaná terapie, a proto je cílem léčby zmírnit následky komplikací a minimalizovat jejich dopad na zdraví novorozence. Většinou je nutná ventilační podpora novorozence, a to nejčastěji

pomocí konvenční UPV, v případě jejího selhání pomocí HFV. V nejtěžších případech je indikováno mimotělní okysličování, které je ovšem v terapii MAS velice účinné a udává se vysoká míra přežívání novorozenců. Pokud je MAS komplikován PPHN, je často nasazena léčba inhalovaným NO a v případě dysfunkce a inaktivace surfaktantu je indikováno jeho doplnění formou bronchoalveolární laváže nebo bolusově. Pro snížení výskytu MAS jsou využívána některá preventivní opatření, která zahrnují kontinuální monitoring plodu během porodu, ukončení těhotenství trvajících déle než 41 týdnů, amnioinfuzi a odsávání dýchacích cest novorozence. Právě odsávání dýchacích cest je stále kontroverzním a diskutovaným tématem. Během posledních několika desetiletí se doporučení ohledně odsávání několikrát změnilo a stále není zcela jasné, jaký postup je ideální. Nyní je doporučeno odsávat po porodu se zkalenou plodovou vodou pouze v případech, kdy je jasná obstrukce dýchacích cest a jsou přítomny známky dechových obtíží a rutinní intubace a endotracheální odsávání není doporučováno.

Referenční seznam

1. ADDISU, Dagne, Azezu ASRES, Getnet GEDEFAW a Simegnew ASMER, 2018. Prevalence of meconium stained amniotic fluid and its associated factors among women who gave birth at term in Felege Hiwot comprehensive specialized referral hospital, North West Ethiopia: a facility based cross-sectional study. *BMC Pregnancy and Childbirth* [online]. 18(1), 1-7 [cit. 2020-02-19]. DOI: 10.1186/s12884-018-2056-y. ISSN 1471-2393. Dostupné z: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-018-2056-y>
2. ANAND, V., S. BASU, S. S. YADAV, G. NARAYAN, B. D. BHATIA a A. KUMAR, 2018. Activation of Toll-like receptors in meconium aspiration syndrome. *Journal of Perinatology* [online]. 38(2), 137-141 [cit. 2020-01-29]. DOI: 10.1038/jp.2017.169. ISSN 0743-8346. Dostupné z: <https://search.proquest.com/docview/1992287226/FF901B4CAF0A4D48PQ/2?accountid=16730>
3. ARGYRIDIS, Savvas a Sabaratnam ARULKUMARAN, 2016. Meconium stained amniotic fluid. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* [online]. 26(8), 227-230 [cit. 2020-03-17]. DOI: 10.1016/j.ogrm.2016.05.001. ISSN 17517214. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S175172141630118X>
4. ASHWAL, Eran, Liran HIRSCH, Nir MELAMED, Amir AVIRAM, Arnon WIZNITZER a Yariv YOGEV, 2014. The association between isolated oligohydramnios at term and pregnancy outcome. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [online]. 290(5), 875-881 [cit. 2020-02-07]. DOI: 10.1007/s00404-014-3292-7. ISSN 0932-0067. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-014-3292-7>
5. AUTILIO, Chiara, Mercedes ECHAIDE, Daniele DE LUCA, Jesús PÉREZ-GIL a Jorge BERNARDINO DE LA SERNA, 2018. Controlled hypothermia may improve surfactant function in asphyxiated neonates with or without meconium aspiration syndrome. *PLOS ONE* [online]. 13(2), 1-19 [cit. 2020-03-17]. DOI: 10.1371/journal.pone.0192295. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0192295>

6. BANDYOPADHYAY, Tapas, B. D. BHATIA, H. D. KHANNA a Syed Rehan ALI, 2017. A study of oxidative stress in neonates delivered through meconium-stained amniotic fluid. *European Journal of Pediatrics* [online]. 176(3), 317-325 [cit. 2019-12-03]. DOI: 10.1007/s00431-016-2845-0. ISSN 0340-6199. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00431-016-2845-0>

7. BOUCHÈ, Carlo, Uri WIESENFELD, Luca RONFANI, Roberto SIMEONE, Paolo BOGATTI, Kristina SKERK a Giuseppe RICCI, 2018. Meconium-stained amniotic fluid: a risk factor for postpartum hemorrhage. *Therapeutics and Clinical Risk Management* [online]. 14, 1671-1675 [cit. 2020-03-06]. DOI: 10.2147/TCRM.S150049. ISSN 1178-203X. Dostupné z: <https://www.dovepress.com/meconium-stained-amniotic-fluid-a-risk-factor-for-postpartum-hemorrhag-peer-reviewed-article-TCRM>

8. BUZDAR, Nusrat, Rhodes AZEEM, Muhammad Sajid AKHTAR a Nadir BASHIR, 2017. Factors Leading to Meconium Aspiration Syndrome in Neonates. *Journal of Rawalpindi Medical College* [online]. 21(4), 371-375 [cit. 2019-12-04]. ISSN 1683-3562. Dostupné z: <http://journalrmc.com/index.php/JRMC/article/view/812>

9. CORNO, Antonio F., Gail M. FAULKNER a Chris HARVEY, 2020. Extra-corporeal membrane oxygenation for neonatal respiratory support. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* [online]. 1-29 [cit. 2020-03-13]. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2020.02.021. ISSN 10430679. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043067920300368>

10. ČESKÁ GYNEKOLOGICKÁ A PORODNICKÁ SPOLEČNOST (ČGPS), 2019. Gestační diabetes mellitus. *Sbírka doporučených postupů* [online]. (5), 1-4 [cit. 2020-03-19]. Dostupné z: <http://www.gynultrazvuk.cz/data/clanky/6/dokumenty/2019-05-gestastacni-diabetes-mellitus-dp-cgps-cls-jep-revize.pdf>

11. ČESKÁ GYNEKOLOGICKÁ A PORODNICKÁ SPOLEČNOST (ČGPS), 2019. Management hypertenzních onemocnění v těhotenství. *Sbírka doporučených postupů* [online]. (6), 1-6 [cit. 2020-03-19]. Dostupné z: <http://www.gynultrazvuk.cz/data/clanky/6/dokumenty/2019-06-management-hypertenznich-onemocneni-v-tehotenstvi-dp-cgps-cls-jep-revize.pdf>

12. ESTIÚ, Maria C., Maria A. FRAILUNA, Carla OTERO, Marcela DERICCO, Catherine WILLIAMSON, Jose J. G. MARIN, Rocio I. R. MACIAS a Gianfranco D. ALPINI, 2017. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. *PLOS ONE* [online]. 12(4), 1-15 [cit. 2020-01-29]. DOI: 10.1371/journal.pone.0176504. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0176504>
13. FENDRYCHOVÁ, Jaroslava, 2017. Adaptovaný klinický doporučený postup: Odsávání novorozenců a kojenců. *Pediatric pro praxi* [online]. 18(4) 258-261 [cit. 2020-02-26]. ISSN 1803-5264. Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2017/04/14.pdf>
14. FIRDOZ, SK. Mohammed, T. Vinay KUMAR, P. Divya JYOTHI, Undrakonda AJAY, G. V. Naveen KUMAR a K. Paul PRATHEEK, 2019. Sulphasalazine Induced Hepatotoxicity, A Risk factor of Meconium Aspiration Syndrome in neonates: A Case Study. *Research Journal of Pharmacy and Technology* [online]. 12(3), 1201-1205 [cit. 2020-01-29]. DOI: 10.5958/0974-360X.2019.00200.2. ISSN 0974-3618. Dostupné z: <https://search.proquest.com/docview/2270414063/6807816DE7DC41F2PQ/1?accountid=16730>
15. GIESINGER, Regan E. a Patrick J. MCNAMARA, 2018. The Impact of Therapeutic Hypothermia on Pulmonary Hemodynamics of Meconium Aspiration Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 198(2), 286-287 [cit. 2020-03-17]. DOI: 10.1164/rccm.201802-0207LE. ISSN 1073-449X. Dostupné z: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201802-0207LE>
16. GOEL, Ankita a Sushma NANGIA, 2017. Meconium aspiration syndrome: challenges and solutions. *Research and Reports in Neonatology* [online]. 7, 19-28 [cit. 2020-02-16]. DOI: 10.2147/RRN.S78106. ISSN 1179-9935. Dostupné z: <https://search.proquest.com/docview/2228708081/5E20DE5E9345489APQ/1?accountid=16731-article-RRN>

17. GOEL, Ankita, Sushma NANGIA, Arvind SAILI, Akanksha GARG, Sunita SHARMA a V. S. RANDHAWA, 2015. Role of prophylactic antibiotics in neonates born through meconium-stained amniotic fluid (MSAF)—a randomized controlled trial. *European Journal of Pediatrics* [online]. 174(2), 237-243 [cit. 2020-03-16]. DOI: 10.1007/s00431-014-2385-4. ISSN 0340-6199. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00431-014-2385-4>
18. HÁJEK, Zdeněk, Evžen ČECH, Karel MARŠÁL, et al., 2014. *Porodnictví: pro studenty všeobecného lékařství a porodní asistence*. 3., zcela přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4529-9.
19. HOFER, Nora, Katharina JANK, Volker STRENGER, Jasmin PANSY a Bernhard RESCH, 2016. Inflammatory indices in meconium aspiration syndrome. *Pediatric Pulmonology* [online]. 51(6), 601-606 [cit. 2020-03-06]. DOI: 10.1002/ppul.23349. ISSN 87556863. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.23349>
20. HUANG, Lisa a Elizabeth J. WINOKUR, 2019. A Sticky Situation: Meconium Aspiration in the Emergency Department. *Journal of Emergency Nursing* [online]. 45(1), 6-11 [cit. 2019-11-18]. DOI: 10.1016/j.jen.2018.06.007. ISSN 00991767. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009917671830014X>
21. CHAND, Saroop, Aamna SALMAN, Razia Mustafa ABBASSI, Abdul Rehman SIYAL, Fayaz M AHMAD, Abdul Lateef LEGHARI, Ashmal Sami KABANI a Sajid ALI, 2019. Factors Leading To Meconium Aspiration Syndrome in Term and Post-term Neonates. *Cureus* [online]. 11(9), 1-7 [cit. 2020-02-20]. DOI: 10.7759/cureus.5574. ISSN 2168-8184. Dostupné z: <https://www.cureus.com/articles/22476-factors-leading-to-meconium-aspiration-syndrome-in-term--and-post-term-neonates>
22. CHETTRI, Subhash, B. Vishnu BHAT a B. ADHISIVAM, 2016. Current Concepts in the Management of Meconium Aspiration Syndrome. *The Indian Journal of Pediatrics* [online]. 83(10), 1125-1130 [cit. 2020-02-13]. DOI: 10.1007/s12098-016-2128-9. ISSN 0019-5456. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s12098-016-2128-9>

23. CHOI, Woneui, Heejeong JEONG, Suk-Joo CHOI, Soo-Young OH, Jung-Sun KIM, Cheong-Rae ROH a Jong-Hwa KIM, 2015. Risk factors differentiating mild/moderate from severe meconium aspiration syndrome in meconium-stained neonates. *Obstetrics and Gynecology Science* [online]. 58(1), 24-31 [cit. 2020-02-19]. DOI: 10.5468/ogs.2015.58.1.24. ISSN 2287-8572. Dostupné z: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.5468/ogs.2015.58.1.24>
24. CHOWDHURY, Naema, B. Louise GILES a Sharon D. DELL, 2019. Full-Term Neonatal Respiratory Distress and Chronic Lung Disease. *Pediatric Annals* [online]. 48(4), 175-181 [cit. 2020-03-04]. DOI: 10.3928/19382359-20190328-01. ISSN 1938-2359. Dostupné z: <https://search.proquest.com/docview/2209682625/25F8A90B82DD4DD4PQ/11?accountid=16730>
25. KARABAYIR, Nalan, Ali DEMIREL a Elvan BAYRAMOGLU, 2015. Blood lactate level and meconium aspiration syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [online]. 291(4), 849-853 [cit. 2020-01-30]. DOI: 10.1007/s00404-014-3482-3. ISSN 0932-0067. Dostupné z: <https://search.proquest.com/docview/2261525229/fulltextPDF/8A96FDDDC8914DF7PQ/1?accountid=16730>
26. KOPINCOVÁ, Jana a Andrea ČALKOVSKÁ, 2016. Meconium-induced inflammation and surfactant inactivation: specifics of molecular mechanisms. *Pediatric Research* [online]. 79(4), 514-521 [cit. 2020-03-01]. DOI: 10.1038/pr.2015.265. ISSN 0031-3998. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/pr2015265>
27. KOPINCOVÁ, J., D. MOKRÁ, P. MIKOLKA, M. KOLOMAZNÍK a A. ČALKOVSKÁ, 2014. N-acetylcysteine advancement of surfactant therapy in experimental meconium aspiration syndrome: possible mechanisms. *Physiological Research* [online]. 63(4), 629-642 [cit. 2020-01-30]. ISSN 1802-9973. Dostupné z: https://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/63%20Suppl%204/63_S629.pdf

28. LAMA, Susana, Shyam Kumar MAHATO, Nagendra CHAUDHARY, Nikhil AGRAWAL, Santosh PATHAK, Om Prakash KURMI, Baldev BHATIA a Kailash Nath AGARWAL, 2018. Clinico-radiological Observations in Meconium Aspiration Syndrome. *Journal of Nepal Medical Association* [online]. 56(209), 510-515 [cit. 2020-02-19]. DOI: 10.31729/jnma.3340. ISSN 1815-672X. Dostupné z: <https://www.jnma.com.np/jnma/index.php/jnma/article/view/3340>
29. LEBSO, Meaza, Anchamo ANATO, Eskindir LOHA a Stephen L. CLARKE, 2017. Prevalence of anemia and associated factors among pregnant women in Southern Ethiopia: A community based cross-sectional study. *PLOS ONE* [online]. 12(12), 1-11 [cit. 2020-02-16]. DOI: 10.1371/journal.pone.0188783. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0188783>
30. LI, Ju-Yueh, Peng-Hui WANG, Salvatore Giovanni VITALE, San-Nung CHEN, Marina MARRANZANO, Antonio CIANCI, Li-Te LIN a Kuan-Hao TSUI, 2019. Pregnancy-induced hypertension is an independent risk factor for meconium aspiration syndrome: A retrospective population based cohort study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 58(3), 396-400 [cit. 2020-02-06]. DOI: 10.1016/j.tjog.2018.11.034. ISSN 10284559. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1028455919300701>
31. MILLER, K. M., G. XING a C. K. WALKER, 2017. Meconium exposure and autism risk. *Journal of Perinatology* [online]. 37(2), 203-207 [cit. 2020-03-06]. DOI: 10.1038/jp.2016.200. ISSN 0743-8346. Dostupné z: <https://search.proquest.com/docview/1862692115/F00B54F1BCE848E2PQ/2?accountid=16730>
32. MITCHELL, Sian a Edwin CHANDRAHARAN, 2018. Meconium-stained amniotic fluid. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* [online]. 28(4), 120-124 [cit. 2020-02-28]. DOI: 10.1016/j.ogrm.2018.02.004. ISSN 17517214. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751721418300344>

33. MOHAMMAD, Nadia, Taha JAMAL, Arjumand SOHAILA a Syed Rehan ALI, 2018. Meconium stained liquor and its neonatal outcome. *Pakistan Journal of Medical Sciences* [online]. 34(6), 1392-1396 [cit. 2019-11-19]. DOI: 10.12669/pjms.346.15349. ISSN 1681-715X. Dostupné z: <http://pjms.com.pk/index.php/pjms/article/view/15349>
34. PANDITA, Aakash, Srinivas MURKI, Tejo Pratap OLETI, Baswaraj TANDUR a Sai KIRAN, 2018. Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Infants With Meconium Aspiration Syndrome A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics* [online]. 172(2), 161-165 [cit. 2019-11-19]. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.3873. ISSN 2168-6203. Dostupné z: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2017.3873>
35. PAUDEL, Prajwal, Avinash K SUNNY, Pragya G POUDEL, et al., 2020. Meconium aspiration syndrome: Incidence, associated risk factors and outcome-evidence from a multicentric study in low-resource settings in Nepal. *Journal of Paediatrics and Child Health* [online]. 1-6 [cit. 2020-02-07]. DOI: 10.1111/jpc.14703. ISSN 1034-4810. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jpc.14703> (nemá rozsah stran, číslo a ročník?)
36. POLÁČKOVÁ, R., J. MALÝ, P. POKORNÁ, Z. STRAŇÁK, 2019. Řízená hypotermie v léčbě hypoxicko-ischemické encefalopatie. *Česká neonatologická společnost* [online], 1-5 [cit. 2020-03-19]. Dostupné z: <http://www.neonatology.cz/upload/www.neonatology.cz/Legislativa/Postupy/hie-a-rizena-hypotermie-revize-doporuceneho-postupu-27052019.pdf>
37. PROCHÁZKA, Martin a Radovan PILKA, 2018. *Porodnictví: pro studenty všeobecného lékařství a porodní asistence*. 2. přepracované vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-5322-4.

38. RANA, Kriti Sundar, Mithun Chandra KONAR, Kamirul ISLAM, Kanai Lal BARIK, Kaustav NAYEK a Asok Kumar DATTA, 2018. Study on effects of steroid on clinical course, short-term and long-term outcomes in neonates with meconium aspiration syndrome. *Journal of Neonatal Nursing* [online]. 24(5), 257-260 [cit. 2020-03-16]. DOI: 10.1016/j.jnn.2018.06.001. ISSN 13551841. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1355184118300516>
39. STEURER, Martina A., Rebecca J. BAER, Scott OLTMAN, Kelli K. RYCKMAN, Sky K. FEUER, Elizabeth ROGERS, Roberta L. KELLER a Laura L. JELLIFFE-PAWLOWSKI, 2019. Morbidity of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in the First Year of Life. *The Journal of Pediatrics* [online]. 213, 58-65 [cit. 2020-03-03]. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.06.053. ISSN 00223476. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347619308170>
40. STRAŇÁK, Zbyněk a Jan JANOTA, 2015. *Neonatologie*. 2., přepracované a rozšířené vydání. Praha: Mladá fronta. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3861-4.
41. VAIN, Nestor E. a Daniel G. BATTON, 2017. Meconium “aspiration” (or respiratory distress associated with meconium-stained amniotic fluid?). *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* [online]. 22(4), 214-219 [cit. 2020-02-28]. DOI: 10.1016/j.siny.2017.04.002. ISSN 1744165X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1744165X17300434>
42. VERLATO, Giovanna, Manuela SIMONATO, Sonia GIAMBELLUCA, et al., 2018. Surfactant Components and Tracheal Aspirate Inflammatory Markers in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome. *The Journal of Pediatrics* [online]. 203, 442-446 [cit. 2020-03-03]. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.08.019. ISSN 00223476. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347618311442>

43. VOBRUBA, V., J. BĚLOHLÁVEK, V. ROHN, et al., 2015. Výsledky léčby pomocí extrakorporální membránové oxygenace (ECMO) v souboru novorozenců a dětí. *Anaesthesiology & Intensive Medicine* [online]. 26(4), 213-219 [cit. 2020-03-12]. ISSN 12142158. Dostupné z: <https://eds.a.ebscohost.com/eds/detail/detail?vid=0&sid=eff61199-f5f5-43e1-b150-4e7f686a2388%40sessionmgr4006&bdata=JkF1dGhUeXBIPWlwLHVybCx1aWQmbGFuZz1jcyZzaXRIPWVkcylsaXZl#AN=109526057&db=a9h>
44. ZAICHKIN, Jeanette, Linda MCCARNEY a Gary WEINER, 2016. NRP 7th Edition: Are You Prepared? *Neonatal Network* [online]. 35(4), 184-191 [cit. 2020-03-18]. DOI: 10.1891/0730-0832.35.4.184. ISSN 0730-0832. Dostupné z: <http://connect.springerpub.com/lookup/doi/10.1891/0730-0832.35.4.184>

Seznam zkratek

- ANC – absolute neutrophil count – absolutní počet neutrofilů
- CPAP – continuous positive airway pressure – kontinuální přetlak v dýchacích cestách
- CRP – C-reaktivní protein
- ECMO – Extracorporeal Membrane Oxygenation
- EKG – elektrokardiografie
- FiO₂ – inspirační frakce kyslíku
- HFV – High Frequency Oscillation
- HIE – hypoxicko ischemická encefalopatie
- ILCOR – The International Liaison Committee on Resuscitation – Mezinárodní styčný výbor pro resuscitaci
- IMV – Intermittent Mandatory Ventilation – nesynchronizovaný ventilační režim
- IT-ratio – immature-to-total neutrophil ratio – poměr nezralých a celkových neutrofilů
- MAS – meconium aspiration syndrome – syndrom aspirace mekonia
- MSAF – meconium stained amniotic fluid – mekoniem zkalená plodová voda
- NCPAP – nasální CPAP
- NICU – neonatal intensive care unit – novorozenecká jednotka intenzivní péče
- NO – oxid dusnatý
- PaO₂ – parciální tlak kyslíku
- PaCO₂ – parciální tlak oxidu uhličitého
- PEEP – positive end expiratory pressure – pozitivní tlak na konci výdechu
- PIP – peak inspiratory pressure – maximální inspirační tlak
- PPH – poporodní krvácení
- PPHN – perzistující plicní hypertenze novorozence
- PROM – předčasný odtok plodové vody
- SP-A – povrchově aktivní protein A
- SP-B – povrchově aktivní protein B
- UPV – umělá plicní ventilace
- VEX – vakuumextraktor
- WBC – white blood cell count – počet bílých krvinek