

**Univerzita Karlova
2. lékařská fakulta**

Studijní program: Doktorské studijní programy v biomedicíně
Studijní obor: Experimentální chirurgie



MUDr. Barbora Frýbová

Predikce poškození střeva u novorozenců
s gastroschízou

Prediction of intestinal damage in neonates
with gastroschisis

Dizertační práce

Školitel: prof. MUDr. Michal Rygl, Ph.D.

Praha, 2019

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne 10.5.2019

MUDr. Barbora Frýbová

Identifikační záznam

FRÝBOVÁ, Barbora. Predikce poškození střeva u novorozenců s gastroschízou. [*Prediction of intestinal damage in neonates with gastroschisis*]. Praha, 2019, 63 s, 11 příl. Dizertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Klinika dětské chirurgie. Vedoucí práce Rygl, Michal.

Poděkování

Prof. MUDr. Michalovi Ryglovi, Ph.D., přednostovi Kliniky dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol za odborné vedení a podporu v průběhu celého studijního programu.

Prof. MUDr. Jiřímu Šnajdaufovi, DrSc. emeritnímu přednostovi Kliniky dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol za příležitost pracovat v oboru dětské chirurgie a za zkušenosti, které mi během působení na klinice předává.

MUDr. Aleně Kokešové, Ph.D., MBA vedoucí Jednotky intenzivní péče o novorozence Kliniky dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol za odbornou pomoc, podporu v průběhu studia a nakažlivý entusiasmus, se kterým svou práci vykonává.

MUDr. Štěpánovi Coufalovi, Ph.D. za odborné konzultace laboratorních metod, poskytnutí zázemí laboratoře pro výzkum a pomoc se statistickým zpracováním dat.

MUDr. Radovanu Vlkovi, prenatálnímu specialistovi a gynekologovi z Gynekologicko-porodnické kliniky 3. LF UK a FNKV za měření prenatálních parametrů u plodů s gastroschízou.

MUDr. Janu Matěchovi, prenatálnímu specialistovi a gynekologovi z Gynekologicko-porodnické kliniky 2. LF UK a FN Motol za prenatální péči a multioborovou spolupráci o rodičky s gastroschízou.

Rodině za lásku a podporu.

Preamble

Dizertační práce je předkládána jako komentovaný soubor 4 odborných publikací v recenzovaných časopisech indexovaných v databázi PUBMED:

- 1) Frybova B., Vlk R., Kokesova A, Rygl M.: Isolated prenatal ultrasound findings predict the postnatal course in gastroschisis, *Pediatr Surg Int* (2015) 31:381–387.
IMPACT FACTOR: 1.01
- 2) Frybova B., Kokesova A., Zemkova D., Rygl M.: Quality of life in patients with gastroschisis is comparable with the general population: A questionnaire survey *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2017 Mar; 161(1):75-79.
IMPACT FACTOR: 0.894
- 3) Kokesova A., Coufal S., Frybova B., Kverka M., Rygl M.: The intestinal fatty acid-binding protein as a marker for intestinal damage in gastroschisis. *PLoS ONE* 2019, 14(1): e0210797
IMPACT FACTOR: 2.766
- 4) Frýbová B., Kokešová A., Vlk R., Rygl M.: Predikce poškození střeva u pacientů s gastroschízou, *Rozhl. Chir.*, 2018, roč. 97, č. 3, s. 105-108.

Obsah

1	Úvod.....	2
2	Hypotéza a cíle dizertační práce	5
2.1	Hypotéza	5
2.2	Cíle práce	5
3	Materiál a metody	6
3.1	Materiál	6
3.2	Retrospektivně-prospektivní studie ultrazvukových markerů	8
3.3	Chirurgická léčba a technika silikonového sila.....	10
3.4	Prospektivní studie i-FABP.....	16
3.5	Dotazníková studie o kvalitě života dětí po operaci gastroschízy	17
4	Výsledky	18
4.1	Stanovení prediktivních ultrazvukových markerů	18
4.2	Zavedení techniky uzávěru defektu pomocí silikonového sila	22
4.3	Ověření validity i-FABP jako markeru pro poškození střeva.....	27
4.3.1	Demografická data souboru pacientů ve studii i-FABP.....	27
4.3.2	Dynamika i-FABP v závislosti na volbě chirurgické techniky.....	28
4.3.3	Analýza prediktivního potenciálu i-FABP	34
4.4	Zhodnocení kvality života - dotazníková studie	36
4.4.1	Kvalita života pacientů s gastroschízou	36
4.4.2	Somatická data získaná z dotazníkové studie	37
5	Diskuze.....	40
5.1	Stanovení prediktivních ultrazvukových markerů	40
5.2	Technika postupného uzávěru defektu pomocí preformovaného sila.....	42
5.3	Ověření validity i-FABP jako markeru pro poškození střeva.....	43
5.4	Dotazníková studie - Kvalita života pacientů s gastroschízou.....	45
6	Závěr	47
7	Souhrn	49
8	Summary	52
9	Literatura	55
10	Seznam použitých zkratk.....	60
11	Přílohy	62
11.1	Seznam příloh.....	62

1 Úvod

Gastroschíza (gastroschisis, GS) je nejčastější vrozená vada břišní stěny s průměrným výskytem 1 na 4000 – 5000 živě narozených dětí (Brebner A. et al, 2018). Celosvětově se v posledních 20 letech incidence gastroschízy zvyšuje (Brebner A. et al, 2018).

Etiologie vzniku gastroschízy dosud není jasná. Jedna z teorií se přiklání k zániku části mezodermu, který tvoří přední břišní stěnu. Jiní autoři se domnívají, že může vznikat trhlinou v amniu pupečního stvolu v období fyziologické herniace středního střeva (6. – 10. gestační týden) nebo poruchou migrace laterálního mezodermu, což by vysvětlovalo časný vznik gastroschízy. Nejčastěji se spekuluje o cévní etiologii vzniku – uzávěr cévy zásobující část břišní stěny by vysvětlil i vznik přidružených střevních atrézií (Holcomb GW. et al, 2014). Dalším vysvětlením pro vznik gastroschízy je zvýšená hladina estrogenu v prvním trimestru, která může způsobit trombózu fetálních cév a tím umožnit vznik defektu břišní stěny (Lubinsky M., 2012). Vzhledem ke zvyšující se incidenci gastroschízy se uvádí množství exogenních vlivů, které by mohly ke vzniku gastroschízy přispět: abúzus alkoholu a drog a nízký socioekonomický status. Z dostupných publikací také vyplývá, že výskyt GS je častější u matek mladších 21 let (Holcomb GW. et al, 2014; Rittler M. et al, 2015).

Anatomicky je gastroschíza charakterizována eventrací střevních kliček přes defekt stěny břišní, který má velikost v průměru 3-5 cm a je umístěný v 90% laterálně vpravo od pupku. Levostranné gastroschízy jsou také popisované, ale vzácné (Rahul SK. et al., 2017). Na rozdíl od omfalokély, střeva nejsou kryta amniovým vakem. Defekt, kromě nejčastěji herniovaných tenkých kliček, může obsahovat i eventrované kolon, žaludek, močový měchýř, testes nebo ovarium. S gastroschízou se pojí výskyt intestinální atrézie tenkého i tlustého střeva, která se vyskytuje v 10-15% případů (Wood SJ. et al, 2014; Phillips JD. et al, 2008). Atrézie tenkého střeva je častější. Gastroschíza není spojena s výskytem chromozomálních a strukturálních malformací. Někteří autoři ji spojují s vyšším výskytem retence varlat (15 - 30% případů) (Hill SJ., Durham MM., 2011), hydronefrózy ledviny a neurologických obtíží.



Obr. 1, 2 Novorozenci s gastroschízou, publikováno se souhlasem rodičů

Novorozence s gastroschízou lze obecně rozdělit do dvou skupin. Gastroschíza, kde je přítomna střevní atrezie, nekróza, perforace nebo volvulus se nazývá komplexní nebo komplikovaná (v anglosaských zdrojích tzv. complex gastroschisis, cGS). Pokud tyto komplikace na střevě nejsou přítomny, gastroschíza se nazývá prostá či jednoduchá (tzv. simple gastroschisis, sGS) (Lap CC. et al, 2016).

Na některých chirurgických pracovištích - např. v Brazílii - probíhá repozice herniovaných kliček přímo na porodním sále ještě na pupečníku matky, nebo na jednotkách intenzivní péče (tzv. bed-side repozice dle Bianchiho) v lokální anestezii (Pet GE. et al., 2017; Bianchi A., Dickson AP., 1998). V České republice probíhá repozice střevních kliček na sále v celkové anestezii. Pokud primární uzávěr defektu gastroschízy není možný pro velký otok kliček, malou břišní dutinu nebo velké riziko vzniku břišního kompartment syndromu, použije se technika postupného uzávěru pomocí síla.

Přežití novorozenců s gastroschízou se ve vyspělých zemích pohybuje okolo 90-95% (Brebner A. et al, 2018; Lap CC. et al, 2016). Prenatálně je GS velmi dobře diagnostikovatelná ultrazvukem již ve 12. týdnu gestace. Vzhledem k tomu, že gastroschíza v dnešní době není letální vadou, je prenatální i postnatální péče zaměřena na prevenci možných komplikací a snížení kolemporodního a peroperačního stresu novorozence. Sledování ultrazvukových parametrů prenatálního vývoje střeva gastroschízy v čase je důležité jak pro prenatální konzultaci s rodiči,

tak pro způsob a načasování porodu a navazující chirurgickou péči. Stanovení ultrazvukových markerů, které by definovaly stupeň poškození střeva a tím dokázaly předpovědět pooperační vývoj a rychlost jeho regenerace, by zlepšilo multioborovou péči o pacienty s touto vadou.

Zánětlivý proces poškození střeva u gastroschízy začíná již v děloze v okamžiku výhřezu střevních kliček přes defekt břišní stěny, kdy jsou střevní kličky omývány plodovou vodou. Makroskopicky je herniované střevo ztlustělé, kožovité, zkrácené a pokryté fibrinem. Střevo vykazuje i funkční změny – ztrátu kontraktility, sníženou enzymatickou aktivitu klků a změny v syntéze kolagenu v submukóze. Během vývoje plodu je proliferace hladké svaloviny střeva nižší než u zdravých plodů, zatímco syntéza kolagenu v submukóze je výrazně zvýšená. Nadprodukce kolagenu je významným faktorem v etiologii ztlustění střeva (Srinathan SK. et al, 1995).

Není zcela jasné, jak strukturální změny střeva u gastroschízy ovlivňují malabsorpci a zhoršenou motilitu střeva a tím růst a vývoj novorozence. Rozsáhlé poškození střevní sliznice hraje významnou roli v peri- i pooperačním období. Co možná nejrychlejší obnovení plné funkce střeva po narození je zcela zásadní pro výživu, vývoj a obranyschopnost pacientů. Vhodným biomarkerem, jehož analýzou by bylo možné kvantifikovat stupeň poškození střeva a predikovat tak alespoň částečně postnatální klinický vývoj novorozence, by mohl být Intestinal fatty acid binding protein (i-FABP) známý jako marker nekrózy střeva (enterocytů) u nekrotizující enterokolitidy (Coufal S. et al, 2016; Bingold TM. et al, 2015; Derikx JP. et al, 2007). I-FABP je cytoplazmatický protein o malé velikosti (15 kDa) zodpovědný za transport mastných kyselin v enterocytech. Uvolňuje se do cirkulace po rozpadu enterocytu. Lze ho měřit jak v séru, tak i v moči, protože je vylučován nezměněn filtrací přes glomerulární membránu. Vzhledem k tomu, že i-FABP není produkován urotraktem, jeho hodnota v moči přímo odpovídá jeho hladině v séru a tím i množství poškozených enterocytů. Výhodou i-FABP je jeho snadná dostupnost v moči, možnost neinvazivního získání ho činí vhodným biomarkerem pro novorozeneckou studii.

2 Hypotéza a cíle dizertační práce

2.1 Hypotéza

Stupeň poškození střeva u pacienta s gastroschízou lze predikovat a kvantifikovat dvěma metodami:

- 1) Ultrazvukové nálezy plodu s gastroschízou ve 30. týdnu gestace predikují stupeň poškození střeva a výskyt střevní atrezie u novorozence.
- 2) Analýzou i-FABP (Intestinal fatty acid binding protein) v moči novorozence po operaci gastroschízy lze kvantifikovat stupeň poškození střeva a rychlost jeho regenerace po operaci.

2.2 Cíle práce

- 1) Stanovení ultrazvukových markerů u plodu s gastroschízou ve 30. týdnu gestace, které predikují poškození střeva a výskyt střevní atrezie u novorozenců.
- 2) Zavedení techniky postupného uzávěru defektu gastroschízy pomocí preformovaného silikonového sila.
- 3) Ověření validity i-FABP (Intestinal fatty acid binding protein) jako markeru, který kvantifikuje poškození střeva u novorozenců s gastroschízou v závislosti na volbě chirurgické techniky uzávěru defektu (primární uzávěr, goretexové silo, silikonové silo) a predikuje rychlost obnovy funkce enterocytů.
- 4) Zhodnocení kvality života a somatického vývoje pacientů po operaci gastroschízy pomocí dotazníkové studie.

3 Materiál a metody

3.1 Materiál

Od ledna 2004 do prosince 2018 bylo na Klinice dětské chirurgie Fakultní nemocnice v Motole léčeno celkem 122 pacientů s gastroschízou.

Průměrná porodní hmotnost (g)	2258 (rozmezí 1110 - 3790)
Týden gestace v době porodu (týdny)	35.9 (rozmezí 28.5 - 38.4)
Průměrný věk matky (roky)	27 (rozmezí 15 - 38)
Císařský řez (n,%)	50 (41%)
Průměrná doba do počátku enterálního příjmu 20 ml/kg/den (dny)	17 (rozmezí 4 - 216)
Průměrná doba potřeby parenterální výživy (dny)	26 (rozmezí 7 - 123)
Průměrná doba hospitalizace (dny)	37 (rozmezí 13 - 241)
Pozitivní hemokultura (n,%)	39 (32%)
Prenatální diagnóza	114 (93%)
UPV (dny)	4
Střevní atrézie (n,%)	12 (10%)
Úmrtí (n,%)	5 (4%)

Tab. 1 Charakteristika souboru pacientů s gastroschízou operovaných v období leden 2004 - prosinec 2018

Typ studie	Počet pacientů zařazených do studie
Retrospektivně-prospektivní studie ultrazvukových markerů	97
Technika silikonového sila	4
Prospektivní studie i-FABP	53
Dotazníková studie o kvalitě života	56

Tab. 2 Počty pacientů zařazených do jednotlivých studií ze souboru pacientů s gastroschízou (celkem 122 pacientů operovaných v letech 2004 - 2018)

Studie byla schválena Etickou komisí 2. LF UK a FN Motol, podmínkou zařazení pacientů bylo podepsání Informovaného souhlasu rodičů pacientů s účastí na projektu.

3.2 Retrospektivně-prospektivní studie ultrazvukových markerů

Gastroschíza je diagnostikovatelná ultrazvukem již ve 12. - 14. týdnu gravidity a má zvýšenou hladinu AFP v prvotrimestrálním triple testu. Těhotné ženy s diagnostikovanou gastroschízou byly odeslány do perinatologického centra k dalšímu sledování. Ultrazvuková vyšetření byla na Gynekologicko-porodnické klinice FN v Motole prováděna vždy jedním specialistou v prenatalním ultrazvuku. Ve 20. (Obr. 3) a následně ve 30. týdnu gestace byly měřeny kromě jiných předepsaných parametrů i velikost defektu břišní stěny gastroschízy, intraabdominální dilatace kliček plodu (cut-off 10 mm), dilatace střevní stěny (cut-off nad 3 mm), přítomnost herniovaných orgánů defektem v břišní stěně (žaludek, tenké střevo, kolon, játra, ovaria), bylo měřeno množství plodové vody a AFI (amniotic fluid index). Oligohydramnion byl definován jako AFI pod 8 cm, euhydramnion 8-18 cm a polyhydramnion nad 18 cm (Phelan JP. et al, 1987).

Všechna data z prenatalního ultrazvuku jsou zaznamenávána a po porodu a proběhlé hospitalizaci dítěte srovnávána s vývojem novorozence za účelem určení takových prenatalních parametrů, které by predikovaly výskyt střevní atřezie a postnatální vývoj novorozence. Na základě těchto ultrazvukových markerů lze při jejich zhoršujícím se trendu (progredující dilatace střeva, dilatace střevní stěny) po poradě s dětským chirurgem indukovat porod dříve než ve 36. týdnu gestace.

Ve 36. týdnu gestace byly rodičky s plodem s gastroschízou v perinatologickém centru hospitalizovány a byl indukován porod. V této době byl již plod a jeho plicní parenchym dostatečně zralý. Gastroschíza jako vrozená vada není sama o sobě indikací k provedení císařského řezu. Ten je proveden pouze tehdy, vyžaduje-li to klinický stav dítěte nebo matky nebo v případě, že ho rodička z obav porodu dítěte s gastroschízou preferuje.



Obr. 3 Prenatální ultrazvukové vyšetření – měření velikosti defektu břišní stěny ve 20. týdnu gestace

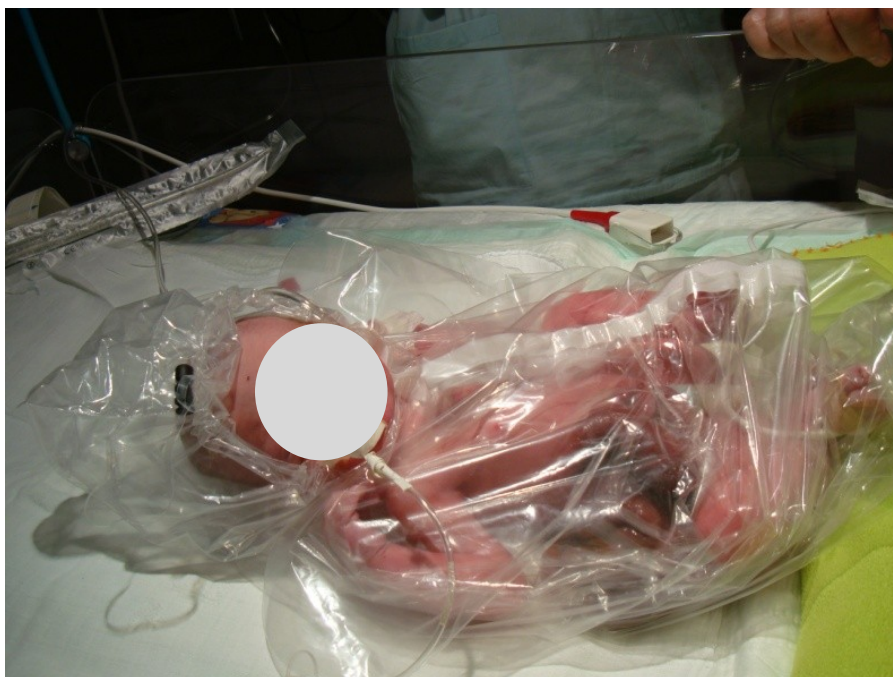
Do retrospektivně – prospektivní studie prenatálních ultrazvukových markerů byli zařazeni jen pacienti s gastroschízou narození od ledna 2004 do prosince 2018, u kterých se podařilo získat kompletní prenatální ultrazvuková data a souhlas rodiče s jejich použitím ve studii – celkem 97 pacientů.

Výsledky z prenatálních ultrazvuků z 30. týdne gestace (přítomnost intraabdominální dilatace nad 10 mm, přítomnost jiných herniovaných orgánů než je tenké střevo – kolon nebo žaludku, dále tloušťka střevní stěny rovna nebo nad 3 mm, velikost defektu v břišní stěně, přítomnost oligohydramnionu), byly porovnány s klinickým vývojem pacientů po operaci (s nálezem střevní atrezie, s dosažením minimálního enterálního příjmu 20 ml/kg/den, celkovou dobou potřeby parenterální výživy, dobou hospitalizace), s cílem najít takové prenatální ultrazvukové markery, které by předvíдалy postnatální komplikace.

Statistická analýza byla provedena pomocí Mann-Whitney U testu a Studentova T-testu.

3.3 Chirurgická léčba a technika silikonového sila

Optimální doba načasování chirurgického výkonu je 1,5 - 2 hodiny po narození, neměla by však přesáhnout 6 hodin vzhledem k velkým ztrátám tekutin a tepla otevřenou dutinou břišní a hrozícímu uskřinutí střev, která již neplavou v plodové vodě. K prevenci hypotermie se novorozenec balí ihned po porodu do sterilní pláštěnky a je uložen ve vyhřívaném boxu – viz. Obr. 4.



Obr. 4 Prevence hypotermie u novorozence s gastroschízou, publikováno se souhlasem rodičů

Na sále je před operací v celkové anestezii zaveden permanentní močový katetr – v případě novorozenců léčených ve FN Motol zavádíme výživovou cévku pro novorozence CV-01. Ten po operaci slouží k měření diurézy a nitrobřišního tlaku k monitoraci nitrobřišního tlaku.

Na Klinice dětské chirurgie FN v Motole se chirurgický výkon provádí na operačním sále v celkové anestezii, výjimečně ho lze provést na JIPovém boxu, avšak taktéž v celkové anestezii. Po zajištění pacienta anesteziologem je chirurgem provedeno šetrné rektální klyzma s vlažným fyziologickým roztokem.

Podle patologicko-anatomického nálezu na střevních kličkách se provedl buď primární uzávěr defektu nebo byla na defekt našita goretexová membrána či naloženo preformované silikonové silo.

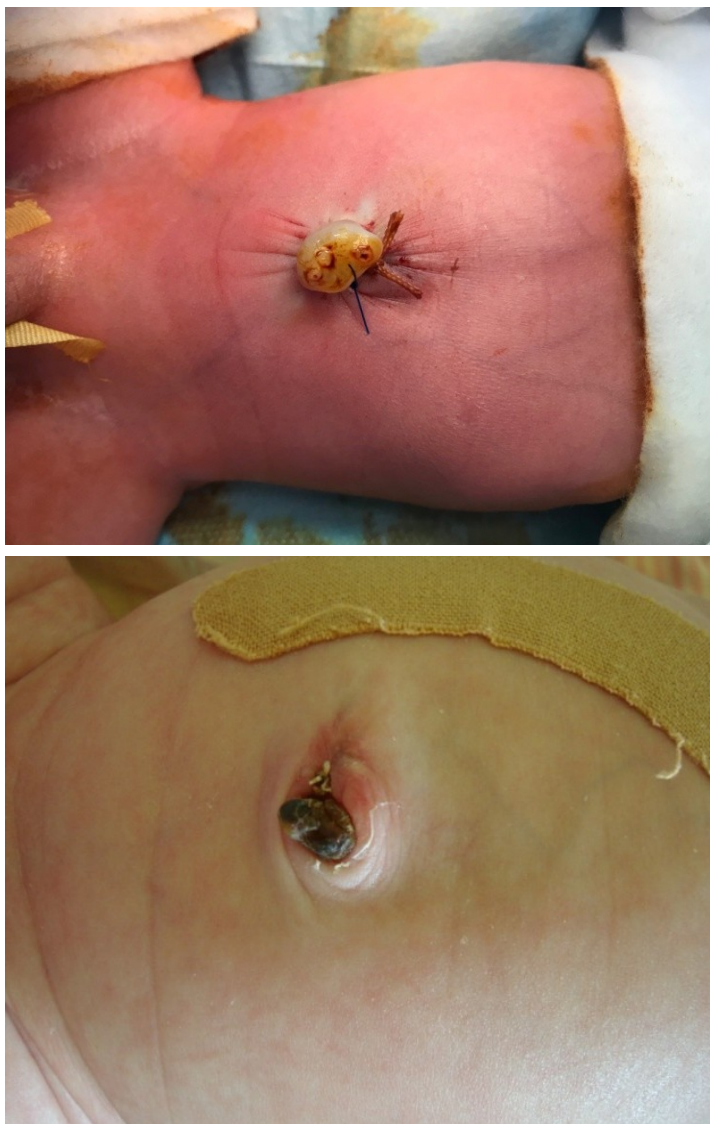
	n	%
Primární uzávěr defektu	98	80
Goretexové silo	20	17
Preformované silikonové silo	4	3

Tab. 3 Typ chirurgického řešení, n - počet pacientů, % - procento z celkového počtu pacientů

	n	%
Primární uzávěr defektu	9	75
Goretexové silo	3	25
Preformované silikonové silo	0	0

Tab. 4 Typ chirurgického řešení u pacientů se střevní atrezií, n - počet pacientů, % - procento z celkového počtu pacientů

Pokud bylo možné střevní kličky reponovat do dutiny břišní bez zvýšených nároků pacienta na ventilaci, byl proveden tzv. primární uzávěr (plastika). Repozici předcházela digitální dilatace malé břišní dutiny. Pokud to bylo nezbytně nutné, defekt byl skalpelem zvětšen. Dále byla izolována a sešita fascie, vstřebatelným materiálem bylo uzavřeno podkoží a kůže se zachováním pupečníku. Kůži preferujeme sešít tabáčkovým stehem, který má nejlepší kosmetické výsledky (Obr. 5).



Obr. 5, 6 Primární uzávěr defektu a kosmetický výsledek po třech týdnech.

Publikováno se souhlasem rodičů

Pokud primární uzávěr břišní dutiny nebylo možno provést, střevní kličky byly částečně šetrně reponovány do břišní dutiny a na defekt byla našita goretexová membrána (1mm Dual Gore-Tex, Obr. č. 7).



Obr. 7 Našití goretexové membrány na defekt, publikováno se souhlasem autora (zdroj Šnajdauf J., Škába R. et al., 2005, Dětská chirurgie, kapitola 11.23)

Místo našití sila z Gore-Texu je možné použít i preformované silikonové silo (silicone silo bag for gastroschisis, obrázek č. 8).



Obr. 8 Silikonové silo pro gastroschízu (zdroj Speciality Surgical Products, INC)

K zavedení této techniky, která dosud nebyla v České republice použita, byla získána sila od Speciality Surgical Products, INC., s průměrem kroužku 40 a 50 mm. Střeva i silo se nejdříve opláchnou vlažným fyziologickým roztokem. Silo se naloží na eventrovaná střeva a zkomprimovaný kroužek se vloží pod stěnu břišní, kde se rozvine. Silo se za poutko zavěsí nad novorozence a těsně nad střevem se přitáhne manžeta, která vyvíjí malý, ale kontinuální tlak na repozici střev do břišní dutiny. Manžetu je nutno každý den utahovat. Během 5 - 7, někdy však i 12 dní, dojde k repozici kliček do dutiny břišní a je možné defekt uzavřít. Právě postupná repozice, kterou preformované silo umožňuje, významně snižuje riziko vzniku břišního kompartment syndromu.

Parenterální výživa byla zahájena po rentgenové kontrole zavedeného centrálního žilního katetru. S enterální výživou bylo započato až po obnovení střevní peristaltiky. Po odeznění pooperačního paralytického ileu byl pacient zpočátku krmen mateřským mlékem kontinuálně do nasogastrické sondy (rychlostí 1-2 ml/hod), dávka byla regulována podle tolerance a reziduí ze žaludku, které se měřily

v pravidelných intervalech každé 3 hodiny. Při dobré toleranci byla během 3-4 dnů navyšována rychlost enterální výživy na 5-7 ml/hod, dále na 8-12 ml/hod a následně byl pacient převeden na bolusové krmení. Nutné byly pravidelné kontroly zánětlivých parametrů (minimálně jednou za 2-4 dny) a náběry hemokultur při zhoršení stavu pacienta, aby byla včas odhalena možná nastupující sepsa a nekrotizující enterokolitida.

V prvních kritických 24 - 48 hodinách po operaci byl pacient často oběhově a ventilačně nestabilní, byl alterován dlouhým pobytem mimo vyhřívání box (i přes snahu o udržení termoneutrálního prostředí včetně vyhřívací matrace na operačním sále) a zvýšením nitrobřišního tlaku po repozici střevních kliček do dutiny břišní, což způsobuje vyšší polohu bránice a zhoršení prokrvení ledvin. Pokračovali jsme proto v umělé plicní ventilaci, podávali inotropní podporu oběhu a diuretika.

U části pacientů po primárním uzávěru břišní stěny se v časném pooperačním období rozvinul břišní kompartment syndrom. Intraabdominální tlak (IAT) u dětí by se měl pohybovat kolem 4 mmHg (1 – 8 mmHg). IAT opakovaně nad 15 mmHg již signalizuje vysoké riziko dysfunkce a selhání orgánů. Trvalý IAT nad 20 mmHg asociovaný s dysfunkcí orgánů (hypotenze, metabolická acidóza, oligurie, hyperkarbie, hypoxemie) je hodnocen jako rozvinutý břišní kompartment syndrom a po neúspěchu konzervativní JIPové péče (analgosedace, neuromuskulární blokáda, pozice těla, NGS, rektální dekomprese, korekce pozitivní bilance tekutin - restrikce tekutin, diuretika) byl pacient indikován k chirurgickému řešení, tedy k dekompresi dutiny břišní (celkem 7 pacientů).

Využití měření IAT (intraabdominálního tlaku) jako časného markeru rozvíjejícího se kompartment syndromu bylo na našem oddělení standardně zavedeno v roce 2015: pacient je při měření uložen v poloze na zádech, ve vodorovné poloze (elevace hlavy zvyšuje IAT). Pokud to není z nějakého důvodu možné, pak je důležité každé další měření provádět v identické poloze jako měření první. Nejdříve je svorkou uzavřena hadička vedoucí do sběrného sáčku na moč. Stříkačkou je naplněn močový měchýř objemem 1/1 FR odpovídajícím 2-3 ml/kg (max. 25 ml), objem použité tekutiny musí být stejný pro každé měření. Poté je uzavřen kohout u stříkačky a je nutno vyčkat 30-60 vteřin, aby došlo k vyrovnání tlaků a pak lze zaznamenat hodnotu tlaku. Pokud tlak periodicky kolísá, pak je zaznamenána hodnota na konci výdechu. Záznam nitrobřišního tlaku může na

monitoru vykreslovat kolísavou křivku, která odpovídá přenosu tlakových změn z břišních tepen.

V případě těžkého kompartment syndromu vedoucího k akutnímu selhání ledvin byla použita CVVHD (kontinuální veno-venózní hemodialýza). Včasný záchyt rozvoje břišního kompartment syndromu a následná terapeutická opatření včetně uvolnění dutiny břišní měly rozhodující vliv na další morbiditu a mortalitu novorozenců po operaci.

3.4 Prospektivní studie i-FABP

Do prospektivní části studie byly zařazeni pacienti s gastroschízou, kteří se narodili od ledna 2015 do prosince 2018 a jejichž rodič souhlasil se zařazením do studie s hodnocením hladin i-FABP (Intestinal fatty acid binding protein) v moči - celkem bylo do této části studie zařazeno 35 pacientů s gastroschízou: 30 pacientů s jednoduchou sGC (21 řešeno primárním uzávěrem, 5 goretexovým silem a 4 preformovaným silikonovým silem pro gastroschízu), 5 pacientů mělo komplexní cGS (4 pacienti měli primární uzávěr, 1 goretexové silo). Dalších 18 pacientů jsme zařadili do kontrolních skupin: kontrolní skupinou pro pacienty sGS byli novorozenci z neonatologické chirurgické jednotky intenzivní péče, kteří neprodělali žádnou operaci na střevě (12 pacientů), pro pacienty s cGS to byli pacienti po operaci na střevě bez diagnózy gastroschízy (atrézie duodena a tenkého střeva, celkem 6 pacientů). Kopie souhlasu s účastí ve studii je součástí příloh této disertační práce (Příloha 9).

Vzorky moči byly nabírány z močového sáčku, kam ústí močový katetr, bezprostředně po operačním výkonu v 6-hodinových intervalech, do celkové doby 48 hodin po operačním výkonu. První část vzorku moči byla ihned odeslána do biochemické laboratoře ke stanovení močového kreatininu, druhá část odebraného vzorku moči na i-FABP analýzu byla zmrazena na -20°C až do jeho zpracování. Vzorky moči byly zpracovány technikou ELISA (Human I-FABP ELISA kit, Hycult Biotech, Uden, Nizozemí). Aby byla zohledněna aktuální koncentrace moči pacienta v době odběru vzorku, hodnota i-FABP (ng/ml) byla vztažena k hodnotě kreatininu v moči (mmol/l) (ze druhé části vzorku moči odeslaného do biochemické laboratoře) a vyjádřena jako pg/nmol kreatininu.

Hladina i-FABP byla v prvních 48 hodinách po operaci porovnána u 3 rozdílných chirurgických technik: primárního uzávěru gastroschízy, uzávěru pomocí Gore-texového sila a použití preformovaného silikonového sila. Výsledky byly statisticky vyhodnoceny a porovnány s kontrolní skupinou (děti ležící na JIP pro chirurgické novorozence bez operace na střevě).

Statistická analýza prospektivní studie byla zpracována s pomocí D'Agostino-Pearson normality testu, Mann-Whitney testu, Fisherova exaktního testu, 1way ANOVA Dunn's Multiple Comparison testu. Prediktivní hodnota i-FABP byla analyzována s použitím ROC (receiver operating characteristic) křivek.

3.5 Dotazníková studie o kvalitě života dětí po operaci gastroschízy

Rodinám pacientů s gastroschízou z let 2004 - 2012 (celkem 56) byly rozeslány dotazníky o kvalitě života (rodiče hodnotili kvalitu života na stupnici 1-4, kdy 1 byla nejlepší), jejich zařazení do společnosti, zdravotních obtíží a somatickém růstu. Do studie jsme zařadili děti starší 3 let.

Výsledky byly statisticky zpracovány a růstová data byla zhodnocena klinickým antropologem. Data byla převedena na standard deviation score (SDS) tělesné výšky, váhy a BMI dle standardů 6. celostátního antropologického výzkumu dětí a mládeže z roku 2001 v České republice (Kobzová et al., 2004). SDS průměrné tělesné výšky, váhy a BMI bylo porovnáno s nulovou hladinou SDS běžné populace jednovýběrovým t-testem. Hodnota $p < 0.05$ byla hodnocena jako statisticky významná.

Dotazník o kvalitě života je součástí příloh této práce (Příloha 7).

4 Výsledky

4.1 Stanovení prediktivních ultrazvukových markerů

Výsledky části souboru pacientů ze studie byly publikovány ve článku *Frybova B., Vlk R., Kokesova A, Rygl M.: Isolated prenatal ultrasound findings predict the postnatal course in gastroschisis, Pediatr Surg Int (2015) 31:381–387.*

Kompletní prenatalní data byla získána od 97 pacientů operovaných v letech 2004 (leden) – 2018 (prosinec). 38 dětí se narodilo císařským řezem, 59 per vias naturales, přičemž způsob vedení porodu neměl v žádném z případů na další vývoj novorozence vliv. Průměrný gestační věk v době porodu byl 35.9 týdne a průměrná porodní hmotnost byla 2270 g (1110 g – 3790 g).

	n	%
Počet UZ vyšetřených plodů	97	100
Eventrace kolon	64	66
Oligohydramnion	65	67
Intraabdominální dilatace střeva > 10 mm	13	13
Ztluštělá střevní stěna ≥ 3 mm	30	31
Herniace žaludku do defektu	7	7
Velikost defektu ≥ 20 mm	43	45

Tab. 5 Sledované prenatalní ultrazvukové nálezy ve 30. gestačním týdnu

Legenda: n počet prenatalních nálezů, % procentuální zastoupení z celkového počtu vyšetřených pacientek

U 9 novorozenců byla nalezena střevní atrezie: tito novorozenci vyžadovali delší dobu parenterální výživy (medián 74 vs. 23 dní, $p < 0.05$), delší dobu hospitalizace (medián 86 vs. 37 dní, $p < 0.01$) a absolvovali vyšší počet dalších operací ($p < 0.01$).

Prenatálně změřená intraabdominální dilatace střeva (cut off 10 mm) byla v signifikantní korelaci s přítomností střevní atrezie ($p < 0.01$). 8 z 9 našich pacientů mělo diagnostikovanou intraabdominální dilataci ve 30. gestačním týdnu. Sensitivita markeru intraabdominální dilatace pro predikci přítomnosti střevní atrezie byla 83%, specifická 93%. Dále byla intraabdominální dilatace spojena s delší dobou potřeby parenterální výživy a delší dobou hospitalizace (medián 54 vs. 22 dní; 67 vs. 36 dní, oboje $p < 0.05$) a větším počtem dalších podstoupených operací s $p < 0.05$.

Novorozenci s prenatálně zesílenou stěnou střevní (větší nebo rovno 3 mm) potřebovali delší dobu parenterální výživy (medián 35 vs. 21 dní, $p < 0.01$) a delší dobu hospitalizace (medián 47 vs. 38 dní, $p < 0.05$, Obr 9).



Obr. 9 Prenatální měření zesílení střevní stěny u plodu s gastroschízou

Přítomnost oligohydramnionu (cut-off AFI 8 cm) byla sdružena se statisticky delší dobou podávání parenterální výživy (medián 30 vs. 15 dní, $p < 0.05$). Tito pacienti byli i déle hospitalizováni, ale tento údaj neměl statisticky významnou hodnotu (44 vs. 31 dní, $p > 0.05$).

Prenatálně zjištěná eventrace kolon, žaludku ani velikost defektu břišní stěny ve 30. týdnu gravidity po statistickém vyhodnocení neměla na budoucí vývoj novorozence vliv, stejně tak ani ultrazvukové nálezy ve 20. týdnu gestace s pooperačním vývojem nekorelovaly.



Obr. 10 Měření velikosti defektu u plodu s gastrošchízou

4 pacienti s gastrošchízou zemřeli (letalita souboru 4%). Jedna pacientka zemřela po multiorgánovém selhání (MOF) 5. den po primárním uzávěru, další pacient zemřel 76. den hospitalizace po opakovaných laparotomiích na fulminantní sepsi. Jeden pacient zemřel 4. pooperační den po srdeční tamponádě, která vznikla jako komplikace po malpozici centrálního žilního katetru. Poslední pacientka zemřela po oběhovém šoku, jehož příčinou byla torze jater herniovaných do defektu gastrošchízy. Ani po urgentní repozici jater do břišní dutiny se na JIPovém boxu pacientku nepodařilo stabilizovat. U žádného z těchto čtyř pacientů jsme nenašli spojitost s ultrazvukovými prenatálními nálezy, u pacienty s hernií jater do defektu gastrošchízy nebyl tento nález při ultrazvukovém vyšetření ve 30. týdnu gestace diagnostikován.

V tabulce č. 6 je srovnání pooperačního vývoje u pacientů bez atrézie (simple GS) a s atrézií (complex GS).

	Bez atrézie (simple gastroschisis)	S atrézií (complex gastroschisis)	p
Průměrná doba do dosažení minimálního enterálního příjmu (20 ml/kg/den)	16	59	p<0.05
Průměrná doba podávání parenterální výživy (dny)	23	74	p<0.05
Průměrná doba hospitalizace (dny)	37	86	p<0.01
Průměrný počet operací (n)	1.3	2.3	p<0.01

Tab. 6 Porovnání pacientů s atrézií střeva a bez atrézie

4.2 Zavedení techniky uzávěru defektu pomocí silikonového sila

Použití silikonového sila publikováno ve článku *Frybová B., Kokešová A., Vlk R., Rygl M.: Predikce poškození střeva u pacientů s gastroschízou, Rozhl. Chir., 2018, roč. 97, č. 3, s. 105-108.*

Technika postupného uzávěru defektu u gastroschízy pomocí preformovaného silikonového sila byla od května 2015 do prosince 2018 použita u 4 novorozenců. U 3 z nich nebyl možný primární uzávěr defektu z důvodu velkého otoku a zkožovatění kliček, které nebylo možné reponovat do břišní dutiny. U jednoho pacienta (v Tab. 7 označen jako pacient č. 3) bylo naloženo silikonové silo z důvodu významné ventilační nestability, která chlapce provázela od okamžiku narození a repozice kliček do malé břišní dutiny s tlakem na bránici by ho významně ohrozila.

Břišní dutina byla po postupné repozici kliček do břišní dutiny (viz. Materiál a metody) a extrakci silikonového sila uzavřena 4., 10., 9., resp. 11. den po narození.

3 pacienti byli po celou dobu naložení silikonového sila ventilováni až do extrakce sila a uzávěru defektu. U jednoho pacienta došlo ke spontánní extubaci, byl znovu reintubován až při definitivní uzávěru defektu.



Obr. 11 Pacientka s naloženým silikonovým silem na JIPovém boxu

	Pacient č.1	Pacient č.2	Pacient č.3	Pacient č.4
Pohlaví, porodní hmotnost (g), týden gestace (počet týdnů+dni)	Ž, 2120, 36+3	Ž, 2280, 37+2	M, 2440, 34+4	M, 1950, 35+4
Doba naložení silikonového sila (dny)	4	10	9	11
Doba do zahájení minimálního enterálního příjmu 20 ml/kg/den (dny)	15	24	9	18
Doba do počátku plného enterálního příjmu (dny)	21	54	35	21
Počet dní ventilace celkem	6	16	6	12
Hospitalizace celkem (dny)	30	58	44	34
Rozvoj kompartment syndromu	Ne	ne	ne	ne

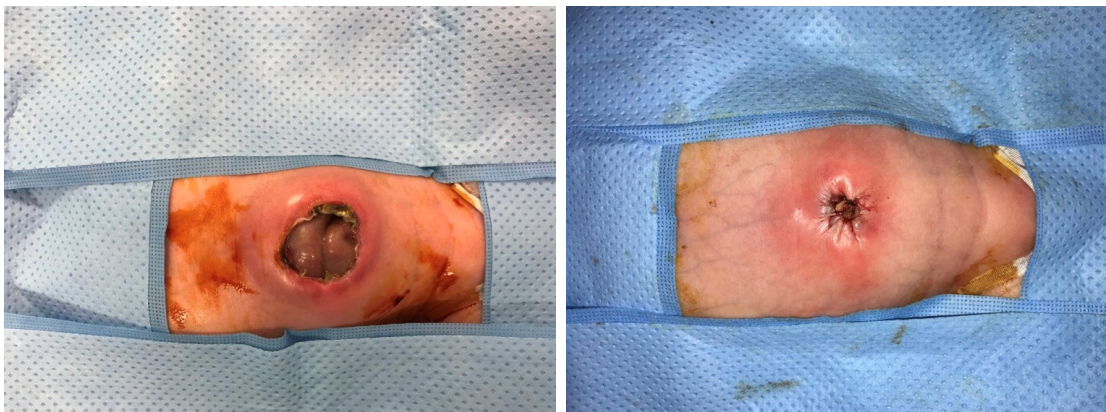
Tab. 7 Data pacientů po naložení silikonového sila



Obr. 12, 13 Naložení silikonového sila pro gastroschízu



Obr. 14, 15 Postupné přitahování manžety silikonového sila, publikováno se souhlasem rodičů



Obr. 16, 17 Extrakce silikonového sila a uzávěr defektu, publikováno se souhlasem rodičů



Obr. 18 Pacientka po naložení silikonového sila. Kosmetický výsledek pupku s časovým odstupem, publikováno se souhlasem rodičů

U žádného z pacientů nedošlo k rozvoji břišního kompartment syndromu, nebyla potřeba farmakologická oběhová podpora a diuréza byla přiměřená době od narození.

Byly zaznamenány i dvě komplikace po naložení sila. Jeden pacient byl revidován pro ileus ze srůstů 28. den po extrakci sila a uzávěru břišní dutiny, další pooperační průběh byl bez komplikací (Clavien-Dindo klasifikace IIIb). U jednoho pacienta došlo po uzávěru břišní stěny k rozpadu kožní sutury, fascie zůstala intaktní, proto byl kožní defekt ponechán ke spontánnímu vyhojení (Clavien-Dindo klasifikace I) – viz. Obr. 19-21.



Obr. 19-21 Rozpad kožního krytu po extrakci sila, fascie zůstala intaktní. Průběh hojení.

4.3 Ověření validity i-FABP jako markeru pro poškození střeva

Výsledky části souboru této studie publikovány ve článku *Kokesova A., Coufal S., Frybova B., Kverka M., Rygl M.: The intestinal fatty acid-binding protein as a marker for intestinal damage in gastroschisis. PLoS ONE 2019, 14(1): e0210797.*

4.3.1 Demografická data souboru pacientů ve studii i-FABP

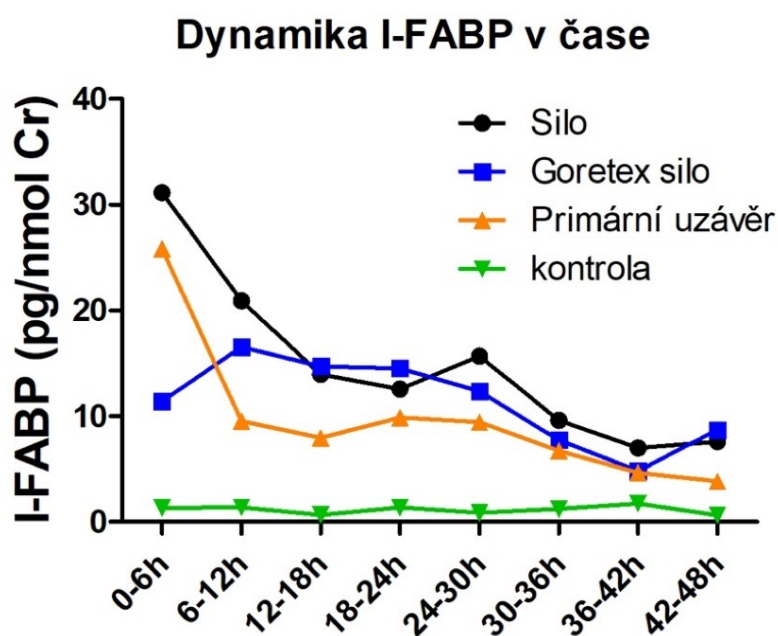
	sGS (n=30)	Kontrola sGS (n=12)	p	cGS (n=5)	Kontrola cGS (n=6)	p
Císařský řez, n (%)	12 (40.0)	3 (25)	0.46	3 (60)	2 (33.3)	0.58
Pohlaví muž, n (%)	15 (50.0)	8 (66.6)	0.49	2 (40)	3 (50)	1.0
Týden gestace (medián v týdnech, rozmezí)	36 (32–38)	39 (33–41)	< 0.01	34 (33–37)	39 (37–40)	< 0.01
PH (medián, g, rozmezí)	2400 (1490– 3650)	2925 (1800– 4200)	< 0.05	2400 (1475– 2790)	3160 (2510– 3445)	< 0.01
Prenatální diagnóza	27 (90.0)	-	-	5 (100)	-	-
Primární uzávěr	21 (70.0)	-	-	4 (80)	-	-
Goretexové silo	5 (17.0)	-	-	1 (20)	-	-
Preformované silikonové silo	4 (13.0)	-	-	-	-	-
Doba hospitalizace (medián, dny, rozmezí)	26.0 (10–83)	6.5 (3–25)	< 0.001	72.0 (28–93)	18.0 (10–28)	< 0.01

Tab. 8 Demografická data souboru pacientů ve studii i-FABP

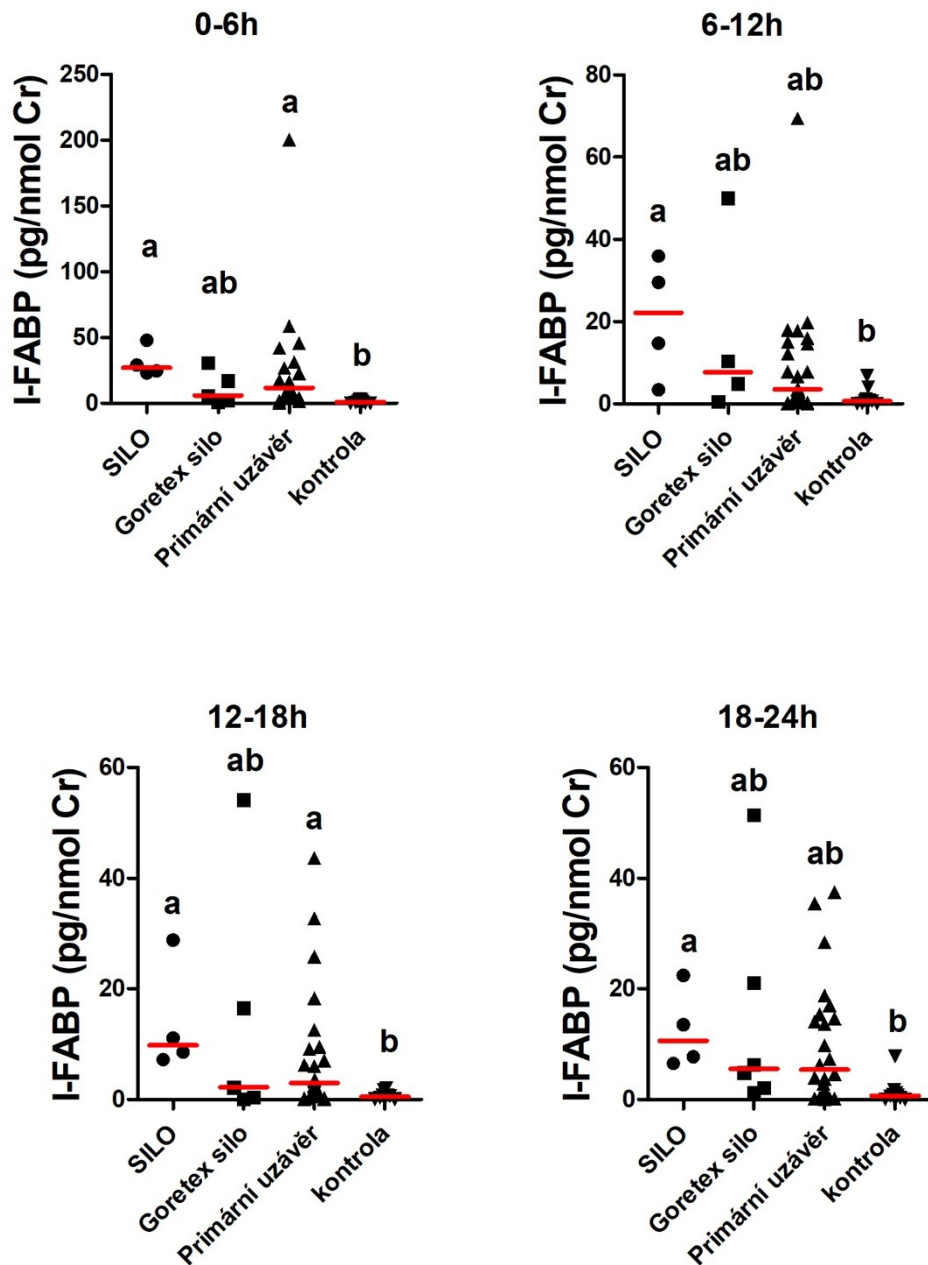
4.3.2 Dynamika i-FABP v závislosti na volbě chirurgické techniky

V našem souboru nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi hladinami i-FABP v závislosti na volbě chirurgické techniky (preformované silikonové silo, goretexové silo, primární uzávěr defektu), ale statisticky významně ($p < 0.05$) se hladiny i-FABP lišily od hladin kontrolní skupiny pacientů (novorozenci z JIP pro chirurgické novorozence, kteří se nenarodili s gastroschízou), graf č. 1.

Grafy 2 a 3 ukazují detailně dynamiku hladiny i-FABP v jednotlivých šestihodinových intervalech od operace pro každou chirurgickou techniku zvlášť a pro kontrolní skupinu pacientů.



Graf 1 Dynamika i-FABP v čase při volbě rozdílných chirurgických technik v porovnání s kontrolní skupinou



Graf 2 Porovnání hladin i-FABP u jednotlivých chirurgických technik uzávěru defektu v měřeních 6- hodinových intervalech (0 - 24 hod od operace).

Legenda: a x a, a x ab, b x ab: nejde o statisticky významný rozdíl mezi skupinami, a x b: je zde statisticky významný rozdíl na hladině $p < 0.05$.

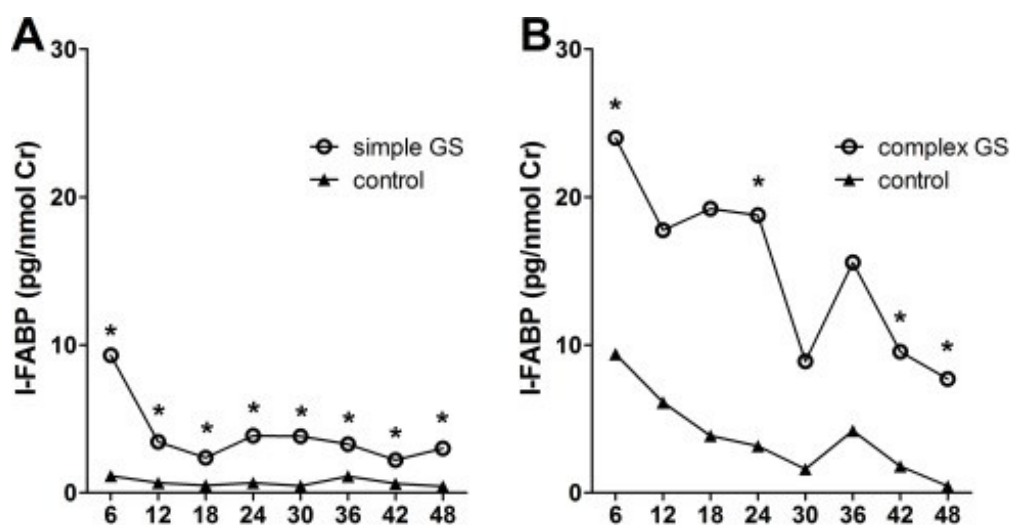
SILO – silikonové preformované silo pro gastroschízu

V prvních 48 hodinách po operaci byly zjištěny vyšší hodnoty hladin i-FABP u pacientů s jednoduchou gastroschízou (simple gastroschisis, sGS) v porovnání s jejich kontrolní skupinou (novorozenci bez operace na střevě), $p < 0.05$, graf č. 4, A.

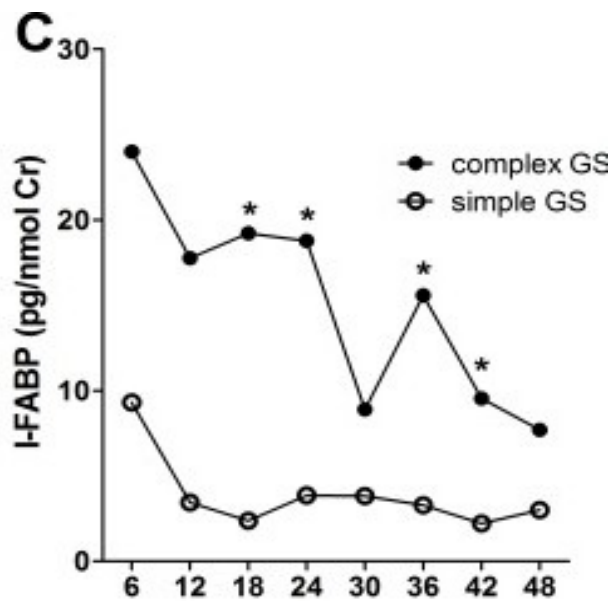
Pacienti s komplexní gastroschízou (přítomnost střevní atrezie, cGS) měli také vyšší hladiny i-FABP než jejich kontrolní skupina (pacienti po operaci na střevě bez diagnózy gastroschíza – atrezie duodena a tenkého střeva), graf č. 4, B. I tento rozdíl byl statisticky významný, $p < 0.05$.

Při porovnání sGS a cGS byla zjištěna statisticky významná ($p < 0.05$) vyšší hladina i-FABP u cGS, s maximem v prvních šesti hodinách po operaci: 9.29 (0.59–58.56) pg/nmol pro sGS vs. 23.99 (16.59–41.90) pro cGS, graf č. 5, C.

Statistická analýza byla zhotovena s použitím 1way ANOVA Dunn's Multiple Comparison Testu.

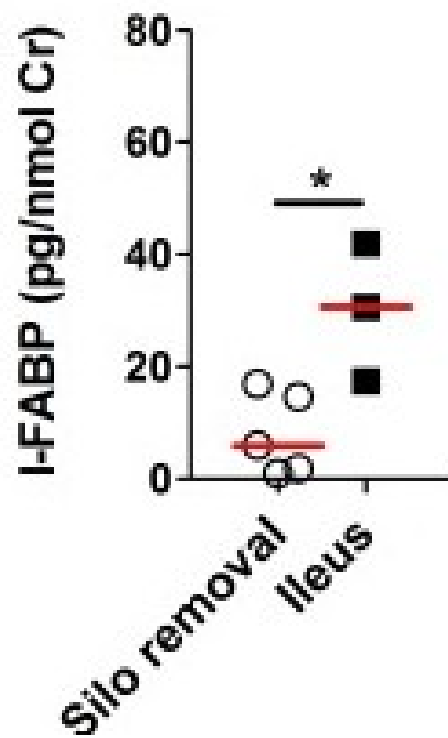


Graf 4 Porovnání hladin i-FABP sGS a cGS a jejich kontrol (control)



Graf 5 Porovnání dynamiky hladin i-FABP sGS (simple GS) a cGS (complex GS)

Hladina i-FABP byla během prvních šesti hodin statisticky významně ($p < 0.05$) vyšší u komplexních gastroschíz, které byly později reoperovány pro ileózní stav ($n=3$) než u pacientů, kteří podstoupili jen extrakci goretexového síla a následný primární uzávěr (silo removal, $n=5$), graf 6.



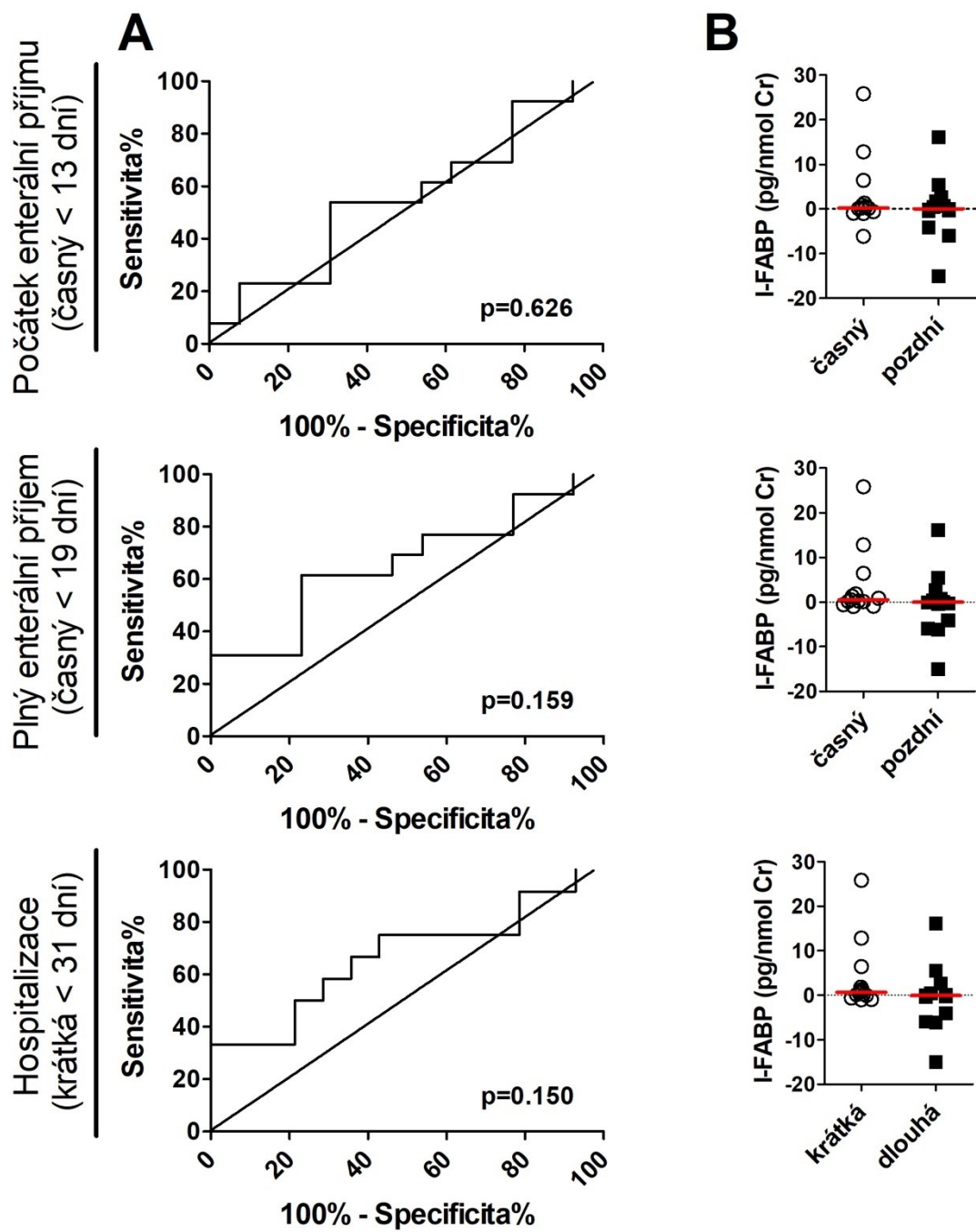
Graf 6 Porovnání hodnot i-FABP u pacientů jen po odstranění sila (silo removal) s pacienty cGS, kteří byli později revidováni pro ileus (ileus). Výsledek je statisticky významný na hladině $p < 0.05$.

4.3.3 Analýza prediktivního potenciálu i-FABP

Pro analýzu schopnosti i-FABP v moči předpovídat rychlost obnovení funkce střevní sliznice po operaci byla použita získaná data z hospitalizace pacientů: doba do iniciace minimálního enterálního příjmu 20 ml/kg/den, doba do dosažení plného enterálního příjmu a délka hospitalizace. Medián těchto hodnot (dny) byl naší cut-off hodnotou. Doba do iniciace minimálního enterálního příjmu kratší než 13 dní byla definována jako časná, delší než 13 dní jako pozdní. Dosažení plného enterálního příjmu kratší než 19 dní bylo označeno za časně, více než 19 dní jako pozdní. Délka hospitalizace méně než 31 dní byla označena jako krátká.

U pacientů ze souboru studie i-FABP byl výrazný rozdíl v pooperačním průběhu u jednoduchých a komplexních gastroschíz. Inicie minimálního enterálního příjmu (20 ml/kg/den) byla tolerována u pacientů s komplexní gastroschízou významně později (medián 59 vs. 17 dní, $p = 0.0055$) než u pacientů s jednoduchou gastroschízou. Délka hospitalizace byla také signifikantně delší u skupiny pacientů s komplexní gastroschízou (medián 72 vs. 26 dní, $p = 0.0120$).

Pokles hladin i-FABP se však nelišil u pacientů s časnou ani pozdní iniciací enterálního příjmu, není rozdílný ani v případě skupin pacientů rozdělených dle dosažení časně a pozdní plné enterální výživy. Hladiny i-FABP se statisticky neliší u pacientů s krátkou nebo dlouhou dobou hospitalizace. Dynamika hladin i-FABP v daném souboru nemá statisticky významnou prediktivní hodnotu pro klinický vývoj pacienta po operaci gastroschízy. Soubor byl statisticky zpracován statistickou metodou ROC křivky (část A, graf č. 7) a konvenční statistickou analýzou (část B, graf. č. 7).



Graf 7 Analýza prediktivního potenciálu i-FABP pro klinický pooperační vývoj pacienta

4.4 Zhodnocení kvality života - dotazníková studie

Výsledky studie publikovány ve článku *Frybova B., Kokesova A., Zemkova D., Rygl M.: Quality of life in patients with gastroschisis is comparable with the general population: A questionnaire survey Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2017 Mar; 161(1):75-79.*

4.4.1 Kvalita života pacientů s gastroschízou

38 rodičů vyplněné dotazníky poslalo zpět (návratnost 68%). 33 z 38 rodičů v dotazníku hodnotí kvalitu života jejich dítěte jako velmi dobrou (odpovídá č. 1 na stupnici 1 - 4, 1 = nejlepší), 4 rodiče odepsali, že ji hodnotí jako dobrou (na stupnici č. 2). 1 rodič odpověděl, že kvalita života je špatná (na stupnici č. 4). 13% pacientů ze souboru má nějakou formu gastrointestinálních obtíží: 8 pacientů mělo za život minimálně jednu epizodu zácpy, se kterou navštívili lékaře. 3 pacienti udávají chronickou zácpu léčenou laxativy a docházejí do proktologické poradny. 2 pacienti starší než 5 let stále užívají pleny. V toleranci jednotlivých potravin nejsou rozdíly ve srovnání se zdravou populací, 7 rodičů (18%) však udalo, že jejich děti jí méně než jejich vrstevníci, 1 pacient je krmen asistentem.

9 pacientů (24%) je sledováno v neurologických ambulancích (ADHD n=6, mentální retardace n=1, dysartrie n=2). Chlapec s mentální retardací se narodil z nesledované gravidity s těžkou asfyxií kvůli omotanému pupečníku kolem krku. 3 pacienti byli operováni pro ileus ze srůstů, 7 pacientů bylo operováno pro pupeční (n=3) nebo tříselnou kýlu (n=4), 2 pacienti pro retenci varlete.

92% rodičů je velmi spokojeno s kosmetickým výsledkem jizvy. 34 z 38 pacientů z dotazníkové studie má zachovaný pupek (89%). 2 dívky, které pupek nemají, si na jeho chybění v dotazníku stěžují.

Všichni pacienti navštěvují školu nebo školku jako jejich vrstevníci s výjimkou 1 pacienta, který navštěvuje denní stacionář s asistentem.

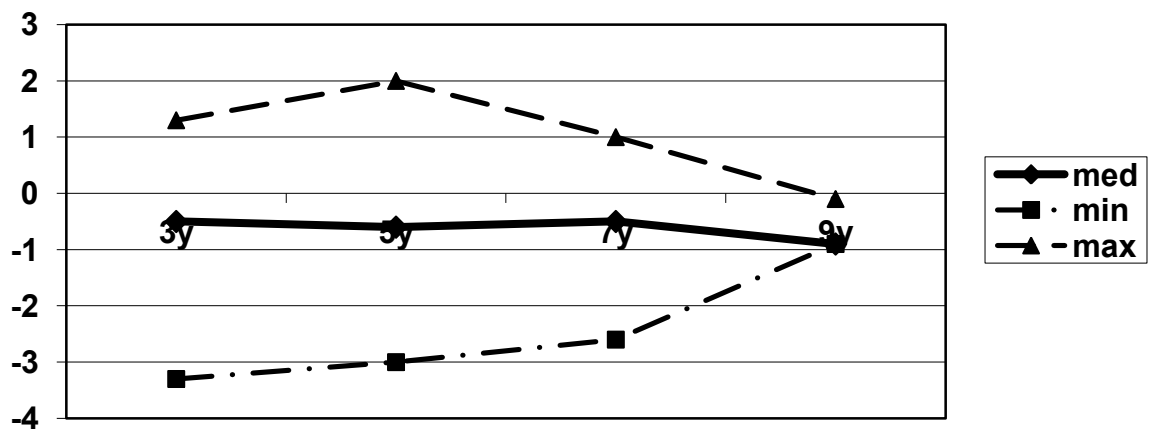
4.4.2 Somatická data získaná z dotazníkové studie

Tělesná hmotnost, výška a BMI pacientů z dotazníkové studie byly porovnány s průměrnou českou dětskou populací a vyjádřeny v jednotkách SDS (standard deviation score) pro věk a pohlaví (Graf 8 - 10), (Kobzova J. et al, 2004). BMI bylo porovnáváno u pacientů od 3 let, do 3 let by tato hodnota mohla být zavádějící (rychlý růst a jiná stavba těla). Většina našich pacientů byla nedonošená. Medián gestačního stáří je 35.5 týdne (min. 28.6, max. 38.4), 26 pacientů (z 38, kteří odpověděli na dotazník) se narodilo před 37. týdnem. Průměrná porodní hmotnost byla 2264 ± 466 g (medián 25. percentil), jen 3 pacienti byli hypotrofičtí (7.9%). Tělesná hmotnost ve 3 měsících věku byla 4.6 ± 0.9 kg (min. 2.7 kg, max. 6 kg, t.j. -1.9 ± 1.8 SD, $p < 0.001$). Po převodu na korigovaný věk byla tělesná hmotnost -0.6 ± 1.8 a rozdíl mezi našim souborem a standardní populací nebyl statisticky významný ($p > 0.05$).

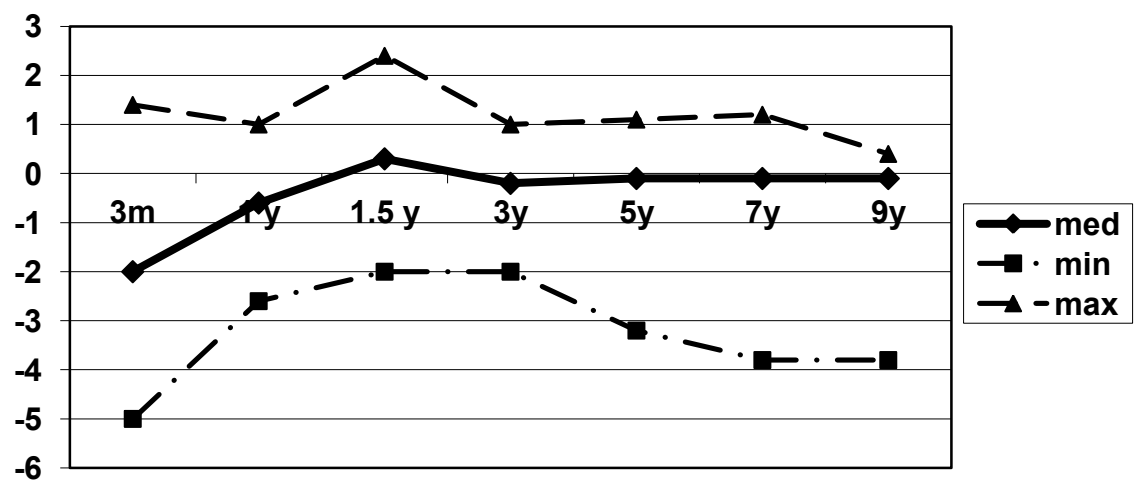
Od 3 měsíců se parametry váhy i výšky postupně vylepšují a dosahují průměrné populace ($p < 0.05$), -0.9 ± 1.1 SD. Jen pacienti v 1 roce života mají nižší váhu ve srovnání s běžnou populací – 5. percentil, $p < 0.001$. Od 3. roku života jsou váha a výška zcela srovnatelné s běžnou populací, kromě izolovaného 3. roku věku, kdy mají pacienti s GS nižší hmotnost, $p < 0.001$.

Věk	Tělesná výška (cm)	Tělesná výška (SDS)	Hmotnost (kg)	Hmotnost (SDS)	BMI (SDS)
3 měsíce	55.8 ± 3.5	$-1.8 \pm 1.3^{***}$	4.28 ± 0.87	$-1.9 \pm 1.8^{***}$	
1 rok	75 ± 3.1	$-0.4 \pm 0.9^*$	9.2 ± 1.2	$-0.9 \pm 1.1^{***}$	
1.5 roku	83.3 ± 4.4	0.2 ± 1.1	11.3 ± 1.8	-0.3 ± 1.2	
3 roky	97 ± 4.8	-0.3 ± 0.9	14.1 ± 1.8	$-0.7 \pm 1.1^{**}$	$-0.7 \pm 1.1^{**}$
5 let	110.7 ± 5.2	-0.3 ± 1.1	18.4 ± 3	-0.4 ± 0.3	-0.4 ± 1.3
7 let	123.1 ± 7.5	-0.3 ± 1.4	22.8 ± 3.9	-0.5 ± 1.3	-0.4 ± 1

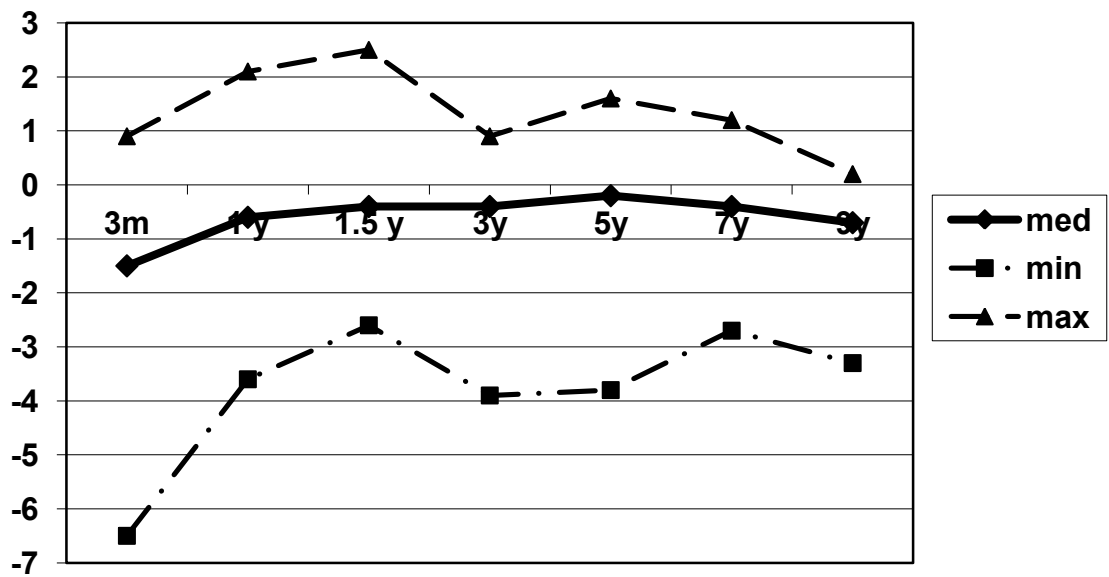
Tab. 9 Somatická data, *hodnota $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$



Graf 8 Body mass index (SDS) pacientů s gastroschízou v porovnání se standardní českou dětskou populací (nulová hladina) ve 3, 5, 7 a 9 letech



Graf 9 Tělesná výška (SDS) pacientů s gastroschízou v porovnání se standardní českou dětskou populací (nulová hladina) ve 3 měsících, v 1, 1.5 roce, 3, 5, 7 a 9 letech



Graf 10 Tělesná hmotnost (SDS) pacientů s gastroschízou v porovnání se standardní českou dětskou populací (nulová hladina) ve 3 měsících, 1, 1.5 roku, 3, 5, 7 a 9 letech



Obr. 22 4-letá pacientka po operaci gastroschízy

5 Diskuze

5.1 Stanovení prediktivních ultrazvukových markerů

Výsledky naší retrospektivně-prospektivní studie dokládají, že prenatální intraabdominální dilatace střeva je silný marker, který predikuje intestinální atrezii a tím horší postnatální průběh novorozence. Naše výsledky jsou ve shodě s publikovanými studiemi (Kuleva M. et al, 2012; Huh NG. et al, 2010; Nick AM. et al, 2006; Janoo J. et al, 2013).

Srovnatelné výsledky s naší studií má Ghionzioli et al. (Ghionzoli M. et al, 2012), který publikoval svoji retrospektivní studii 130 novorozenců s gastroschízou. Intestinální atrezie byla nalezena u 6 z nich (11%). V naší studii 97 pacientů s gastroschízou bylo nalezeno 9 atrezií (9%). Stejně jako v našem souboru, jeho skupina pacientů s atrezií vyžadovala delší dobu parenterální výživy než skupina bez atrezie, přítomnost atrezie nezvýšila v jeho souboru mortalitu. Také Nick et al. na svém souboru gastroschíz dokládá, že přítomnost intraabdominální dilatace střeva ve druhém trimestru gravidity poukazuje na střevní atrezii (Nick AM. et al, 2006). 10 pacientů (celkem z 58 pacientů v souboru) mělo na prenatálním vyšetření intraabdominální dilataci střeva a všichni z nich měli diagnostikovanou střevní atrezii po porodu. Tito novorozenci měli stejně jako v našem souboru celkově delší dobu hospitalizace (84 dní s atrezií vs. 26 dní bez atrezie). Podobné výsledky má i Huh et al.: v jejich studii byla přítomnost intraabdominální dilatace ve spojitosti s delší dobou k dosažení tolerance plné enterální výživy a delší dobou hospitalizace (Huh NG. et al. 2010). Kuleva et al. a Janoo et al. dokázali ve svých studiích, že přítomnost intraabdominální dilatace je silným prediktorem pro komplikovaný pooperační průběh (Kuleva M. et al, 2012; Janoo J. et al, 2013).

V naší studii, u 67 % matek pacientů s gastroschízou byl diagnostikovaný oligohydramnion a to mělo statisticky významný prediktivní význam pro horší postnatální průběh (delší doba podávání parenterální výživy). Chen et al. publikoval ve svém gastroschízovém souboru také vyšší výskyt oligohydramnionu (Chen CP. et al, 1996). Delší dobu hospitalizace a delší dobu podávání parenterální výživy u dětí matek s dříve diagnostikovaným oligohydramnionem publikoval Capelle et al.

(Capelle X. et al, 2007). Fakt, že by oligohydramnion mohl být rizikovým faktorem pro další postnatální vývoj pacienta s gastroschízou neguje ve své studii Johnston et al (Johnston R, Haeri S., 2016).

Ne všichni autoři tedy věří, že izolované ultrazvukové markery mohou predikovat postnatální vývoj: Badillo a kol. ve své retrospektivní studii korelaci mezi ultrazvukovými markery a postnatálním vývojem nenašel (Badillo AT. et al, 2008). Na rozdíl od naší studie, jeho prenatalní ultrazvuková vyšetření nebyla prováděna jedním specialistou, výsledek tak mohl být ovlivněn např. jinou technikou měření či kvalitou přístroje.

Výsledky naší studie jsme již v jejím průběhu aplikovali do praxe. Nález prenatalní intraabdominální dilatace střeva plodu nad 10 mm ve 30. týdnu gestace je diskutován zvlášť nad každým jednotlivým pacientem prenatalním specialistou a dětským chirurgem, kteří dle nálezu doporučí rodičku k časně indukci porodu. Tímto rozhodnutím dokážeme zamezit další dilataci a poškození střeva (v krajním případě ztrátě střeva) a dříve obnovíme střevní kontinuitu s vyhlídkou na rychlejší rekuperaci střevní funkce a časnější toleranci enterální výživy. Bezpodmínečně nutné je, aby byl benefit z dřívější obnovy kontinuity střeva větší než rizika spojená s předčasným porodem.

Na studiích ultrazvukových prenatalních markerů v jejich korelaci s vývojem pacienta s gastroschízou je nutné dále pracovat.

5.2 Technika postupného uzávěru defektu pomocí preformovaného sila

O tom, zda je pro pacienta výhodnější naložení preformovaného sila bez pokusu o primární uzávěr než pokus o primární uzávěr a při jeho neúspěchu následné naložení sila, se vedou diskuze. Metaanalýza S.N Kunz z roku 2013 porovnávala výsledky primárního uzávěru a užití sila techniky ve 20 studiích (Kunz SN. et al, 2013). Ve studiích, kde rozhodování bylo nezaujaté (selection bias reduced), preformované silikonové silo bylo asociováno s lepším pooperačním vývojem na rozdíl od všitého goretexového sila. Ve studiích, kde silo bylo voleno, pokud nebyl možný primární uzávěr stěny břišní, měly příznivější pooperační vývoj děti s primárním uzávěrem. Nejvíce se efekt sila v metaanalýze projevil na délce ventilace pacienta, která byla kratší. Porovnáme-li jejich uváděnou nižší průměrnou dobu ventilace (7 dní) s průměrnou dobou ventilace našich 4 pacientů po naložení sila, byla naše UPV delší: 10 dní. Srovnáme-li tuto hodnotu s průměrnou délkou UPV celého souboru pacientů s gastroschízou operovaných v letech 2004-2018 na Klinice dětské chirurgie FN v Motole, který je 4 dny, není z hlediska UPV naložení preformovaného sila pro pacienta výhodou. Do prolongované doby UPV po naložení sila u našich pacientů se promítá respekt z nově zaváděné metody, kdy jsme preferovali relaxaci pacienta. Snaha o snížení počtu ventilačních dní po naložení sila je v rámci používání této metody do budoucna naší prioritou.

Po srovnání výsledků této metaanalýzy a našich dlouholetých výsledků a po interdisciplinární diskuzi je primární uzávěr v našich podmínkách první volbou. Silo je na naší chirurgické klinice indikováno, pokud primární uzávěr není technicky možný (malá břišní dutina, uzávěr defektu pod velkým tlakem s nebezpečím rozvoje kompartment syndromu, velký otok kliček). Před všitím goretexového sila, které destruuje kožní okraje defektu gastroschízy a tím dochází ke ztrátě pupeční jizvy (viz popsané psychosociální obtíže u dospívajících pacientek bez pupku v naší dotazníkové studii o kvalitě života), budeme preferovat preformované silikonové silo.

Silo nabízí vhodné řešení i přidružené střevní atrezie. U edematozních střev je možné řešení střevní atrezie odložit, pokud je v plánu vícedobý uzávěr defektu. Eventuelně se anastomóza po střevní resekcii atrezie může vložit s ostatním střevem do průhledného preformovaného sila, kde lze její těsnost a vitalitu dobře kontrolovat. Právě průhlednost sila je jeho velkou předností.

5.3 Ověření validity i-FABP jako markeru pro poškození střeva

Poškození enterocytů je příčinou komplikací u pacientů po operaci gastroschízy. Rozsah tohoto poškození a možnost předvídat, kdy dojde k obnovení funkce střeva, nebyla dosud v literatuře dostatečně popsána. Naše studie prokázala, že i-FABP může sloužit jako biomarker pro poškození střevní sliznice po operaci gastroschízy. Naměřili jsme signifikantně vyšší hladinu i-FABP u pacientů s komplexní cGS než u pacientů s jednoduchou gastroschízou (sGS). Dokazuje to fakt, že střevní sliznice u cGS je více porušená. Abychom prokázali validitu i-FABP jako markeru vhodného pro poškození střeva právě u gastroschízy, výsledky jsme porovnali s kontrolními skupinami novorozenců bez diagnózy gastroschízy. Pro sGS byli kontrolní skupinou pacienti bez operace na střevě, pro cGS pacienti po operaci střevní atrezie. Hodnoty hladin i-FABP v moči jsou u obou gastroschízových skupin statisticky významně vyšší než u jejich kontrol.

V rámci naší studie použité chirurgické techniky (primární uzávěr, preformované silikonové silo, goretexové silo) vedly k získání obdobných hladin i-FABP, což interpretujeme tak, že se jednotlivé chirurgické techniky neliší stupněm poškození střeva a nově zavedená technika silikonového sila pro gastroschízu je stran možného poškození střeva bezpečná.

Ze zobrazené změny hladin i-FABP v čase je patrný rychlý pokles i-FABP v moči po operaci. U pacientů s komplexní gastroschízou a u jejich kontrol po operaci intestinální atrezie dochází k opětovnému vzestupu hladiny i-FABP s peakem mezi 30. – 36. hodinou po operaci (viz Graf 4). Opětovné zvýšení i-FABP po chirurgickém výkonu na střevě včetně sliznice by mohlo být způsobeno protrahovaným cévním spasmem s pozdním uvolněním i-FABP, nebo by to mohl být výsledek reperfučního poškození střeva (Grootjans J. et al, 2016). Tato teorie je v souladu se zvířecími modely gastroschíz, které ukazují, že zvýšený nitrobřišní tlak vede k poškození střevní sliznice, především kvůli oxidačnímu stresu a zvýšené apoptické aktivitě enterocytů (Caglar M. et al, 2014; Eleftheriadis E. et al, 1996).

Zajímavým výsledkem z hlediska dětské chirurgické praxe může být statisticky významně vyšší hladina i-FABP u pacientů s komplexní cGS, kteří byli později operováni pro ileus. Vyšší hladina i-FABP u pacienta by tak mohla dětského chirurga

upozornit např. na nerozpoznanou střevní atrezií při první operaci. Limitujícím faktorem této interpretace je však malý počet pacientů ve skupině.

Klinická data našich pacientů (počátek tolerance enterálního příjmu, dosažení plného enterálního příjmu, délka hospitalizace) ukazují na lepší pooperační průběh u pacientů ze skupiny jednoduché sGS v porovnání s komplexní cGS. V literatuře se autoři snaží najít markery, které by klinický průběh po narození dokázali předpovědět. Kromě již popisovaných prenatalních ultrazvukových nálezů, je jedním z možných markerů měření intraabdominálního tlaku (IAT) během a po chirurgickém výkonu, které dětskému chirurgovi může pomoci zvolit optimální chirurgickou techniku uzávěru a tím zkrátit hospitalizaci (Olesevich M. et al, 2005). Měření IAT na našem oddělení jsme začali rutinně provádět až v průběhu i-FABP studie, nemáme tudíž k dispozici dostatek dat k jejich vyhodnocení a korelaci IAT s hladinou i-FABP.

Vezmeme-li v úvahu hypotézu, že závažnější poškození střevní sliznice (prokázané vyšší hodnoty i-FABP u cGS) má za následek pomalejší pooperační obnovu střevní funkce (statisticky významně delší doba k dosažení tolerance enterální výživy a delší doba hospitalizace u pacientů s cGS), zdá se být i-FABP ideálním markerem predikce pooperačního průběhu. V literatuře jsme nenašli přesnou definici časné/pozdní tolerance iniciace enterální výživy, časné/pozdní tolerance plné enterální výživy ani krátké/dlouhé hospitalizace. Rozhodli jsme se proto naše data (dobu k dosažení tolerance počátku enterálního příjmu, dobu dosažení plného enterálního příjmu a celkovou dobu hospitalizace) rozdělit vždy na dvě části a porovnat je s hladinami i-FABP. Bohužel žádná z naměřených hladin i-FABP neměla statisticky významný vztah k těmto skupinám. Predikční potenciál pro pooperační průběh se nám u i-FABP v moči nepodařilo prokázat.

5.4 Dotazníková studie - Kvalita života pacientů s gastroschízou

I přes „menší zdravotní obtíže“ v porovnání se zdravou populací, jsou zdravotní stav a kvalita života pacientů s gastroschízou na velmi dobré úrovni (Koivusalo A. et al, 2002; Kaiser MM. et al, 2000; Tunell WP. et al, 1995; Halsband H. et al, 1989; Sawicka E. et al, 2000).

V naší dotazníkové studii to dokládá hodnocení kvality života. Prenatální konzultace s dětským chirurgem pomáhá připravit budoucí rodiče na možné komplikace spojené s gastroschízou, které po porodu a v průběhu pooperačního období mohou vzniknout. Je tedy možné, že tyto obavy z prenatálního období se do hodnocení kvality života promítají.

Vyšší výskyt neurologického deficitu u našich pacientů připisujeme spíše negativnímu efektu opakovaných narkóz, které naši pacienti museli podstoupit. Množství publikované literatury o vlivu anestezie v raném věku na zvířecí i lidské pacienty to dokazuje (Ing C. et al, 2012; Aker J et al., 2015; Chemaly M. et al., 2014). Ing a kol. v jejich kohortové studii ukazují, že i jediné podání celkové anestezie může ovlivnit vývoj řeči pacienta (Ing C. et al, 2012). Naše dotazníková studie se v neurologickém sledování pacientů shoduje se studií Lunzera a kol., kde uvádí, že všichni pacienti z jejich studie (až na jednoho s mentální retardací) navštěvují školu nebo školku společně se svými vrstevníky (Lunzer H. et al, 2001). Velmi dobré intelektuální schopnosti pacientů s gastroschízou popisuje ve své práci Harris a kol. (Harris EL. et al, 2016).

Henrich a kol. uvádějí, že 75% dětí s gastroschízou nemá žádné gastrointestinální problémy, většina jejich pacientů má normální výšku a váhu a neurologický vývoj je opožděn jen u třetiny pacientů; jizva byla rodiči hodnocena jako dobrá nebo velmi dobrá v 80% případů (Henrich K. et al, 2008). V našem souboru je bez gastrointestinálních obtíží 87% dětí a jizvu hodnotí jako velmi dobrou 92% rodičů. Také Davies a kol. se ve své práci ptá rodičů, jak hodnotí kvalitu jizvy a popisuje, že 57% pacientů bez zachovaného pupku se za svůj vzhled stydí (Davies BW., Stringer MD., 1997). Další publikovaná literatura uvádí, že pokud se při operaci nezachová umbilicus, má až 60% dětí v budoucnu psychosociální obtíže s tím, že pupek nemají (Koivusalo A. et al, 2002). My jsme zaznamenali tento problém u 2 našich pacientek z dotazníkové studie (t.j. 50% z těch pacientů, kde nebyl zachován pupek, 4 pacienti z 38). Proto by mělo být zachování pupku jak při

primárním uzávěru, tak při technikách postupného uzávěru (pokud lze) jedním z cílů dětského chirurga.

3 pacienti z naší studie byli operováni pro ileus z adhezí (7.9%, 2 pacienti po primární plastice, 1 po uzávěru s Goretexovým silem). Ileus z adhezí je častá pooperační komplikace, v práci Piaseczna-Piotrowské a kol. zaznamenali adheze po laparotomii ve 4.7% (Piaseczna-Piotrowska A., Józwiak A., 2011).

Limitujícím faktorem studie je nevelké množství pacientů ve studii, nutnost dalšího somatického měření adolescentů a nízká návratnost dotazníků (68%).

6 Závěr

Na základě dosažených výsledků lze vzhledem ke stanoveným cílům dizertační práce konstatovat:

- 1. Byly stanoveny ultrazvukové prenatalní markery ve 30. týdnu gestace, které predikují poškození střeva a výskyt střevní atrezie u novorozenců s gastroschízou.**

Izolovaný výskyt intraabdominální dilatace střeva větší než 10 mm, přítomnost oligohydramnionu s AFI (amniotic fluid index) menším než 8 cm a ztlustělá stěna střeva rovna nebo větší než 3 mm jsou statisticky významnými ultrazvukovými nálezy u plodu s gastroschízou, které dokáží předpovědět komplikovaný pooperační průběh (delší doba potřeby parenterální výživy, delší doba hospitalizace). Ultrazvukovým markerem s nejsilnějším prediktivním potenciálem je intraabdominální dilatace střeva plodu větší než 10 mm, která signifikantně koreluje s přítomností střevní atrezie ($p < 0.01$) a tím s protražovanou obnovou funkce enterocytů (pozdní tolerance plné enterální výživy, delší hospitalizace).

- 2. Byla zavedena technika postupného uzávěru defektu gastroschízy pomocí preformovaného silikonového sila.**

Silo jsme použili u 4 novorozenců. U 3 z nich nebyl možný primární uzávěr defektu z důvodu velkého otoku střevních kliček, které nebylo možné reponovat do břišní dutiny. U jednoho pacienta bylo silo užito z důvodu významné ventilační nestability, kdy by tlak na bránici po repozici střev do břišní dutiny pacienta ohrozil. U žádného z pacientů nedošlo k rozvoji břišního kompartment syndromu, nebyla potřeba oběhová podpora a diuréza byla přiměřená době od narození. Byly zaznamenány i dvě komplikace po naložení sila: klasifikace Clavien-Dindo I a IIIb. Všichni čtyři pacienti dosáhli plného enterálního příjmu a prospívají.

3. Ověřili jsem validitu i-FABP (Intestinal fatty acid binding protein) jako markeru, který kvantifikuje poškození střeva u novorozenců s gastroschízou.

Hladina i-FABP v moči koreluje s poškozením střevní sliznice u pacientů s gastroschízou, jeho dynamika dokáže předpovědět reoperaci pro ileus u pacientů s komplexní gastroschízou. Nicméně nemá signifikantní prediktivní potenciál pro pooperační průběh a rychlost obnovy funkce střeva (iniciace enterálního příjmu, celkovou dobu parenterální výživy, délku hospitalizace). Hladina i-FABP se neliší v závislosti na volbě chirurgické techniky (primární uzávěr, goretexové silo, preformované silikonové silo pro gastroschízu), je však statisticky významně vyšší než u kontrolní skupiny.

4. Kvalita života a somatický vývoj pacientů po operaci gastroschízy byly zhodnoceny pomocí dotazníkové studie.

Studie prokázala, že tito pacienti mají velmi dobrou kvalitu života a intelektuální schopnosti ve srovnání se svými vrstevníky. Získaná antropometrická data mají srovnatelné hodnoty se zdravou populací kromě pacientů v jednom roce věku, kdy mají pacienti nižší váhu ($p < 0.001$) a výšku na 5. percentilu, a pacientů tříletých, kteří váží statisticky méně než jejich vrstevníci. S narůstajícím věkem se tyto rozdíly vyrovnají.

7 Souhrn

Predikce poškození střeva u novorozenců s gastroschízou

Cíl: Cílem práce bylo najít prenatalní ultrazvukové nálezy u plodu a biochemický marker u novorozence s gastroschízou, které by dokázaly predikovat pooperační vývoj klinického stavu novorozence a rychlost obnovy funkce střeva, dále zavést do praxe chirurgickou techniku k postupnému uzávěru defektu břišní stěny – preformované silikonové silo pro gastroschízu a zhodnotit kvalitu života dítěte s gastroschízou.

Materiál a metody: Pro účely studie byl zpracován soubor 122 pacientů s gastroschízou operovaných na Klinice dětské chirurgie FN v Motole v letech 2004 – 2018. Ultrazvukové nálezy plodu s gastroschízou ve 30. gestačním týdnu byly porovnány s pooperačním průběhem daného pacienta a statisticky zpracovány v retrospektivně-prospektivní studii, kam bylo zařazeno 97 pacientů. V prospektivní studii byla zavedena nová technika postupného uzávěru defektu gastroschízy - preformované silikonové silo - u 4 pacientů. V prospektivní i-FABP studii, kam bylo zařazeno 53 pacientů, byla sbírána moč novorozence v 6-hodinových intervalech celkem 48 hodin po operaci. Jako kontrolní skupina pro pacienty s diagnózou jednoduché gastroschízy byla zvolena skupina novorozenců, kteří nepodstoupili operaci na střevě. Kontrolní skupinou pro komplexní gastroschízu byli novorozenci po operaci na střevě (atrézie duodena a tenkého střeva). Hladiny i-FABP v moči byly zpracovány metodou ELISA a statisticky vyhodnoceny. Dotazníková studie o kvalitě života pacientů po operaci gastroschízy z let 2004-2012 byla rozeslána poštou 56 rodičům.

Výsledky: Do retrospektivně-prospektivní studie bylo zařazeno celkem 97 pacientů, kteří měli kompletní prenatalní data. Prenatálně změřená intraabdominální dilatace střeva (cut-off 10 mm) byla v signifikantní korelaci s přítomností střevní atrézie ($p < 0.01$), s delší dobou potřeby parenterální výživy a delší dobou hospitalizace (medián 54 vs. 22 dní; 67 vs. 36 dní, oboje $p < 0.05$) a větším počtem dalších podstupených operací s $p < 0.05$. Novorozenci s prenatálně zesílenou stěnou střevní

(větší nebo rovno 3 mm) potřebovali delší dobu parenterální výživy (medián 35 vs. 21 dní, $p < 0.01$) a delší dobu hospitalizace (medián 47 vs. 38 dní, $p < 0.05$). Přítomnost oligohydramnionu (cut-off AFI 8 cm) byla sdružena s delší dobou podávání parenterální výživy (medián 30 vs. 15 dní, $p < 0.05$). U 9 novorozenců byla nalezena střevní atrezie: tyto novorozenci vyžadovali delší dobu parenterální výživy (medián 74 vs. 23 dní, $p < 0.05$), delší dobu hospitalizace (medián 86 vs. 37 dní, $p < 0.01$) a absolvovali vyšší počet dalších operací ($p < 0.01$). V prospektivní studii bylo zavedeno užití silikonového preformovaného sila pro postupný uzávěr defektu břišní stěny. Jeho funkčnost jsme ověřili u 4 pacientů, žádný z těchto pacientů nevyvinul kompartment syndrom. Postupná dilatace břišní stěny a repozice kliček do břišní dutiny za kontroly zraku byla pro pacienta benefitem. V prospektivní studii biomarkeru i-FABP byla zjištěna signifikantní elevace hladin i-FABP v moči u pacientů s GS ve srovnání s kontrolní skupinou, hladiny i-FABP u cGS byly vyšší než u sGS. I-FABP má statisticky významný prediktivní potenciál pro možnost reoperace pro ileus u pacientů s cGS. Chirurgické metody uzávěru břišní stěny (primární uzávěr, goretexové nebo preformované silikonové silo) se v hodnotách hladin i-FABP statisticky nelišily. Strmý pokles hladiny i-FABP po operaci ukazuje na rychlejší obnovu funkce enterocytů, ale dynamika hladin i-FABP nedokáže předpovědět dobu iniciace enterálního příjmu, dobu trvání parenterální výživy nebo celkovou délku hospitalizace. Na dotazníkovou studii odpovědělo 38 rodičů (návrstnost 68%). 33 z 38 rodičů označili kvalitu života jejich dítěte jako velmi dobrou (odpovídá č. 1 na stupnici 1 - 4, 1 = nejlepší), 4 z nich jako dobrou (na stupnici č. 2) a jedna matka zhodnotila kvalitu života jako velmi špatnou (na stupnici č. 4). Antropometrická data ukázala srovnatelné hodnoty se zdravou populací kromě pacientů v jednom roce věku, kdy mají pacienti nižší váhu ($p < 0.001$) a výšku na 5. percentilu, a pacientů tříletých, kteří váží statisticky méně než jejich vrstevníci. S věkem se tyto rozdíly vyrovnají. 13% pacientů má někdy gastroenterologické problémy (zácpa, potravinové alergie), 9 pacientů (24%) je sledováno v neurologické ambulanci (ADHD $n = 6$, mentální retardace $n = 1$, dysartrie $n = 2$). Intelekt je srovnatelný se zdravou populací. 10 pacientů podstoupilo další operace: 3 pro pupeční a 4 pro tříselnou kýlu, 3 pacienti byli reoperováni pro ileus ze srůstů. 92% rodičů je velmi spokojeno s kosmetickým výsledkem jizvy v pupku.

Závěr: Izolovaný výskyt intraabdominální dilatace střeva větší než 10 mm, přítomnost oligohydramnionu s AFI (amniotic fluid index) menším než 8 cm a ztlustělá stěna střeva rovna nebo větší než 3 mm jsou statisticky významnými ultrazvukovými markery, které dokáží předpovědět komplikovaný průběh u pacientů s gastroschízou. Nově zavedená chirurgická technika použití preformovaného silikonového sila pro gastroschízu se ukázala být pro pacienty přínosná a bezpečná. Hladina i-FABP v moči koreluje s poškozením střevní sliznice u pacientů s gastroschízou, dokáže předpovědět reoperaci pro ileus u pacientů s cGS, nicméně nemá signifikantní prediktivní potenciál pro pooperační průběh a rychlost obnovy funkce střeva (iniciace enterálního příjmu, dobu parenterální výživy, délku hospitalizace). Dotazníková studie o kvalitě života po operaci gastroschízy ukázala, že tito pacienti mají velmi dobrou kvalitu života ve srovnání se svými vrstevníky, jejich somatický růst je v normě ve srovnání s běžnou dětskou populací.

Klíčová slova: jednoduchá gastroschíza, komplexní gastroschíza, i-FABP v moči, prenatalní ultrazvukové vyšetření, kvalita života

8 Summary

Prediction of intestinal damage in neonates with gastroschisis

Objective: The aim of the study was to identify both prenatal ultrasonographic markers in fetuses and a biochemical marker in newborns with gastroschisis that predict postnatal outcome; to perform a new technique of defect closure by preformed silicone silo for gastroschisis and to evaluate long-term quality of life and somatic growth of patients with gastroschisis and compare them with the general population.

Material and Methods: The analysis of 122 patients with gastroschisis operated on between 2004-2018 at the Department of Paediatric Surgery of University Hospital Motol in Prague was performed. In the retrospective-prospective study (97 patients) ultrasound findings at the 30th week of pregnancy and medical reports were statistically analyzed to identify independent prenatal ultrasonographic predictors of postnatal outcome. In the prospective study, new surgical technique of preformed silicone silo for gastroschisis to perform the stepwise defect reconstruction was used in four patients. In the prospective I-FABP study (53 patients), the urine was collected during the first 48 hours after surgery from neonates operated on for GS. Neonates with surgery that did not include gut mucosa served as controls for simple GS and neonates with surgery for intestinal atresia served as control for complex GS patients. The I-FABP levels were analyzed by ELISA. A questionnaire survey of the quality of life of our patients treated between 2004–2012 was sent to 56 former patients with gastroschisis.

Results: In the retrospective-prospective study completed prenatal data were gathered from 97 pregnancies. Prenatal intra-abdominal bowel dilatation (cut-off 10 mm) correlated with the presence of atresia ($P < 0.01$), longer administration of parenteral nutrition, extended hospital stay (median 54 vs. 22 days; 67 vs. 36 days, both $P < 0.05$), and greater number of additional surgical procedures ($p < 0.05$). Infants with antenatal presence of thickened bowel wall (greater than or equal to 3 mm) required longer administration of parenteral nutrition (median 35 vs. 21 days; $P < 0.01$) and prolonged stay (median 47 vs. 38 days; $P < 0.05$). Presence of oligohydramnion (amniotic fluid index below 8 cm) was connected with longer

administration of parenteral nutrition in newborns (median 30 vs. 15 days; $P < 0.05$). In the prospective study introducing new surgical technique, preformed silicone silo for gastroschisis was used to perform the stepwise defect reconstruction. Its functionality has been verified in four patients, none of them had compartment syndrome, all of them had a favorable postoperative course.

In the prospective study of urinary I-FABP, I-FABP after the surgery was significantly higher in GS newborns than in control group; I-FABP in complex GS was higher than in simple GS. I-FABP can predict subsequent operation for ileus in patients with complex GS. Both ways of abdominal wall closure (i.e. primary closure and stepwise reconstruction: preformed silicone silo or goretex silo) led to similar levels of I-FABP. None of the static I-FABP values was useful for the outcome prediction. The steep decrease in I-FABP after the surgery is associated with faster recovery, but it cannot predict early start of minimal enteral feeding, full enteral feeding or length of hospitalization. 38 mothers of patients (68%) responded to the questionnaire. 33 of 38 mothers claimed that the quality of life of their child was very good, 4 of them responded that it was good. 1 mother confessed that the quality of life was very poor. Anthropometric data show comparable results with the standard population except for patients of 1 year of age who still have lower weight ($P < 0.001$) and body height in the 5th percentile and patients of 3 years of age who are also significantly thinner. 13% of patients in our study group have gastrointestinal problems. 9 patients (24%) attend follow-up at the neurological center (Attention Deficit Hyperactivity Disorder $n=6$, mental retardation $n=1$, dysarthria $n=2$), however, overall intellectual abilities are within normal range. 7 patients underwent surgery for umbilical ($n=3$) or inguinal hernia ($n=4$), 2 patients were operated on for undescended testicles, 3 patients were operated on for an adhesive ileus. 92% of mothers are very satisfied with the cosmetic result of the scar.

Conclusion: The isolated presence of oligohydramnion with amniotic fluid index below 8 cm, thickened bowel wall equal to or more than 3 mm and the prenatal intra-abdominal dilatation with 10 mm cut-off had significant predictive value for the adverse postnatal outcome of patients with gastroschisis. The use of preformed silicone silo for gastroschisis is safe and benefits the patients. To conclude the prospective I-FABP study, urinary I-FABP reflects the mucosal damage in gastroschisis but it has only a limited predictive value for patients' outcome. The

questionnaire study has shown that the majority of patients after operation of gastroschisis have a very good quality of life without limitation in comparison with the general population. The presented anthropometric data confirm that the development of patients with gastroschisis is favourable.

Keywords: simple gastroschisis, complex gastroschisis, urinary I-FABP, prenatal ultrasound, quality of life

9 Literatura

Aker J, Block RI, Biddle C.: Anesthesia and the developing brain. *AANA J* 2015;83(2):139-47.

Badillo AT, Hedrick HL, Wilson RD et al.: Prenatal ultrasonographic gastrointestinal abnormalities in fetuses with gastroschisis do not correlate with postnatal outcomes. *J Pediatr Surg* 2008; 43:647–653.

Bianchi A, Dickson AP.: Elective delayed reduction and no anesthesia: minimal intervention management for gastrochisis. *J Pediatr Surg* 1998;33:1338–40.

Bingold TM, Franck K, Holzer K, et al.: Intestinal Fatty Acid Binding Protein: A Sensitive Marker in Abdominal Surgery and Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015; 16(3):247–53.

Brebner A, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA: Prevalence and predictors of mortality in gastroschisis: a population-based study of 4803 cases in the USA. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Nov 26:1-7.

Caglar M, Karaguzel G, Gokhan-Ocak G, et al.: Multidirectional and simultaneous evaluation of gastroschisis-related intestinal damage in chick embryos. *J Pediatr Surg*. 2014; 49(11):1577–84.

Capelle X, Schaaps JP, Foidart JM: Prenatal care and postnatal outcome for fetuses with laparoschisis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod, Paris*, 2007, 36:486–495.

Coufal S, Kokesova A, Tlaskalova-Hogenova H, et al.: Urinary Intestinal Fatty Acid-Binding Protein Can Distinguish Necrotizing Enterocolitis from Sepsis in Early Stage of the Disease. *J Immunol Res*. 2016; 2016:5727312.

Davies BW, Stringer MD.: The survivors of gastroschisis. *Arch Dis Child* 1997;77(2):158-60.

Derikx JP, Evennett NJ, Degraeuwe PL, et al.: Urine based detection of intestinal mucosal cell damage in neonates with suspected necrotising enterocolitis. *Gut*. 2007; 56(10):1473–5.

Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Papanotas K., et al: Gut ischemia, oxidative stress, and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats. *World J Surg*. 1996; 20(1):11–6.

Ghionzoli M, James CP, David AL et al.: Gastroschisis with intestinal atresia—predictive value of antenatal diagnosis and outcome of postnatal treatment. *J Pediatr Surg* 2012, 47:322–328

Grootjans J, Lenaerts K, Buurman WA, et al: Life and death at the mucosal-luminal interface: New perspectives on human intestinal ischemia-reperfusion. *World J Gastroenterol*. 2016; 22 (9):2760–70.

Halsband H, von Schwabe C.: Long term results and quality of life of children with omphalocele and gastroschisis. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir* 1989:951-5.

Harris EL, Hart SJ, Minutillo C, et al.: The long-term neurodevelopmental and psychological outcomes of gastroschisis: A cohort study. *J Pediatr Surg* 2016;51(4):549-53.

Henrich K, Huemmer HP, Reingruber B., et al.: Gastroschisis and omphalocele: treatments and long-term outcomes. *Pediatr Surg Int* 2008;24(2):167-73.

Hill SJ, Durham MM: Management of cryptorchidism and gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 2011 Sep;46(9):1798-803.

Holcomb GW, Murphy JD, Ostlie DJ. *Ashcraft's Pediatric Surgery*, Elsevier 2014:660–72.

Huh NG, Hirose S, Goldstein RB: Prenatal intraabdominal bowel dilation is associated with postnatal gastrointestinal complications in fetuses with gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol* 2010, 202(396):e391–e396.

Chemaly M, El-Rajab MA, Ziade FM, et al.: Effect of one anesthetic exposure on long-term behavioral changes in children. *J Clin Anesth* 2014;26(7):551-6.

Chen CP, Liu FF, Jan SW et al.: Prenatal diagnosis and perinatal aspects of abdominal wall defects. *Am J Perinatol* 1996, 13:355–361.

Ing C, DiMaggio CJ, Whitehouse A, et al.: Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia. *Pediatrics* 2012;130(3):e476-85.

Janoo J, Cunningham M, Hobbs GR, et al.: Can antenatal ultrasounds help predict postnatal outcomes in babies born with gastroschisis? The West Virginia experience. *W V Med J* 2013;109:22–27.

Johnston R, Haeri S: Oligohydramnios and growth restriction do not portend worse prognosis in gastroschisis pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Dec;29(24):4055-8.

Kaiser MM, Kahl F, von Schwabe C, et al: Omphalocele and gastroschisis. Outcome--complications--follow-up--quality of life. *Chirurg* 2000;71(10):1256-62.

Kobzova J, Vignerova J, Blaha P, et al.: The 6th nationwide anthropological survey of children and adolescents in the Czech Republic in 2001. *Central European Journal Of Public Health* 2004;12(3):126-30.

Koivusalo A, Lindahl H, Rintala RJ.: Morbidity and quality of life in adult patients with a congenital abdominal wall defect: a questionnaire survey, *J Pediatr Surg* 2002;37(11):1594-601.

Kuleva M, Khen-Dunlop N, Dumez Y, et al.: Is complex gastroschisis predictable by prenatal ultrasound? *BJOG* 2012, 119:102–109.

Kunz SN, Tieder JS, Whitlock K, et al: Primary fascial closure versus staged closure with silo in patients with gastroschisis: a meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2013; 48(4):845–57.

Lap CC, Brizot ML, Pistorius LR, et al. Outcome of isolated gastroschisis; an international study, systematic review and meta-analysis. *Early Hum Dev* 2016;103:209–18.

Lubinsky M. Hypothesis: Estrogen related thrombosis explains the pathogenesis and epidemiology of gastroschisis. *Am J Med Genet A.* 2012 Apr;158A(4):808-11.

Lunzer H, Menardi G, Brezinka C.: Long-term follow-up of children with prenatally diagnosed omphalocele and gastroschisis. *J Matern Fetal Med* 2001;10(6):385-92.

Nick AM, Bruner JP, Moses R, et al.: Second-trimester intra-abdominal bowel dilation in fetuses with gastroschisis predicts neonatal bowel atresia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006, 28:821–825.

Olesevich M, Alexander F, Khan M, Cotman K: Gastroschisis revisited: role of intraoperative measurement of abdominal pressure. *J Pediatr Surg.* 2005; 40(5):789–92.

Pet GE, Stark RA, Meehan JJ, et al. Outcomes of bedside sutureless umbilical closure without endotracheal intubation for gastroschisis repair in surgical infants. *Am J Surg* 2017; 213:958–62.

Phelan JP, Smith CV, Broussard P, et al: Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36–42 weeks' gestation. *J Reprod Med* 1987, 32:540–542.

Phillips JD, Raval MV, Redden C, et al.: Gastroschisis, atresia, dysmotility: surgical treatment strategies for a distinct clinical entity. *J Pediatr Surg* 2008, 43:2208–2212.

Piaseczna-Piotrowska A, Józwiak A.: Ileus due to adhesions as a consequence of abdominal surgery in childhood - analysis of 94 cases. *Med Wieku Rozwoj* 2011;15(1):91-5.

Rahul SK, Yadav R, Kumar V. et al.: Left Sided Gastroschisis. *J Neonatal Surg.* 2017 Apr 15;6(2):53.

Rittler M et al.: Gastroschisis and young mothers: What makes them different from other mothers of the same age? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015 Jun;103(6):536-43.

Sawicka E, Płoska-Urbaneck B, Michalak J, et al.: Advances in treatment of congenital gastroschisis based on personal examinations. *Med Wieku Rozwoj* 2000;4(2):197-205.

Srinathan SK, Langer JC, Blennerhassett MG, Harrison MR, Pelletier GJ, Lagunoff D. Etiology of intestinal damage in gastroschisis. III: Morphometric analysis of the smooth muscle and submucosa. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 379-383.

Šnajdauf J., Škába R. et al., *Dětská chirurgie*, 1.vyd., Praha, Galén 2005

Tunell WP, Puffinbarger NK, Tuggle DW, et al.: Abdominal wall defects in infants. Survival and implications for adult life. *Ann Surg* 1995;221(5):525-8; discussion 528-30.

Wood SJ, Samangaya RA, Gillham JC, et al: Gastroschisis and the risk of short bowel syndrome: outcomes and counselling. *Neonatology* 2014, 105:5–8.

10 Seznam použitých zkratek

GS – gastroschíza

sGS – simple gastroschisis, jednoduchá gastroschíza

cGS – complex gastroschisis, komplexní gastroschíza

UPV – umělá plicní ventilace

UZ – ultrazvuk

JIP – jednotka intenzivní péče

MOF – multiple organ failure, multiorgánové selhání

AFP – alfa feto protein

AFI – amniotic fluid index

SDS – standard deviation score

BMI – body mass index

IAT – intraabdominální tlak

CVVHD - kontinuální (continuous) venovenózní hemodialýza

FR – fyziologický roztok

ADHD - Attention Deficit Hyperactivity Disorder

ELISA - Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

PH – porodní hmotnost

11 Přílohy

11.1 Seznam příloh

Publikace uchazeče k tématu disertační práce

- 1) **Frybova B.**, Vlk R., Kokesova A, Rygl M.: Isolated prenatal ultrasound findings predict the postnatal course in gastroschisis, *Pediatr Surg Int* (2015) 31:381–387.
IMPACT FACTOR: **1.01**
- 2) **Frybova B.**, Kokesova A., Zemkova D., Rygl M.: Quality of life in patients with gastroschisis is comparable with the general population: A questionnaire survey *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2017 Mar; 161(1):75-79.
IMPACT FACTOR: **0.894**
- 3) Kokesova A., Coufal S., **Frybova B.**, Kverka M., Rygl M.: The intestinal fatty acid-binding protein as a marker for intestinal damage in gastroschisis. *PLoS ONE* 2019, 14(1): e0210797
IMPACT FACTOR: **2.766**
- 4) **Frybová B.**, Kokešová A., Vlk R., Rygl M.: Predikce poškození střeva u pacientů s gastroschízou, *Rozhl. Chir.*, 2018, roč. 97, č. 3, s. 105-108.
- 5) **Frybová B.**, Kokešová A., Stýblová J., Rygl M.: Omfalokéla, gastroschíza – současné výsledky, *Neonatologické listy*, 23/2017, číslo 2, s. 16-17.
- 6) **Metaanalýza holandských autorů, která využila dat našeho souboru pacientů s gastroschízou:**

Lap Ch., Brizot ML., Pistorius LR et al.: Outcome of isolated gastroschisis; an international study, systematic review and meta-analysis, *Early Human Development* 103 (2016) 209–218.
- 7) **Dotazník o kvalitě života určený rodičům pacientů s gastroschízou**
- 8) **Závěrečná zpráva Grantového projektu GA UK 159 115 a jeho hodnocení**
- 9) **Souhlas rodičů s účastí ve studii i-FABP**

10) Seznam všech přednášek a publikací uchazeče

11) Postery k danému tématu