

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra biologických a lékařských věd



DIZERTAČNÍ PRÁCE

**Klinická aplikace metody bioimpedanční spektroskopie
u polytraumatizovaných pacientů a těhotných žen**

Vedoucí dizertační práce: doc. PharmDr. Miloslav Hronek, Ph.D.

Hradec Králové, 2018

Mgr. Věra Josková

Poděkování

Za vedení při experimentální práci i sepisování odborných publikací, cenné rady a zkušenosti, připomínky a péči po celou dobu postgraduálního studia děkuji svému školiteli doc. PharmDr. Miloslavu Hronkovi, Ph.D. Velký dík patří také spolupracovníkům, zejména Mgr. Anně Patkové a PharmDr. Miroslavu Kovaříkovi, Ph.D., a ostatním z Katedry biologických a lékařských věd Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy, kteří se na výzkumné činnosti podíleli. Děkuji vedoucímu lékaři chirurgické jednotky intenzivní péče Fakultní nemocnice Hradec Králové panu doktoru MUDr. Eduardu Havlovi, Ph.D., celému personálu a pacientům, kteří vstoupili do studie. Obdobně pak děkuji doc. MUDr. Marianu Kacerovskému, Ph.D., MUDr. Miroslavu Gregorovi, Ph.D. a celé Porodnické a gynekologické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové, neméně pak všem těhotným ženám, které se účastnily druhé klinické studie. Velké poděkování patří i participujícím zdravým dobrovolným jedincům. Bez všech výše zmiňovaných by nemohla být experimentální část této práce provedena, a proto jsem jim velice vděčná, že se na výzkumných studiích podíleli.

Za možnost rozvíjet se v činnosti výuky pregraduálních studentů děkuji vedoucímu Katedry biologických a lékařských věd prof. PharmDr. Petru Nachtigalovi, Ph.D., a všem, kteří mi poskytli pomoc při vedení praktických cvičení. Ráda bych také poděkovala školiteli mé zahraniční stáže v Oxford University Hospitals PharmDr. Peterovi Austinovi, Ph.D., za celoživotní zkušenost v oboru klinická farmacie a také pracovníkům Katedry klinické a sociální farmacie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy za pravidelné řešení lékových problémů z klinické praxe. Velmi přínosná byla během studia možnost stát se členkou Lékového informačního centra a chtěla bych moc poděkovat všem jeho pracovníkům, kteří mi pomáhali zpracovávat lékové dotazy na velmi vysoké úrovni. Nemalý dík patří také paní PharmDr. Martině Maříkové, která mi umožnila čerpat zkušenosti klinického farmaceuta v reálné praxi během mého doktorského studia.

Řešení témat této dizertační práce bylo finančně podpořeno grantovými projekty: GAUK 772216, GAUK 1306218, PRVOUK P40, PROGRES Q42, SVV/2018/260417 a MH CZ – DRO UHK 00179906. Za finanční podporu také děkuji Nadaci Nadání Josefa, Marie a Zdeňky Hlávkových, Nadaci Sophia a Fondu mobility Karlovy univerzity, které mi umožnily vycestovat do zahraničí. Děkuji také společnosti Nutricia, která mi poskytla finanční dar, díky němuž jsem se mohla zúčastnit mezinárodní konference ESPEN.

V neposlední řadě děkuji rodině a blízkým za podporu, trpělivost, pochopení a pomoc během celého vysokoškolského studia.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně (pod vedením svého školitele). Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové dne

.....

Mgr. Věra Josková

Obsah

1. ABSTRAKT	2
2. ABSTRACT	4
3. ÚVOD	6
4. ZADÁNÍ – CÍL DIZERTAČNÍ PRÁCE.....	8
5. TEORETICKÁ ČÁST.....	9
5.1 POPIS METODY BIOIMPEDANČNÍ SPEKTROSKOPIE.....	9
5.1.1 Princip metody	9
5.1.2 Postup vyšetření.....	13
5.1.3 Limity dané metodiky.....	14
5.1.4 Dosavadní využití bioimpedanční spektroskopie.....	14
5.2 CHARAKTERISTICKÉ ZMĚNY U KRITICKY NEMOCNÝCH PACIENTŮ.....	21
5.2.1 Základní charakteristika kriticky nemocného pacienta.....	21
5.2.2 Odpověď organismu na polytrauma	21
5.2.3 Tekutiny u kriticky nemocného pacienta	23
5.2.4 Energetický výdej a potřeba nutriční podpory.....	26
5.3 CHARAKTERISTICKÉ ZMĚNY V DOBĚ GRAVIDITY.....	27
5.3.1 Nárůst hmotnosti v průběhu těhotenství	28
5.3.2 Hmotnost a složení těla novorozence.....	30
5.3.3 Plodová voda, placenta	32
5.3.4 Akumulace vody v těle matky během těhotenství.....	32
5.3.5 Změny v množství tukové hmoty	35
5.3.6 Předčasný odtok plodové vody	36
6. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	40
6.1 STUDIE I S KRITICKY NEMOCNÝMI PACIENTY.....	40
6.1.1 Cíl studie I s kriticky nemocnými pacienty	40
6.1.2 Metodika studie I s kriticky nemocnými pacienty.....	40
6.1.3 Výsledky studie I s kriticky nemocnými pacienty.....	44
6.1.4 Závěr studie I s kriticky nemocnými pacienty	54
6.2 STUDIE II S GRAVIDNÍMI ŽENAMI.....	55

6.2.1	Cíl studie II s gravidními ženami	55
6.2.2	Metodika studie II s gravidními ženami	56
6.2.3	Výsledky studie II s gravidními ženami.....	59
6.2.4	Závěr studie II s gravidními ženami.....	79
7.	CELKOVÁ DISKUZE	81
8.	CELKOVÝ ZÁVĚR DIZERTAČNÍ PRÁCE.....	93
9.	POUŽITÉ ZKRATKY.....	94
10.	SEZNAM TABULEK.....	95
11.	SEZNAM OBRÁZKŮ	97
12.	PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI.....	98
12.1	PUBLIKACE V ČASOPISECH S IMPAKTNÍM FAKTOREM.....	98
12.2	PUBLIKACE V OSTATNÍCH ČASOPISECH.....	98
12.3	ABSTRAKTA.....	99
13.	PREZENTACE NA KONFERENCÍCH.....	99
13.1	POSTERY	99
13.2	ÚSTNÍ PREZENTACE	100
14.	DALŠÍ ODBORNÉ AKTIVITY	102
14.1	Oponentura bakalářských prací	102
15.	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	103

1. ABSTRAKT

Úvod a cíle: Bioimpedanční spektroskopie (BIS) je neinvazivní metoda stanovující na základě rezistence tkání množství tělesných tekutin a jejich distribuci do extracelulárního (ECW) a intracelulárního prostoru (ICW). V minulosti byla aplikována v mnoha klinických studiích u různých skupin pacientů, dále u zdravých jedinců zejména k hodnocení složení těla a v neposlední řadě nachází svá uplatnění v nutričním poradenství. Nicméně u kriticky nemocných pacientů hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče (JIP) ani u těhotných žen není zatím tato metoda využívána v běžné klinické praxi. Obě tyto skupiny spojuje stav zvýšeného množství tělesných tekutin. Z tohoto důvodu je aplikace BIS u obou výše popsaných skupin opodstatněná. Hlavními cíli této dizertační práce proto bylo: **1)** podrobně popsat princip a dosavadní využití BIS; **2)** použít BIS ke stanovení míry hyperhydratace polytraumatizovaných pacientů (PP), následně získaná data vyhodnotit vzhledem k dalším sledovaným parametrům; **3)** popsat vývoj změn ve složení těla zdravých gravidních žen (tělesné hmotnosti, tekutin a tukové hmoty) a aplikovat metodu BIS u gravidit s předtermínovým předčasným odtokem plodové vody (pPROM).

Metodika: **1)** Pomocí systematického přehledu literatury z dostupných databází byly zpracovány studie využívající BIS. **2)** Byla provedena prospektivní observační studie s 25 PP a se skupinou zdravých dobrovolníků. Metoda BIS byla opakovaně měřena od třetího do jedenáctého dne hospitalizace na JIP s cílem popsat vývoj změn tělesných tekutin. Dále byly sledovány tekutinové bilance spočítané jako rozdíl mezi příjmem a výdejem tekutin dle standardních postupů. Byl hodnocen také vztah mezi získanými BIS daty s výsledky metabolického vyšetření indirektní kalorimetrií. **3)** Byla provedena kohortová studie, do které byly zařazeny zdravé primipary (58), gravidní ženy po pPROM (97) a zdravé netěhotné ženy jako kontrolní skupina. Během těhotenství bylo třikrát provedeno vyšetření BIS, vyšetření indirektní kalorimetrií a bylo stanoveno množství tukové hmoty metodou kaliperace. Metoda BIS byla aplikována u žen v době probíhajícího porodu a 24 hodin po něm a dále u těhotných s diagnózou pPROM po jejich hospitalizaci. U obou experimentálních studií byla získaná data analyzována pomocí programu Graph-Pad Prism7 a MS Excel 2016. Hodnoty u všech testů byly považovány za statisticky významné na hladině významnosti $p < 0,05$.

Výsledky: **1)** Rešerší literatury bylo zjištěno, že stanovení celkové tělesné tekutiny (TBW) a ECW ve skupině kriticky nemocných pacientů pomocí BIS odpovídalo standardní diluční metodě. Navíc byla odvozena rovnice pro výpočet TBW, ECW chirurgických pacientů využívající parametry měřené BIS, která byla použita v experimentální části této práce. Jiné studie s kriticky nemocnými pacienty popisují jistou prognostickou hodnotu dat měřených BIS, možnost hodnocení malnutrice či distribučního objemu využitelného k dávkování některých léčiv. Podobně byla vytvořena a validovaná rovnice stanovující TBW u těhotných žen. BIS se jeví jako

nástroj vhodný k monitoraci změn tělesných tekutin v graviditě, k predikci hypertenzních komplikací, otoků či porodní hmotnosti dítěte. **2)** Touto studií bylo zjištěno, že PP hromadí nadbytečné tekutiny výhradně v extracelulárním prostoru, vývoj těchto změn je velice variabilní. Po celou dobu studie příjem tekutin souvisel s navýšením tekutinové bilance ($r = 0,879$; $p < 0,001$) a nesouvisel s diurézou ($r = -0,022$; $p = 0,744$). Kumulativní tekutinová bilance úzce korelovala s hodnotou převodnění neboli s množstvím extracelulární tekutiny v nadbytku v porovnání se zdravou populací. Tato hodnota změřena pátý až sedmý den hospitalizace navíc statisticky významně souvisela s celkovou dobou umělé plicní ventilace ($r = 0,791$; $p = 0,001$). Naměřené tělesné tekutiny se jeví dle této studie také jako koreláty energetického výdeje (EE) a oxidace nutričních substrátů PP na nutriční podpoře (například pro TBW s EE bylo $p = 9,058 \cdot 10^{-12}$). **3)** Průměrně ženy přibraly za období gravidity 14,98 kg hmotnosti, z toho 4,5 kg tvořila tuková hmota, 7 l TBW a zbytek váha novorozence (3398 g). Se zvyšujícím se množstvím těchto parametrů vzrostl lineárně také EE. Nejvýznamnější byla souvislost EE s množstvím ECW ($r = 0,700$; $p = 1,35 \cdot 10^{-20}$), s aktuální hmotností těhotné ženy ($r = 0,683$; $p = 2,74 \cdot 10^{-20}$) a s množstvím tukové tkáně ($r = 0,595$; $p = 1,43 \cdot 10^{-14}$). Ukázalo se, že v počátku těhotenství dochází ke zvýšení pouze ECW, později od 30. týdne gravidity můžeme pozorovat nárůst v ECW i ICW. Se zvyšujícím se množstvím tekutin klesala hodnota rezistence v průběhu gravidity, která byla upřesněna, pokud byla vztažena na aktuální šířku obvodu pasu ($r = -0,524$; $p = 1,18 \cdot 10^{-12}$). Rezistence nabývala nejnižších hodnot v období porodu (přibližně 575 Ohm), a to jak u zdravých těhotných žen, tak u gravidních po pPROM, které rodily ihned po odtoku plodové vody. Vyšší hodnoty rezistence na rozdíl ženy po pPROM, které porodily za delší dobu, konkrétně za 7 a více dní po odtoku plodové vody ($p < 0,0001$).

Závěr: BIS se ukázala jako využitelná k monitoraci tělesných tekutin PP, zejména díky parametru převodnění, který má dle výzkumné práce také jistou prognostickou hodnotu. Tím by metoda mohla být v budoucnu aplikována k nastavení individuální tekutinové terapie a dle získaných korelací také k indikaci nutriční podpory. Ve studii těhotných žen se ukázalo, že BIS nejen umožňuje hodnotit vývoj tělesných tekutin, a tím nepřímo kvalitu přizpůsobení se mateřského organismu na gestaci, ale podobně jako u PP souvisí naměřená data s EE gravidních žen, což by mohlo přispět k doporučení vhodné stravy. Hodnota extracelulární rezistence se jeví jako využitelná k predikci termínu porodu po pPROM. Bude-li toto verifikováno, bylo by možné BIS aplikovat k načasování kortikosteroidní terapie u konkrétní ženy po pPROM k ovlivnění maturace plic plodu ve snaze minimalizovat rizika této léčby.

2. ABSTRACT

Introduction and Objectives: Bioimpedance spectroscopy (BIS) is a non-invasive method determining the amount of body fluids and their distribution into the extracellular (ECW) and intracellular (ICW) space, based on the tissue resistance. It has already been applied in many clinical trials in healthy volunteers and in different groups of patients to assess body composition. Furthermore, it seems to be useful in nutritional counseling. However, in critically ill patients hospitalized in intensive care unit (ICU) or in pregnant women, this method has not been used in routine clinical practice as yet. Both of these groups are characterized by the state of increased body fluids. For this reason, BIS could be applied in respective groups of patients. Hence, the main aims of this doctoral thesis were: **1)** to describe in detail the principle and the previous use of BIS; **2)** to use the BIS to determine the degree of hyperhydration of patients with polytrauma (PP), and to evaluate the results with the other monitored parameters; **3)** to describe the development of changes in the body composition of healthy pregnant women (body weight, fluids and fat mass) and apply the BIS in pregnant women after preterm premature rupture of membranes (pPROM).

Methods: **1)** Studies using BIS were preceded by thorough published literature research using bibliographic databases. **2)** The prospective observational study was performed with 25 PP and a group of 25 healthy volunteers. The BIS has been repeatedly measured for evaluation of changes in body fluids volume from the third to the eleventh day of hospitalization in the ICU. The fluid balances, calculated as the difference between fluid intake and output according to standard procedures were also observed. The relationship between the acquired BIS data and the results of the metabolic examination by indirect calorimetry was also evaluated. **3)** A cohort study was conducted in healthy primipara (58), pregnant women after pPROM (97) and healthy non-pregnant women as a control group. BIS, indirect calorimetry and determination of fat mass by skinfold calipers method were performed three times during pregnancy. BIS was used in women in labour and 24 hours later. This method was also applied in pregnancy with pPROM diagnosis just after the hospitalization. The obtained data from both experimental studies were analyzed by Graph-Pad Prism7 and MS Excel 2016. Values were considered as statistically significant at $p < 0,05$.

Results: **1)** Review of literature found that the BIS determination of total body water (TBW) and ECW in a group of critically ill patients relate to the results of standard dilution method. In addition, besides other methods the equations for determination of TBW and ECW in surgical patients were defined using BIS measured parameters. Therefore we used them in the experimental part of this work. Other studies with critically ill patients describe a certain prognostic value of BIS measured data, the possibility of assessing malnutrition and distribution volume of some medications to enable appropriate dosing. Similarly, the equation for calculation of TBW in pregnant

women was developed and validated. BIS appears to be a tool suitable for monitoring changes in body fluids during pregnancy, predicting hypertensive disorders, edema and birth weight. **2)** This study found that PP accumulate excess fluids exclusively in the extracellular space. The development of these changes is very individual. Throughout the study period, fluid intake was associated with an increase in fluid balance ($r = 0.879$; $p < 0.001$) however, it did not correlate with diuresis ($r = -0.022$; $p = 0.744$). The cumulative fluid balance corresponded with BIS measured value called fluid excess, which is the extra amount of water in extracellular space in comparison with the healthy population. This value measured in ICU on days 5–7 was statistically significant related to the duration of mechanical ventilation ($r = 0.791$; $p = 0.001$). Measured body fluids also appear to be correlated with energy expenditure (EE) and oxidation of nutritional substrates in PP with nutritional support (for example for TBW with EE it was $p = 9.058 \times 10^{-12}$). **3)** The average weight gain in pregnant women corresponded to 14.98 kg, which consisted of fat (4.5 kg), TBW (7 liters), and the remainder was the weight of the fetus (3398 g). If these parameters were increasing, the EE was marked by a directly proportional rise. The most significant correlation was between EE and ECW ($r = 0.700$; $p = 1.35 \times 10^{-20}$), the actual body weight of pregnant women ($r = 0.683$; $p = 2.74 \times 10^{-20}$) and fat mass ($r = 0.595$; $p = 1.43 \times 10^{-14}$). Our results show, that at first only ECW increased, then after the 30th gestational week an increase in both ECW and ICW could be observed. During the pregnancy altogether with increasing the total amount of body fluids, the resistance measured by BIS decreases and was specified if it is related to the actual waist circumference ($r = -0.524$; $p = 1.18 \times 10^{-12}$). The lowest value of resistance was marked during the delivery period (approximately about 575 Ohm), both in healthy delivering pregnant women and in pregnant women after pPROM who were in labour compared to those that delivered one week or later after pPROM who had consistently higher resistance values ($p < 0.0001$).

Conclusions: BIS has proven to be a useful tool for monitoring body fluids in PP, especially using the parameter of fluid excess, which is a promising prognostic value according to this study. Therefore this method could be applied in future to the indication of individualized fluid therapy and according to the obtained correlations; it could help to manage nutritional support. In the study with pregnant women, using BIS enabled assessment of the development of body fluids and thus indirectly the quality of maternal adaptation to the gestation. Similarly, as in the study with PP, measured data were associated with EE of pregnant women, which could contribute to recommendation of a suitable diet. The value of extracellular resistance appears to be useful for predicting the term of delivery after pPROM. When these findings are confirmed through other research, this simple method could be used for the precision of timing of fetal lung maturation corticosteroid therapy with the aim to enhance benefit and minimize the risks of this treatment.

3. ÚVOD

Bioimpedanční spektroskopie (BIS) je široce využitelná metoda nejen ke stanovení složení těla zdravých jedinců, ale během mnoha let nalezla svá četná uplatnění v mnoha vědeckých studiích také u různých patologických stavů.

Již na konci 18. století byly popsány elektrické vlastnosti biologických tkání, které jsou základem principu této metody. V druhé polovině 20. století se začala BIS aplikovat k stanovení celkového množství tělesných tekutin, což bylo v roce 1969 výzkumnou skupinou Hoffera potvrzeno. Za využití přesných zředňovacích metod byla prokázána korelace mezi celotělovými bioimpedančními vlastnostmi a množstvím tělesných tekutin (1).

Multifrekvenční bioimpedanční spektroskopie je schopna stanovit distribuci tělesných tekutin do intracelulárního (ICW) a extracelulárního (ECW) prostoru, díky čemuž je schopna zhodnotit celkové složení těla. Jelikož hydratace základních tkání těla je odlišná s různým zastoupením ECW a ICW, software bioimpedančního přístroje je schopen odhadnout množství tukové a tukuprosté hmoty (2). BIS nám tak podává podrobnější informaci o tělesném složení než běžně používaný index tělesné hmotnosti (body mass index – BMI), který často není schopen odhalit stav malnutrice u pacientů s normální vahou díky vyššímu podílu tukové složky. Díky těmto benefitům získala metoda oblibu v klinické praxi, nutričním poradenství a ve sportovní medicíně.

Pro svoji neinvazivnost je vhodná u novorozenců, dále je bezpečná u těhotných žen a je využitelná i u pacientů s různými patologiemi, například trpících podvýživou nebo změněnou hydratací těla. Díky přenosnosti přístroje nevyžaduje převoz pacienta na specializovaná oddělení. Dokonce není nutná žádná složitá manipulace s vyšetřovanou osobou, která navíc není vystavena žádnému ionizujícímu záření (3).

I přes všechny výhody není tato relativně levná a přesná metoda v medicíně zatím pravidelně využívána. Pouze v oblasti nefrologie je již celkem rutinně uplatňována hlavně u pacientů s chronickým renálním selháním v managementu dialyzační terapie (4). Bylo provedeno mnoho studií, které ukazují širokou využitelnost metody bioimpedanční spektroskopie u různých dalších patologických stavů, kde by mohla pomoci v nastavení vhodné terapie a snížit tak morbiditu a mortalitu daných populací.

Tato práce má za cíl shrnout základní poznatky a dosavadní využití BIS, ukázat nové možné aplikace získané v experimentálních studiích provedené v rámci mého postgraduálního studia a zviditelnit tyto nové přístupy, aby bylo provedeno více verifikujících studií, které by ukotvily využití BIS v klinické praxi.

Výzkumná skupina Klinické fyziologie výživy a metabolismu pod vedením doc. Miloslava Hronka pravidelně navštěvuje chirurgickou jednotku intenzivní péče

Fakultní nemocnice Hradec Králové. Farmaceuti zde provádějí vyšetření kriticky nemocných pacientů bioimpedanční spektroskopii spolu s indirektní kalorimetrií (IC), jejíž výsledky jsou obsahem jiné dizertační práce. Naměřená data pomáhají lékařům v indikaci odpovídající nutriční podpory. Tato práce přináší představení nové možné role farmaceuta na jednotce intenzivní péče (JIP). Tato pozice by tak mohla přispět nejen k zefektivnění medikace, ale také díky nutričnímu vyšetření k optimalizaci výživy a tekutinové terapie a tím ke snížení morbidity a mortality.

Obě zmíněné metodiky využíváme také v další klinické studii s gravidními ženami, kde je cílem přispět k hodnocení metabolismu a složení těla v různých fázích těhotenství, před porodem a po porodu. Dosavadní výsledky obou studií budou popsány v této dizertační práci.

4. ZADÁNÍ – CÍL DIZERTAČNÍ PRÁCE

Cílem postgraduálního studia bylo analyzovat možnosti aplikace metody bioimpedanční spektroskopie v klinické praxi, a to konkrétně u kriticky nemocných pacientů hospitalizovaných na chirurgické jednotce intenzivní péče a dále u českých gravidních žen, kde dosud nebyla použita. Cílem této dizertační práce bylo popsat princip samotné metody a její dosavadní využití, dále aplikovat BIS v obou klinických studiích ke stanovení tělesné kompozice, vyhodnotit získaná data a exaktně popsat jejich změny vzhledem ke sledovaným parametrům.

5. TEORETICKÁ ČÁST

5.1 POPIS METODY BIOIMPEDANČNÍ SPEKTROSKOPIE

Bioimpedanční spektroskopie je neinvazivní metoda ke stanovení složení těla, která se v medicíně začala používat před více než 50 lety. Mezi její hlavní výhody řadíme přijatelnou finanční náročnost, jednoduchost, rychlost vyšetření a v neposlední řadě přenosnost přístroje, což umožňuje vyšetření na lůžku pacienta, který nemusí být převážen na jiná specializovaná oddělení (5). Dalším benefitem je fakt, že pacient není vystaven ionizujícímu záření, jako je tomu u některých jiných metod hodnotících složení těla (6), které pro radiaci nemohou být opakovaně používány u jednoho pacienta v hodnocení změn v tělesném složení (7). BIS byla v minulosti validována pro použití u zdravých lidí (8). Většinou je používána k odhadu množství tělesných tekutin, dále netučné hmoty (FFM), a tukové tkáně (FM) (2), pro kterou je odhad odchylky měření 3 až 5 procent (9). Metoda je považována za velmi přesnou pro zdravé osoby se stabilní elektrolytovou a vodní rovnováhou, s BMI mezi 17 až 34 kg/m² (10). Je hojně používána v různých klinických studiích, díky čemuž v poslední době nachází svá nová uplatnění i u různých patologických stavů.

5.1.1 Princip metody

Na trhu existuje v dnešní době mnoho bioimpedančních přístrojů, všechny jsou sestaveny na stejném základním principu. Aparát vpraví do vyšetřované osoby střídavý elektrický proud nízké intenzity (cca 700 μA pro polarizaci buněk) a změří vodivost těla a na základě toho software stanovuje jeho složení. Bioimpedanční analýza je založena na faktu, že odpor, který živé tkáně kladou průchodu elektrického proudu, výrazně závisí na míře jejich hydratace (11). Proud je velmi dobře veden tkáněmi bohatými na vodu či elektrolyty, jako je krev a svalová hmota. V prostředí tuku či kostí je naopak proud veden s větším odporem (3, 5, 12). Přístrojem je konkrétně měřena hodnota impedance (značená Z). Impedance je z elektrického hlediska obstrukce ve vedení střídavého proudu, a je proto závislá na frekvenci aplikovaného proudu. V lidském těle používáme termín bioimpedance (Z), která je závislá na velikosti odporu (tzv. rezistence – R) tkání a dále je ovlivněna reaktancí (Xc) buněčných membrán (3). Matematicky je vztah popsán rovnicí číslo 1 (9).

$$|Z| = \sqrt{R^2 + Xc^2} \quad (1)$$

Vysvětlivky: Z – impedance; R – rezistence; Xc – reaktance

Impedance je vektor těchto dvou parametrů, jak je znázorněno na obrázku č. 1. Rezistence předmětu je ovlivněna jeho délkou (L) a povrchem (A) a samozřejmě odporem (ρ) materiálu (rovnice č. 2). Reaktance je dána frekvencí proudu a kapacitancí

(rovnice č. 3). Tyto základní fyzikální funkce jsou použity při měření složení lidského těla (13), kde rezistence je odpor tkání vzhledem k toku elektrických proudů, což je závislé na množství tělesných tekutin. Reaktance odpovídá kapacitním vlastnostem buněčné membrány, závisí na integritě a složení buňky (12, 14).

$$R_{(ohm)} = \rho_{(\Omega.m)} \frac{L(m)}{A(m^2)} \quad (2)$$

$$X_{c(ohm)} = \frac{1}{2\pi f(Hz) C(Farad)} \quad (3)$$

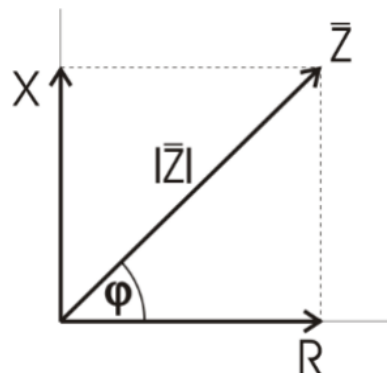
Vysvětlivky: R – rezistence; ρ – odpor materiálu; L – délka; A – plocha; Xc – reaktance;
C – kapacitance

Další parametr, který tento přístroj stanovuje je tzv. fázový úhel (PA – phase angle). Jedná se o poměr arkus tangens reaktance k rezistenci (viz rovnice č. 4) a je charakteristikou integrity membrán buněk, jejich permeability, velikosti a hydratace (15, 16). Čím je fázový úhel vyšší, tím se předpokládá větší neporušenost buněčných membrán (17).

$$\phi = \tan^{-1} \left(\frac{Xc}{R} \right) \quad (4)$$

Vysvětlivky: ϕ – fázový úhel; Xc – reaktance; R – rezistence

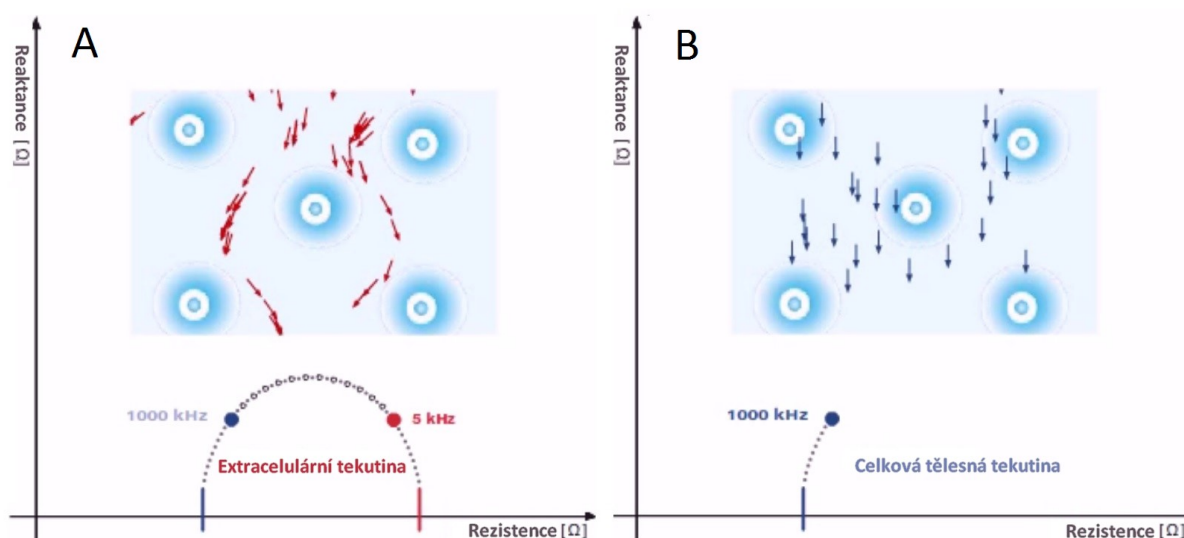
Obrázek 1 Základní parametry měřené metodou bioimpedanční spektroskopie



Vysvětlivky: R – rezistence [Ω]; X = Xc – reaktance [Ω]; Z – impedance; ϕ – fázový úhel

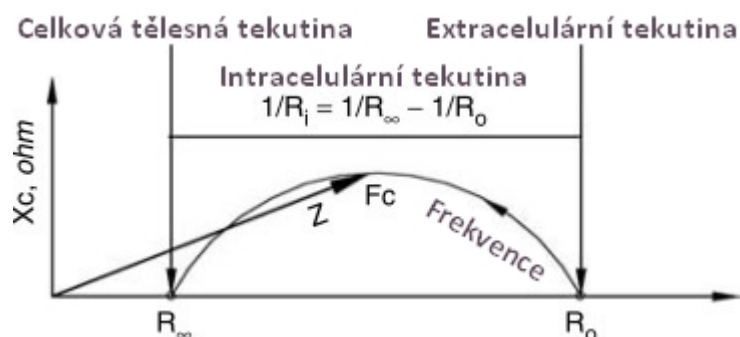
Bioimpedanční spektroskopie pracuje, na rozdíl od bioimpedanční analýzy (využívající zpravidla frekvenci 50 kHz), při 50 různých frekvencí proudu (od 5 kHz do 1MHz) k měření impedance. Tím umožňuje měřit nejen množství celkové tělesné tekutiny (TBW), ale také její distribuci do extracelulárního a intracelulárního prostoru. Při velmi nízké frekvenci (teoreticky blíží se nule) proud prochází pouze extracelulárním prostředím, neprojde membránami buněk (obr. č. 2A), zatímco při velmi vysokých frekvencích (teoreticky dosahujících nekonečna) proud prochází membránami buněk a tím je umožněno změřit TBW (obr. č. 2B) (18).

Obrázek 2 Princip stanovení extracelulární a celkové tělesné tekutiny
(převzato z <http://www.bcm-fresenius.com/index.html> (19) a upraveno)



Multifrekvenční BIS pracuje s tzv. Cole-Coleovým modelem a Hanaiovou teorií stanovující rezistenci extracelulární tekutiny (R_e), intracelulární tekutiny (R_i) a posléze jejich množství. Tento princip znázorňuje následující obrázek číslo 3.

Obrázek 3 Odvození množství intracelulární tekutiny
(převzato z Piccoli a kol., 2005 (20) a upraveno)



Vysvětlivky: X_c – reaktance [Ω]; R – odpor [Ω]; Z – impedance; R_0 – odpor při nulové frekvenci [Ω]; R_∞ – odpor při nekonečné frekvenci [Ω]; R_i – vnitřní odpor buněk [Ω];

V experimentální části této dizertační práce byl využit přístroj Body composition monitor (BCM) (obr. č. 4), jehož výrobce (Fresenius Medical Care, Německo) uvádí reprodukovatelnost měření s jednocentním koeficientem variace pro stanovení tělesných tekutin. V tabulce č. 1 je popsána přesnost měřených parametrů oproti referenčním metodám. Tyto tělesné tekutiny jsou počítány dle následujících vzorců (rovnice 5 až 8) (21).

$$ECW = k_{ecf} \times F_{ecf} \quad (5)$$

$$F_{ecf} = (Wt^{1/2} Ht^2 / R_{ecf})^{2/3} \quad (6)$$

Vysvětlivky: ECW – extracelulární tekutina [l]; k_{ecf} – konstanta získaná měřením ECW pomocí referenční metody – ředění NaBr; F_{ecf} – frekvence [Hz]; Wt – váha [kg]; Ht - výška [cm], R_{ecf} – rezistence při nulových hodnotách frekvence z Cole-Cole modelu [Ω]

$$ICW = r_{EI} \times ECW \quad (7)$$

$$(1 + r_{IE})^{5/2} = r_{LH} [1 + (r_{LH} k_p)] \quad (8)$$

Vysvětlivky: ICW – intracelulární tekutina; r_{EI} – poměr ECW a ICW – měřený zředovací metodou; ECW – extracelulární tekutina; r_{LH} – poměr rezistence při nulové frekvenci a frekvenci nekonečna z Cole-cole modelu; k_p – konstanta

Další parametr spojený s množstvím tělesných tekutin hodnocený metodou BIS je tzv. převodnění (FE – fluid excess) vypočítané Chamneyho rovnicí. Někdy je také použito značení OH z anglického overhydration. Je to množství extracelulární tekutiny, která je v nadbytku oproti zdravým lidem s normální hydratací tělesných tkání (22). Výpočet OH je uveden rovnicí níže č. 9.

$$OH = 1,136 \times ECW - 0,430 \times ICW - 0,114 \times W \quad (9)$$

Vysvětlivky: OH – převodnění [l]; ECW – extracelulární tekutina [l]; ICW – intracelulární tekutina [l]; W – váha[kg]

Obrázek 4 Body composition monitor (Fresenius Medical Care)
(převzato z <http://www.bcm-fresenius.com/index.html> (19))



Tabulka 1 Přesnost měření tělesných tekutin přístrojem BCM (19)

	Možná odchylka	Referenční metoda
TBW	± 1 litr	Diluční metoda – deuterium
ECW	± 1 litr	Diluční metoda – natrium-bromid
ICW	± 1,5 litr	Stanovení celkového tělesného draslíku

Vysvětlivky: TBW – celková tělesná tekutina; ECW – extracelulární tekutina;
ICW – intracelulární tekutina

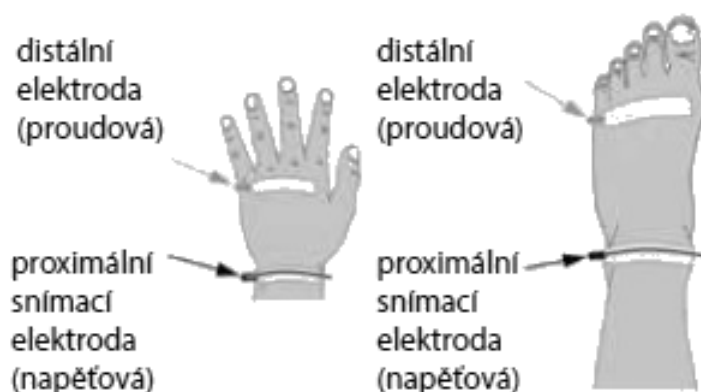
5.1.2 Postup vyšetření

Měření se provádí pomocí čtyř adhezivních povrchových elektrod, které jsou nalepeny na přesně definovaná místa na těle, jež mají být před aplikací pečlivě omyta či ideálně odmaštěna, například roztokem lihobenzínu. Pokožka nesmí být popraskána. Dvě elektrody jsou umístěny na pravé horní končetině a dvě na pravé dolní končetině. Proximální elektroda je měřicí, distální elektroda vpraví do pacienta střídavý proud. Na horní končetině je proximální elektroda umístěna na imaginární lince ohýbajícího se zápěstí, distální elektroda je nalepená na hřbetu ruky minimálně 2 cm od proximální elektrody, a to na hlavičce 3. metatarzu hřbetu ruky. Podobně pak na dolní končetině, je správně proximální elektroda umístěna na imaginární lince protínající kotník nohy a na hlavičce druhého metatarzu hřbetu nohy lepíme elektrodu distální, jako je znázorněno na obrázku č. 5 (5). Elektrody by měly být použity vždy jednorázově.

Pacient je položen na zádech s mírně rozkročenýma nohama, které se nesmí dotýkat ani v oblasti stehen. V případě potřeby lze dolní končetiny od sebe oddělit pomocí látky. Ruce jsou podél těla také mírně od trupu. Pacient by měl před vyšetřením vyprázdnit močový měchýř, ideálně by měl osm hodin lačnit a nepít. Měření by mělo být zahájeno po dvou minutách od nalepení elektrod vzhledem k tomu, aby hydrogel správně přilnul ke kůži. Pacient by měl být tři až čtyři minuty ve stabilní poloze, aby se urovnaly tekutiny v těle. Na druhou stranu mohou mít dlouhodobě ležící pacienti odchylky ve výsledcích, podobně jako ženy v období menstruace. Výsledky mohou být ovlivněny zvýšenou teplotou těla a změnou v prokrvení končetin, ať už kvůli horečce, či například po náročném sportu. Pravidelně musí být také prováděna externí kalibrace přístroje dle stanovení výrobce. Měření by mělo být provedeno vždy třikrát a z hodnot vypočítán průměr (3).

Obrázek 5 Správné umístění elektrod

(převzato z Lopot, 2016 (23))



5.1.3 Limity dané metodiky

Při celotělovém bioimpedančním měření je hlavní nevýhodou, že metoda nerozlišuje složení jednotlivých částí těla. Například hrudník představuje 45 % tělesné hmoty, ale ovlivňuje rezistenci pouze z 10 %, na druhou stranu horní končetina zastává pouze 4 % hmotnosti, a přitom ovlivňuje celkovou rezistenci těla až o 45 %. Takže pokud člověk přibere v oblasti trupu, nemusí se to projevit odpovídající měrou na hodnotě rezistence (9). Podobně nebudou odhady odpovídat u velmi obézních lidí, u pacientů s abnormálním stavem tělesných tekutin, s narušenou rovnováhou elektrolytů (8, 24, 25). Další limitou je fakt, že různí výrobci ve svém softwaru používají různé predikční rovnice a je někdy těžké porovnat výsledky z různých přístrojů (26). Spolehlivost měření může být snížena při změně tělesné teploty, cvičením před vyšetřením, které může způsobit dehydrataci (9). Vyšetření by mělo být provedeno na pravé straně těla, na levé mohou být hodnoty impedance falešně vyšší (8, 27). BIS je kontraindikovaná u pacientů s pacemakerem či implantovaných srdečním defibrilátorem.

Výsledné hodnoty jsou velmi ovlivněny zadáním antropometrických parametrů před měřením do přístroje, proto je velmi důležité změřit a následně zadávat výšku a váhu jedince velmi přesně (28). Dále je vyšetření ovlivněno lokalizací elektrod na těle a pravidelnou kalibrací přístroje, dle konkrétního výrobce (29).

5.1.4 Dosavadní využití bioimpedanční spektroskopie

Do dnešní doby byla metoda bioimpedanční spektroskopie použita u různých skupin pacientů, například trpících malnutricí, renální insuficiencí, obezitou, diabetem či cirhózou (30-33). Mnoho studií demonstrovalo validaci metody BIS pomocí standardních izotopových metod (34) a to zejména ke stanovení TBW u dospělých, dětí

i těhotných žen (8, 35, 36). Kvůli diskutabilní validitě v hodnocení složení těla u různých pacientů, se v poslední době využívá nejvíce tzv. raw bioimpedance data, tudíž parametrů měřených přímo přístrojem bez využití jakýchkoliv predikčních rovnic pro odhad složení těla (37). Tím by výsledky neměly být ovlivněny okolnostmi zmíněnými výše, které mohou zkreslit přesnost měření. Jeden z nejvíce diskutovaných parametrů s možnou prediktivní hodnotou je fázový úhel měřený při frekvenci proudu 50 kHz. Nízká hodnota PA je spojena v řadě klinických studií s horší prognózou onemocnění u pacientů s HIV infekcí (38), cirhózou (39), karcinomem (40-42), chronickým srdečním selháním (43) nebo u hemodialyzovaných pacientů (44). Podobně je nízký PA spojen s malnutricí. Pacienti s nízkým PA jsou ve středním až závažném nutričním riziku (16), mají většinou prodlouženou dobu hospitalizace a vyšší riziko mortality v porovnání s pacienty s normálními hodnotami PA (16). Ovšem i zde může být u různých přístrojů variabilita v získaných datech, proto je nutný další výzkum v oblasti standardizace hodnoty PA a její klinické využitelnosti (10).

Schopnost hodnocení množství a distribuce tělesných tekutin pomocí BIS má velké využití u dialyzovaných pacientů, u kterých je těžké určit množství tekutin, které má být na konci dialýzy odfiltrováno k nastavení správné hydratace těla. Pokud dojde k hypervolemii, pacient je ohrožen hypertenzí, dilatací levé srdeční komory až její hypertrofií (45). Naopak dialýzou způsobená dehydratace vede k hypotenzii, riziku arytmií a trombóz (46). V této problematice se jeví jako velmi užitečný marker převodnění (47). Nedávná studie prokázala benefit v nastavení ultrafiltrace podle metody BIS v porovnání se zavedenými standardy (krevní tlak, přítomnost edémů a dalších fyzických parametrů) (4). V tomto projektu byl využit přístroj BCM (Fresenius Medical Care, Německo). Tento přístroj se používá na dialyzačních pracovištích po celém světě, včetně České republiky.

Také u novorozenců byla v řadě vědeckých studií využita bioimpedanční spektroskopie. Její aplikace je studována zejména u předčasně narozených dětí hospitalizovaných na novorozeneckých JIP. Pokud je plod narozen předčasně, udržení tekutinové rovnováhy je často komplikované a nepředvídatelné. Ledviny těchto nedonošených dětí jsou nedovyvinuté, kvůli čemuž tělo nedokáže korigovat změny v tělesných tekutinách odpovídajícím způsobem. Další faktor přispívající k tekutinovému rozvratu je vyšší permeabilita pokožky, kterou unikají tekutiny tzv. perspirací. Ovšem přesné množství je těžko predikovatelné. U těchto novorozenců lehce hrozí hypohdratace, ale také hyperhydratace při nepřiměřené dodávce tekutin. Oba stavy zvyšují riziko morbidity a mortality těchto na životě ohrožených dětí (48). Zdá se, že posouzení stavu hydratace u novorozenců pomocí metody BIS je proveditelné, přesné a může velmi pomoci v managementu léčby. Provedené studie (49-53) naznačují, že by BIS mohla být potencionálním nástrojem, u kterého je velkou výhodou neinvazivnost. Dalším benefitem této metody u nedonošených dětí je fakt, že není nutný přenos a manipulace s vyšetřovanou osobou. K tomuto využití u kriticky

nemocných novorozenců je nutná další validace oproti uznávané metodě pletysmografie (Metoda stanovení tělesného složení technologií air displacement plethysmography) (54). BIS byla dokonce použita k dávkování gentamycinu těmto dětem, protože se léčivo distribuuje především do extracelulárního prostoru, který je měřitelný touto metodou, a v porovnání s dávkováním dle hmotnosti byl znatelný profit ve skupině léčených dle BIS (55, 56).

5.1.4.1 Využití BIS u pacientů hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče

Jelikož je experimentální práce zaměřená na kriticky nemocné dospělé pacienty, v následující kapitole bude shrnuto dosavadní využití BIS právě v této populaci. Některé předchozí studie naznačují, že BIS může poskytnout užitečné informace pro léčbu kriticky nemocných pacientů hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče, kteří podstupují tekutinovou resuscitaci (57). Tato metoda již byla v minulosti použita u stejné skupiny pacientů ke stanovení tělesných tekutin (58-60) a zdá se relativně přesná pro měření změn vodní rovnováhy u pacientů po operacích (18), u nichž je typická hyperhydratace. U kriticky nemocných pacientů, kteří dosáhli hemodynamické stability, byla proměřena BIS a také referenční bromidová diluční metoda k odhadu ECW. Tato vyšetření byla zopakována po deseti dnech. I když BIS v obou případech podhodnotila množství tekutin, změny mezi dvěma vyšetřeními odhadla velmi přesně (58). Byly provedeny další studie srovnávající výsledky BIS a dilučních metod u polytraumatizovaných pacientů (PP), kteří dosáhli hemodynamické stability, což bylo definováno jako stav, kdy nebylo potřeba dodávat žádnou tekutinovou infuzní terapii ani podávat inotropika. Výsledky těchto studií ukazují, že hodnoty TBW a ECW měřené oběma metodami nebyly statisticky významně odlišné (viz obr. č. 6) (59, 61). Navíc Hannan et al. odvodili rovnice (rovnice č. 10, 11) pro hodnocení množství ECW a celkové tělesné tekutiny přímo pro chirurgické pacienty, které využívají kromě antropometrických parametrů také hodnoty rezistence z multifrekvenční BIS. V této studii byly pro validaci použity zředovací izotopové metody (62).

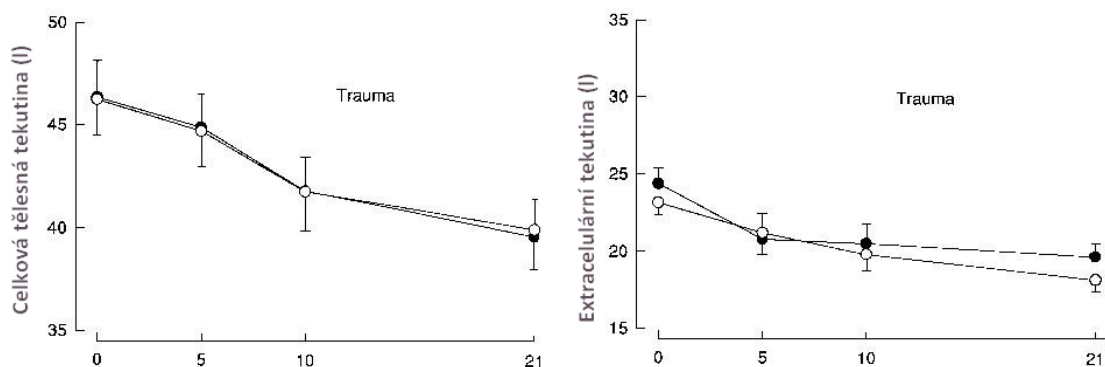
$$ECW (l) = 0,178 \times H^2 / R_5 + 0,0688 \times W + 3,77 \quad (10)$$

$$TBW (l) = 0,239 \times \frac{H^2}{R_{200}} + 0,189 \times W + 2,97 \times S + 5,46 \quad (11)$$

Vysvětlivky: W – váha [kg]; H – výška [cm]; S – pohlaví (muž = 1, žena = 0); R_5/R_{200} – rezistence měřená při frekvenci 5/200 kHz [Ω]; TBW – celková tělesná tekutina; ECW – extracelulární tekutina

Autoři popsali, že multifrekvenční metoda BIS je vysoce reprodukovatelná, s průměrným koeficientem odchylky 0,9 % u ECW a 0,6 % u TBW, což odpovídá 0,15 l a 0,19 l retrospektivně (60).

Obrázek 6 Porovnání stanovení TBW, ECW v průběhu hospitalizace na JIP dluční metodou a bioimpedanční spektroskopii (převzato z Plank a Hill, 2000 (61) a upraveno)



Vysvětlivky: Plná kolečka – výsledky BIS; prázdná kolečka – výsledky referenční dluční metody; na ose x – délka hospitalizace na JIP ve dnech po dosažení hemodynamické stability

Dewitte et al. popsali statisticky významnou souvislost mezi bioimpedanční spektroskopii změřenou hodnotou TBW a tekutinovou bilancí (FB – fluid balance), která byla hodnocena jako rozdíl mezi příjmem tekutin a výdejem, během prvních 3 dnů hospitalizace na jednotce intenzivní péče u kriticky nemocných, uměle ventilovaných pacientů, kteří trpěli edémy (viz tabulka č. 2) (63). Studie naznačuje novou využitelnost BIS k nastavení managementu podávání tekutin, i když přiznává, že bude za potřebí dalších studií. V dnešní době není stanovena jiná metoda, jež by u těchto pacientů byla schopna indikovat vhodné množství podávaných tekutin (63).

Tabulka 2 Naměřené tekutiny ve studii Dewitte et al. (63)

	Den 0	Den 1	Den 2
FB [ml]		620	270
Váha [kg]	84	83,4	86,1
TBW [l]	42	41,7	43
ECW [l]	23,5	23,5	23,7
ICW [l]	18,6	18,9	18,5
FE [l]	7,2	7,4	6,1

Data jsou uvedena jako medián.

Vysvětlivky: FB – tekutinová bilance; TBW – celková tělesná tekutina; ECW – extracelulární tekutina; ICW – intracelulární tekutina; FE – převodnění

Další potenciální využití BIS u kriticky nemocných pacientů by mohlo být v dávkování některých hydrofilních léčiv. Jelikož je u těchto pacientů často změněna rovnováha tekutin a podíl mezi intracelulárním a extracelulárním množstvím vody, dávkování některých léčiv by mělo být upraveno dle aktuálního distribučního objemu. BIS byla s výhodou použita k dávkování antibiotik u septických pacientů (64).

Jiné studie ukazují také určitou prognostickou hodnotu parametrů měřených touto metodou. Pacienti se septickým šokem, kteří nepřežili, měli vyšší hodnoty TBW, ECW, poměr ECW/ICW a FE v porovnání s přeživšími (65). Velmi nedávná studie popisuje, že BIS lze použít k predikci nejen mortality, ale také délky hospitalizace a umělé ventilace kriticky nemocných pacientů dle hodnoty FE (66).

Další využití by mohlo být k odhadu nutričního stavu těchto pacientů. Studie Pichard et al. potvrdila, že k odhalení malnutrice lze využít index netučné hmoty (FFMI – fat free mass index), který má větší vypovídající hodnotu než samotný BMI (6, 67, 68). Například pacienti s nižším množstvím svalové hmoty, a naopak s větším množstvím tuku, mohou být hodnoceni dle BMI jako dobře živení, ačkoliv ve skutečnosti mohou být malnutriční, což FFMI stanoví. V této studii bylo zhodnoceno pouze 13 % pacientů v nutričním riziku dle BMI, ovšem dle BIS toto procento vzrostlo na 37 % (6, 67, 68). Množství FFM při přijetí na JIP také souviselo s celkovou délkou hospitalizace na JIP (6, 67, 68). V jiné studii aktivní část FFM, tzv. buněčná hmota, měřená BIS také predikovala prognózu a stav malnutrice kriticky nemocných pacientů (6, 68, 69).

Musím však také zmínit faktory, které mohou ovlivnit výsledky měření BIS u kriticky nemocných pacientů, a to zejména ve stanovení netučné hmoty. Díky tomu, že BIS měří množství tělesných tekutin, umí spočítat hmotnost svalové hmoty, jakožto nejvíce bohaté tkáně v těle na vodu (70). Analýza bioelektrické impedance byla nepřímo validována u zdravých lidí ke stanovení svalové hmoty (27). Má však velkou nevýhodu při využití u kriticky nemocných pacientů, protože měření svalové hmoty může být zkresleno stavem hydratace a přítomností edému (6, 8, 24, 25, 68), což je velmi častý stav u těchto pacientů. Existují také další faktory, které mohou ovlivnit měření impedance pacientů na JIP, a to zvýšená teplota pokožky a změněná pozice těla (9). Komplikované také může být vážení takto poraněného pacienta (6, 68).

5.1.4.2 Využití bioimpedanční spektroskopie u těhotných žen

Výzkumných skupin, které by se zabývaly využitím metody bioimpedanční spektroskopie u těhotných žen, není mnoho (36, 71). Přitom změny v množství TBW v průběhu těhotenství byly popsány různými autory a tento fakt byl několikrát potvrzen (34, 72). Proto lze BIS s velkým zájmem použít ke studiu tělesných změn v průběhu těhotenství, zejména k posouzení množství extracelulární, intracelulární a celkové tělesné tekutiny (73). Byla vytvořena speciální Lukaskiho rovnice (rovnice č. 12) pro gravidní ženy k odhadu TBW (v práci značeno TBW (P)), která využívá kromě

naměřených hodnot rezistence a reaktance také hematokrit, který se v průběhu těhotenství snižuje, a obvod pasu, který naopak narůstá (36).

$$TBWP (l) = 0,7 \times (h^2/R_e) + (0,051 \times O) - (0,069 \times m) - (0,029 \times X_c) - (0,043 \times H) + 2,833 \quad (12)$$

Vysvětlivky: h – výška [cm]; Re – rezistence [Ω]; O – obvod pasu [cm]; m – hmotnost [kg];
Xc – reaktance [Ω]; H – hematokrit

Lukaski tak upřesnil a validoval použití BIS pro stanovení TBW u těhotných žen pomocí referenční izotopové diluční metody (36). Ačkoliv jsou izotopové metody považovány za bezpečné v těhotenství, pro mnohé ženy je v jejich stavu nepředstavitelné užití izotopů. Proto je velmi důležité vyvíjet jiné metody. Nedávná studie popisuje, že použití BIS v průměru ve 14. týdnu těhotenství odpovídá hodnotám referenční metody, avšak v pokročilých stádiích těhotenství (dle studie 32. týden) je možné, že metoda bude podhodnocovat množství TBW (11). Měla by se proto používat Lukaskiho validovaná rovnice pro těhotné ženy (36). Na druhou stranu izotopová studie potvrdila, že metoda BIS se softwarem pro netěhotné ženy velmi přesně stanovuje množství ICW po dobu celého těhotenství (73), ovšem souhlasí s výše uvedenými závěry jiné studie, že množství TBW a také ECW metoda BIS podhodnocuje, avšak až ve vyšším gestačním týdnu. V této studii bylo měření provedeno na 14. a 32. týdnu těhotenství, přičemž na prvním vyšetření všechny měřené hodnoty (TBW, ECW, ICW) odpovídaly referenční metodě. V 32. týdnu těhotenství odpovídalo pouze změření ICW (73). Byly provedeny i další longitudinální studie zaměřené na změny různých bioimpedančních parametrů v průběhu gravidity (36, 74, 75).

Změny celkové tělesné vody v průběhu těhotenství mohou být vysvětleny zadržováním vody v oblasti pánve, prsou a krevní plazmy za účelem zajištění správného průběhu porodu a šestinedělí. Skutečnost, že TBW v době těhotenství úzce souvisí s objemem krevní plazmy, byla prokázána v dřívějších studiích. Z toho důvodu má bioimpedanční spektroskopie u tohoto stavu opodstatněný význam, a to nejen k popisu změn v kompozici těla. Prostřednictvím měření TBW a dalších veličin tak BIS poskytuje informace o kvalitě přizpůsobení se mateřského organismu na gestaci (71, 74). Patologické změny v množství mateřské TBW a dalších naměřených veličin souvisely v předešlých studiích s gestační maladaptací, jako je např. gestační hypertenze, edémy a preeklampsie (72, 76). Ve třetím trimestru docházelo u žen s preeklampsií k signifikantnímu navýšení v TBW a ECW (74, 77), tím ke snížení rezistence (77) a ke zvyšování tzv. BIA indexu (což je druhá mocnina výšky dělená rezistencí) (77, 78). Jeví se, že by tato metoda mohla rozpoznat riziko kardiovaskulárních problémů u gravidních žen ještě před výskytem symptomů. Nedávná longitudinální studie také popisuje využitelnost BIS u těhotných žen k odhalení hypertenzních komplikací. Již od prvního trimestru jsou pozorovatelné změny v tělesných tekutinách mezi zdravými těhotnými ženami a ženami s hypertenzí.

Studie popisuje signifikantně nižší TBW také u žen, které porodily malé děti (SGA newborns – novorozenci malého vzrůstu k danému gestačnímu věku). Výsledky této studie jsou v souladu s hypotézou, že BIS, jakožto neinvazivní metoda, by mohla být použitelná k predikci hypertenzních komplikací, a navíc také k odhadu rizika narození SGA plodu (79). Nejen nižší TBW, ale také nižší množství ICW a naopak vyšší ECW v prvním trimestru mohou predikovat hypertenzní komplikace (80). U žen s diagnózou preeklampsie dochází dále k nepřiměřenému vzestupu ICW a ECW (73) a to vede nejen k hypertenzním komplikacím, ale také k abnormalitám v adaptivních mechanismech. Tyto gravidní ženy trpí edémy, mají snížený objem plazmy ve srovnání se zdravými těhotnými, a to může vést k intrauterinnímu omezení růstu plodu (73, 80). Dokonce byla metoda BIS použita i k monitoraci léčby těhotných s hypertenzí léčených nifedipinem. Ženy, které podstoupily tuto léčbu, vykazovaly postupné urovnání v distribuci tělesných tekutin, nejen snížení krevního tlaku (73, 81).

Studie Morita et al. zkoumala využití bioimpedance k posouzení edémů během těhotenství. U zdravých maminek se postupně snižují hodnoty bioimpedance, ale u pacientek s edémy byl detekován ztelnější pokles. Navíc bioimpedanční změny korelují s velikostí edémů a také se změnou váhy těhotných žen. Důležité je, že pokles v hodnotách byl ztelný před klinickými příznaky edémů u většiny pacientek. Tudíž se bioelektrická impedance jeví jako metoda k brzké detekci rizika edémů u těhotných žen (82).

Navíc nejen retence tekutin, ale také ukládání tuku se podílí na zvýšení váhy v graviditě a právě parametr BIS, konkrétně reaktance, může být nepřímý parametr při odhadu množství tuku v těle (34).

Studie Ghezzi et al. pak demonstrovala, že 60 dní po porodu dochází k návratu hodnot BIS (rezistence a reaktance) na původní prekoncepční hodnoty u zdravých nekomplikovaných těhotenství (75). Dle jiné studie se hodnoty BIA indexu vrací k původním již po čtyřech týdnech po porodu (78). Otázkou zůstává, zda nedochází k fyziologickým hodnotám ještě dříve.

Další využitelnost u gravidních žen se jeví v predikci porodní hmotnosti dítěte. Parametry $\text{výška}^2/\text{rezistence}$ a $\text{výška}^2/\text{reaktance}$ v 25. týdnu těhotenství byly prediktory porodní hmotnosti dítěte (75). I ve studii v gestačním období 37.–41. týdne byl pozorován trend souvislosti mezi rezistencí a porodní hmotností, přičemž hodnota pravděpodobnosti (p value) se blížila k statistické významnosti. Podobně pak množství TBW a ECW v druhém trimestru souviselo s porodní hmotností dítěte, protože v druhém trimestru je důležitá matčina hemodynamická adaptace, která ovlivňuje vývoj dítěte (75, 83).

Nutné je i zmínit faktory, které mohou ovlivnit přesnost naměřených dat. Stanovení množství TBW je ovlivněno poměrem ECW/IW, který se v průběhu těhotenství značně mění a software k tomu není uzpůsoben. Již dříve bylo zjištěno, že

množství TBW, ECW a ICW na 14. týdnu těhotenství odpovídá referenční diluční metodě, avšak ECW a TBW bylo ve 32. týdnu podhodnoceno (73). Může to být způsobeno tím, že většina vody je zadržována v oblasti trupu v porovnání s negravidními ženami, a ne rovnoměrně po celém těle. Dále bychom měli zohledňovat, zda má žena normální BMI, nadváhu či nižší BMI (11).

5.2 CHARAKTERISTICKÉ ZMĚNY U KRITICKY NEMOCNÝCH PACIENTŮ

5.2.1 Základní charakteristika kriticky nemocného pacienta

Kritický stav je popisován jako život ohrožující multisystémový proces spojený s akutní stresovou odpovědí v důsledku náhodného nebo chirurgického zranění, sepse, popálenin nebo jiného závažného onemocnění (84). Velkou skupinou kriticky nemocných pacientů jsou ti, kteří prodělali polytrauma, jímž se zabývá experimentální část I této dizertační práce.

Polytrauma je definováno jako postižení více než dvou tělesných systémů, z nichž poškození alespoň jednoho z nich nebo jejich kombinace bezprostředně ohrožuje pacienta na životě. Mezi nejčastější příčiny patří dopravní nehody, adrenalinové sporty, pády z výšek či suicidální pokusy. Polytrauma je celosvětový zdravotnický problém, který je aktuální jak ve vyspělých, tak v rozvojových zemích a bohužel jeho velmi vysoká četnost způsobuje až 10 000 úmrtí každý den. Řadí se tak mezi druhou nejčastější příčinu smrti lidí ve věkové skupině od 5 do 45 let (85).

Pro hodnocení vážnosti polytraumatu se nejčastěji používá skórovací systém, tzv. ISS skóre (ISS - injury severity score) (86). To se vypočítá dle rozsahu postižení jednotlivých částí těla, kdy se vyberou tři nejvíce poškozené a ty se bodují čísly od 1 do 6 (1 – drobné poranění; 2 – střední; 3 – vážné; 4 – velmi vážné; 5 – kritické; 6 – neslučitelné se životem). Dle následující rovnice č. 13 je pak stanoveno celkové ISS, které může mít hodnotu 0 až 75. Pokud je nějaký z tělesných systémů označen číslem 6, je ISS automaticky hodnoceno jako maximální možné, tudíž 75. Do 9 je stav označován jako lehký, 9–15 středně těžký, 16–25 těžký, nad 25 se jedná o velmi závažné postižení. Polytrauma je definováno jako ISS > 15 (86).

$$ISS = A^2 + B^2 + C^2 \quad (13)$$

5.2.2 Odpověď organismu na polytrauma

Po traumatu dochází k aktivaci sympatoadrenálního systému a hypotalamo-hypofyzární osy a to je spojené se stimulací stresových hormonů, glukagonu, růstového hormonu, cytokinů a lymfokinů (87). Tyto mediátory působí proti účinku inzulinu v játrech a tukové tkáni. Rozvíjí se stav zvaný hypermetabolismus provázený

hyperkatabolizmem, hyperglykemií, inzulinorezistencí. Prvním zdrojem energie pro tělo je glukóza. Zásoby ve formě glykogenu postačí na přibližně 12 hodin, potom je v játrech zvýšena glukoneogeneze. Dále je pozorován zvýšený proteinový katabolizmus a tím rychlá ztráta svalových bílkovin. Uvolněné aminokyseliny jsou v podstatě využity k syntéze proteinů akutní fáze, k reparaci poškozených tkání a k již zmíněné glukoneogenezi jako další zdroj energie. Koncentrace glukózy v plazmě se zvyšuje spolu s rozvojem inzulinorezistence (tzv. traumatický diabetes) (88). Kritický stav se rovněž vyznačuje stimulací lipidového metabolismu, zvýšeným uvolňováním mastných kyselin z periferních tkání. V buňkách imunitního systému nebo v kosterním svalu může být zvýšena produkce laktátu, který je poté odbouráván glukoneogenezí v játrech. U polytraumatizovaných pacientů dochází tedy ke zvýšené glukoneogenezi jak z bílkovin, tak z laktátu (89, 90).

Byly definovány dvě fáze metabolické odpovědi na traumatický stav. První se nazývá ebb fáze (fáze „útěku“), která trvá většinou 24 až 48 hodin (91) a je charakterizována snížením bazálního metabolismu, hypovolémií a hypotermií. Tím se snižuje spotřeba kyslíku. Cílem této fáze je udržení homeostázy, centralizace krevního oběhu, který je dán katecholaminy navozenou periferní vazokonstrikcí. Tělo se připravuje na „boj“. Kapiláry poškozené hypoxií se ale stávají propustnějšími, tekutina se hromadí v intersticiu. Dále mohou selhat energetické transportní mechanismy buněčné membrány, a v důsledku toho proudí do buňky více sodíku a vody, čímž se buňka zvětšuje. Tato nerovnováha v transportu vody a iontů přes membrány často vyústí v hyponatrémii. V tomto stavu musí být krevní ztráta co nejrychleji nahrazena a oběh stabilizován. Delší dobu přetrvávající hyponatrémie by způsobila další snížení intracelulární tekutiny až kolaps oběhu.

Poté nastupuje tzv. flow fáze (fáze „boje“). Uvolňování dalších katecholaminů, adrenokortikotropního hormonu a glukokortikoidů následně způsobuje zvýšení energetického výdeje. Kortizol má proteokatabolické účinky, mineralokortikoidy přispívají k zadržování NaCl a antidiuretický hormon zadržuje vodu v organizmu. Typická je také zvýšená sekrece růstového hormonu (GH), ale produkce IGF-1 v játrech je snížena, čímž dochází k narušení anabolické funkce GH (někdy nazývané rezistence vůči růstovému hormonu). Sekrece GH se snižuje v závislosti na protražovaném kritickém stavu. Činnost tyreoidální a gonadální osy je také snížena (92). Symptomy flow fáze zahrnují zvýšený srdeční výkon, zvýšenou tělesnou teplotu, leukocytózu, zvýšenou spotřebu kyslíku, zvýšenou glukoneogenezi, edém tkáně a hyperglykémii (84). Celkový obrát bílkovin je u kriticky nemocných pacientů rapidně zvýšen. Změny metabolismu proteinů během stresové reakce zahrnují zvýšenou oxidaci aminokyselin a ztráty dusíku. Výsledkem je negativní proteinová bilance (93).

Proteokatabolizmus v periferních tkáních (svaly, kůže) je důležitý pro syntézu proteinů akutní fáze včetně koagulačních faktorů a jako energetický substrát pro imunitní buňky, fibroblasty a pro glukoneogenezi (94). Avšak dlouhodobá

hyperkatabolická odpověď může vyústit ve ztrátu svalové síly známou pod pojmem: nově vzniklá svalová slabost kriticky nemocných (neboli ICUAW- intensive care unit-acquired weakness), která má různé škodlivé důsledky podle jejího rozsahu (95). Redukce svalové hmoty je velmi individuální a je ovlivněna mírou poškození. Bylo prokázáno, že pacienti s více orgánovým selháváním odbourají více svalové hmoty než ti, kteří trpí selháváním jednoho orgánu (6, 68, 96). K největší ztrátě proteinu dochází v prvním týdnu hospitalizace (6, 68, 96, 97). Studie ukazují, že pro zhruba dvě třetiny této ztráty bílkovin je zdrojem kosterní sval, zbytek pochází z jiných zdrojů (6, 68, 98). Celkově se odhaduje snížení svalové hmoty o 0,2–9 % za den hospitalizace v prvním týdnu po traumatu (6, 68, 99, 100).

Imunitní systém je pozměněn již se ztrátou 10 % netučné hmoty. Pokles 20 % FFM snižuje vitalitu plicní kapacity, zhoršuje expektoraci a je spojen s vyšším rizikem komplikací bronchopneumonie. Při poklesu o 30 % není pacient schopen udržet sedací polohu a je také závislý na připojení k mechanickému ventilátoru. Větší ztráta FFM může být dokonce již neslučitelná se životem (6, 68, 84).

Mnohé studie prokázaly, že vyšší ztráta svalové hmoty těchto pacientů je spojena s prodloužením mechanické ventilace, pobytu na JIP, celkové hospitalizace a s vyšší úmrtností (6, 67, 68, 96, 101, 102).

5.2.3 Tekutiny u kriticky nemocného pacienta

Z poraněných tkání a buněk se začnou uvolňovat zánětlivé mediátory, které spolu s výše popsányými hormonálními a metabolickými změnami a s oxidačním stresem mohou způsobit změny v množství a distribuci tělesných tekutin s tendencí migrace tekutiny z intravaskulárního do extravaskulárního prostoru (57, 103). Zvýšená permeabilita kapilár a membrán buněk vyvolá přesun bílkoviny a sodíku do intersticia a tím vzniká redistribuce tekutin a edém, který je dále zvětšován retencí natria a vody ledvinami (104). Cévní propustnost se zvyšuje úměrně s velikostí poranění, indukuje pokles plazmatického koloidního osmotického tlaku a distribuci tekutiny z intravaskulárního do intersticiálního prostoru, čímž podporuje hypovolemii (105). Proto léčba kriticky nemocných pacientů zahrnuje tekutinovou resuscitaci zejména v počátku hospitalizace (106). Avšak další bolusové podávání intravenózních tekutin je také často používáno k expanzi objemu pacienta v šokovém stavu s cílem zvýšit srdeční výdej, krevní tlak, mikrovaskulární průtok krve, a tím dodávku kyslíku periferním tkáním a zvrátit tak tento život ohrožující stav (107). Na druhou stranu podané tekutiny nemusí být snadno vyloučeny a mohou přispívat k pooperační hyperhydrataci (103). Časná tekutinová resuscitace pacienta v šokovém stavu k rozšíření intravaskulárního objemu a udržení perfuze orgánů je klíčovým aspektem úspěšné léčby těchto pacientů (108), ale optimální hydratace po akutním stádiu zůstává otázkou (66). Korektní posouzení stavu tělesných tekutin polytraumatizovaného pacienta zůstává v klinické

praxi velkou výzvou. Bohužel v dnešní době není dostupný žádný nástroj k jejich kvantifikaci (63).

Velká evropská multicentrická studie prokázala, že jedním z faktorů 60denní mortality pacientů s renálním selháváním je přetrvávající pozitivní tekutinová bilance (109), podobně v jiné multicentrické studii byla prokázána negativní souvislost mezi kladnou tekutinovou bilancí a pacienty s akutním renálním selháním (AKI) (108). Tekutinové přetížení bylo stanoveno jako nezávislý rizikový faktor rozvoje AKI, a čím je vyšší, tím je větší riziko rozvoje závažnější formy. Také v této studii byla prokázána souvislost mezi tekutinovou bilancí a zvýšenou mortalitou, zde bylo sledováno riziko úmrtnosti po 28 dnech hospitalizace (108, 110). Nejen vyšší tekutinová bilance, ale také nižší diuréza během hospitalizace na JIP byla rizikovým faktorem 28denní mortality u pacientů s AKI (111). Nejen u jedinců s onemocněním ledvin, ale také u septických pacientů je pozitivní tekutinová bilance, rizikový marker negativního vývoje jejich stavu (112), vyšší riziko mortality bylo potvrzeno ve velké studii zahrnující 778 septických pacientů (113). Negativní vliv má tekutinová bilance v počátku septického stavu, ale také nakumulovaná za první čtyři dny (113). Další sledovanou skupinou byli pacienti po elektivní operaci aneuryzma břišní aorty. Pacienti, u kterých se vyvinuly vážné komplikace, přijímali větší množství tekutin a vykazovali signifikantně více pozitivní FB první čtyři dny post operačně (114). Podobně je v jiné studii popsáno riziko u pacientů s akutním respiračním selháním (115) a také u kriticky nemocných včetně chirurgických pacientů s polytraumatem (112, 116). Evropská multicentrická observační studie s pacienty přijatými na jednotku intenzivní péče popisuje, že každý litr tekutin v pozitivní bilanci během prvních 72 hodin pobytu na JIP je spojen dokonce s 10% nárůstem úmrtnosti (117).

Nejen v prvních dnech hospitalizace, ale také po týdnu na JIP pacienti s přetrvávající pozitivní FB nad pět litrů mají 30% riziko mortality na rozdíl od těch, kteří kumulují do pěti litrů, a u nichž bylo riziko úmrtnosti 3%. Vysoká FB byla spojena se zvýšenou mortalitou nezávisle na jiných faktorech, jako je podávání diuretik, odpověď na diuretickou léčbu či typ operace (116).

Je důležité, že jsou publikované i důkazy, že pacienti, kteří dosáhli negativní tekutinové bilance do třetího dne hospitalizace na JIP, lépe přežívali (112, 115, 118, 119). Třetí den se jeví jako významný mezník (120), při němž by mělo dojít k homeostáze cytokinů doprovázené reparací mikrocirkulačních poruch, kdy by nemělo nadále docházet k takovému kapilárnímu úniku tekutin do intersticia (tzv. capillary leak syndrom) (121). Nutné je nejen dosáhnout vyrovnané hodnoty mezi příjmem a výdejem tekutin, ale také tento stav udržet. Kumulativní bilance tekutin po prvním týdnu byla u přeživších výrazně nižší než u pacientů, kteří nepřežili (121). Některé studie dokonce uvádějí, že dosažení negativní FB (pod 500 ml/den) alespoň jeden den z počátku hospitalizace (do třetího dne) by mohlo mít nezávislou prediktivní hodnotu, zda pacient se septickým šokem přežije. Což podporuje hypotézu, že negativní

tekutinová rovnováha dosažená během jednoho z prvních tří dnů předpovídá dobrou prognózu (112). Negativní tekutinová rovnováha byla spojena také s vyšší úspěšností ukončení umělé plicní ventilace (106). U chirurgických pacientů, kteří dosáhli negativity bilance tekutin do pátého dne hospitalizace na JIP, došlo ke snížení rizika mortality až o 70 %. Získání tohoto stavu hned první den přineslo snížený výskyt infekčních a dalších komplikací (122). Na druhou stranu musím zmínit i studii, kde nebyla prokázána souvislost mezi výší zadržovaných tělesných tekutin a mortalitou u chirurgických pacientů na JIP. Avšak u těžce zraněných jedinců korelace mezi pozitivní FB druhý nebo třetí den s mortalitou popsána byla (123).

Důsledky agresivní tekutinové resuscitace mohou mít negativní vliv na buňky (acidifikace cytosolu, inaktivace proteinkináz, narušení fosforylace) a metabolické nežádoucí účinky (alterovaná produkce glukózy, poruchy v uvolňování inzulínu a zvýšená proteolýza). Mezi systémové projevy patří kardiální (snížení srdečního výdeje, srdeční arytmie), plicní (plicní edém, akutní poškození plic), gastrointestinální (zvýšená permeabilita střev, translokace bakterií, ileus). Dále má pozitivní tekutinová bilance negativní vliv na hojení měkkých tkání, koagulaci a imunitní systém (zvýšení prozánětlivých cytokininů TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10) (105). Velmi závažným nežádoucím účinkem je zvýšení tlaku v ledvinách, což způsobuje snížený průtok krve ledvinami a tím nižší glomerulární filtraci. Dobře známým důsledkem je pak abdominální kompartmentový syndrom a akutní ledvinné selhání (108).

Nejen stav tekutinové bilance, ale také její ovlivnění tekutinovou terapií bylo studováno mnohými autory. I když je správné použití tekutinové terapie mnohdy život zachraňující, nedávné studie prokazují, že podávání tekutin není bez rizika (124). Většina těchto studií porovnává dva přístupy tekutinové léčby, a to liberální a konzervativní. U pacientů s akutním postižením plic byla konzervativní tekutinová terapie beze sporu výhodou. U této skupiny pacientů byla dříve zlepšena funkce plic a nutná doba hospitalizace byla kratší v porovnání se skupinou stejně těžce nemocných pacientů léčených liberálním přístupem. Ačkoliv 60denní mortalita se u těchto sledovaných dvou skupin nelišila (125). Také Mitchell et al. demonstrovali nižší počet dní na umělé plicní ventilaci u pacientů s restrikcí v podávání tekutin (126). I další studie prokazují lepší okysličení a méně dní na ventilátoru u pacientů léčených konzervativní strategií v podávání tekutin a diuretické léčby (110). Kromě pacientů s plicním poškozením byla také u septických jedinců a pacientů s polytraumatem kratší doba nutnosti umělé plicní ventilace a dříve zlepšeny plicní funkce u těch, kteří byli léčeni konzervativním přístupem (125). Skupina léčená liberálně dostala více bolusových dávek intravenózních tekutin a méně diuretické léčby. Každý den byl příjem tekutin u této skupiny pacientů vyšší než u konzervativního přístupu. Do čtvrtého dne hospitalizace byla ale diuréza nižší u liberální strategie, čímž byla pozitivní tekutinová bilance ještě vyšší. Po týdnu hospitalizace byla kumulativní FB -136 ± 491 ml u konzervativně léčených v porovnání s 6992 ± 502 ml u léčených liberálním přístupem

($p = 0,001$). Ačkoliv celkové výstupy, jako délka hospitalizace a plicní ventilace, byly lepší u konzervativní léčby, tito pacienti častěji trpěli elektrolytovou disbalancí (sodíku, draslíku, bikarbonátu) a rizikem metabolické alkalózy (125). Podobně byla výhodnější tato léčebná strategie u pacientů po operaci břicha, kteří se rychleji zotavili (127).

Bohužel dodnes nebyl vyvinut žádný postup, jak efektivně monitorovat stav hydratace kriticky nemocných pacientů zvláště v období mobilizační fáze tekutin (57). Na základě výše zmíněných studií se často klinici snaží nastavit negativní tekutinovou bilanci deeskalací dávky intravenózních tekutin spolu se zvyšováním diuretické léčby, což může způsobovat opakované stavy dehydratace, hypovolémie a nedostatečné dodávky kyslíku periferním tkáním. Na druhou stranu neopodstatněné dlouhodobé podávání vysokých objemů tekutin a s tím spojené udržování positivity tekutinové bilance je ovšem také nežádoucí. V resuscitační fázi šokového stavu jsou často používány dynamické indikátory potřeby hydratace jako krevní tlak, tepová frekvence, hladina laktátu v krvi, kapilární náplň, diuréza a tekutinová bilance. Avšak nástroj, který by přesně určil množství tekutin v těle pacienta a její distribuci, není aplikován (128).

5.2.4 Energetický výdej a potřeba nutriční podpory

Kromě podávání tělesných tekutin je v dnešní době velmi diskutovaným tématem také vhodná nutriční podpora kriticky nemocných pacientů. Kvůli zvýšenému katabolizmu a hypermetabolizmu po traumatu je velmi často přítomen malnutriční stav (129, 130). Nedostatečná nutrice je spojena se zvýšenou mortalitou a morbiditou těchto pacientů (129, 131, 132). Zlatým standardem ke stanovení nutričních potřeb konkrétních pacientů je metoda indirektní kalorimetrie (133-136). Na jednotkách intenzivní péče je doporučeno měřit energetický výdej (EE) a oxidaci jednotlivých nutričních substrátů pomocí nepřímé kalorimetrie a tím stanovit ideální složení nutriční podpory pro konkrétního pacienta (137). V případě, že není možné provádět tato měření, se postupuje dle doporučených postupů Evropské společnosti klinické výživy a metabolismu (ESPEN), čímž není léčba individualizována na jednotlivé pacienty. Opravdu šokující je, že více než polovina pacientů na světě je na jednotkách intenzivní péče prvních čtrnáct dní od přijetí podvyživena (138). Nedostatečná nutriční podpora může zvýšit ztrátu svalové hmoty – svalový katabolizmus, snížit imunitní reakce, ztížit reparaci poškozených tkání a zvýšit riziko infekce (139, 140). Naopak nadbytečná výživa může také způsobit komplikace, mezi které patří hyperlipidémie, hyperglykemie, inzulinorezistence, steatóza jater, retence tekutin a rozvrat elektrolytů (141).

Studie ukazují, že energetický výdej může být zvýšen až o 50 %, což odpovídá doporučení podat 36 kcal/kg/den výživy (142). Avšak mnohé studie ukázaly normální EE u kriticky nemocných pacientů. Navíc pokud byli pacienti nalačno, měli REE jako skupina zdravých jedinců. Ovšem po podání výživy energetický výdej vzrostl, což je vysvětlováno termogenním efektem nutriční podpory (143, 144). Podobně v námi provedené nedávné studii byl EE pacientů nalačno srovnatelný se zdravou kontrolní

skupinou, pokud ovšem byli pacienti na výživě, EE statisticky významně stoupl (145). Bylo popsáno mnoho faktorů ovlivňujících metabolismus těchto pacientů jako závažnost traumatu, přítomnost septického stavu, horečky, dále má vliv věk pacienta, farmakoterapie či aktivita (146). Z tohoto důvodu žádná predikční rovnice EE nemůže korektně stanovit energetické potřeby konkrétního pacienta.

Podrobná rešerše dostupné literatury ukázala jako nejvýhodnější s ohledem na mortalitu, délku hospitalizace a délku plicní ventilace podávání hypokalorické hyperproteinové výživy se složením bílkoviny 2,0–2,5 g/kg/den a energetické hodnoty 10–20 kcal/kg/den. Tato nutriční podpora by měla přispět k redukcí hyperkatabolizmu a negativní dusíkové bilance. Dále musí být kontrolována a udržena koncentrace glukózy v těle s cílovými hodnotami glykémie 120–150 mg/dl pomocí dávkování inzulinu a podávání nižších dávek sacharidů (1–2 g/kg/den). Tím bychom měli snížit riziko hypoglykémie a zlepšit prognózu pacienta. Protože organismus v tomto stavu neumí plně využít sacharidy jako zdroj energie, jsou nezbytnou součástí vhodné nutriční podpory také lipidy. Lipidové emulze snadno doplní kalorické potřeby v malém objemu, a zabrání tak nežádoucím metabolickým komplikacím, které by mohly nastat po podání vysokých dávek glukózy (147).

5.3 CHARAKTERISTICKÉ ZMĚNY V DOBĚ GRAVIDITY

Během těhotenství dochází k četným adaptivním změnám tělesné stavby matky. Množství tučné i netučné hmoty narůstá různými způsoby a jejich vliv na průběh celého těhotenství je v současné době předmětem zájmu perinatální medicíny. Je všeobecně známo, že přírůstek váhy matky v těhotenství (TWG – total weight gain) je nezbytný pro zdravý růst a vývoj plodu a připravuje matku k laktaci. Tento nárůst hmotnosti přitom závisí na změnách jednotlivých komponentů, jako je tělesný tuk, anatomické feto-maternální struktury (plod, děloha, plodová voda, amniotická membrána, placenta), prsní tkáň, jakož i celková tělesná voda (11, 34, 72). Tyto změny jsou znázorněny na obrázku č. 7.

Obrázek 7 Jednotlivé složky průměrného nárůstu váhy během těhotenství (převzato z Pitkin, 1976 (148) a upraveno)



5.3.1 Nárůst hmotnosti v průběhu těhotenství

Bylo popsáno mnoho faktorů, které ovlivní rozsah TWG gravidní ženy. Kromě socioekonomických a psychologických vlivů (149) jsou důvodem také aspekty biologické, mezi které patří parita, rasa a prekoncepční kompozice těla ženy. Právě jeden z dominujících prediktorů TWG je pregravidní hodnota BMI nastávající matky, která silně koreluje s nárůstem tukové složky během gravidity (149). Důsledkem toho může být také vyšší porodní hmotnost dítěte (150).

Ženám, které měly před početím podváhu, je doporučeno přibrat za období gravidity více než těm, které měly normální BMI. Naopak by TWG měl být nižší v souvislosti s vyšší pregravidní váhou matky (149). V tabulce č. 3 je uvedena aktuální kategorizace hodnot BMI a popsány nejnovější doporučení nárůstu tělesné hmotnosti během gravidity (151).

Tabulka 3 Doporučené přírůstky váhy v těhotenství dle BMI kategorizace (151)

Kategorie	Pregravidní BMI	Doporučený TWG	
		Doporučený WG/týden pro 2. a 3. trimestr	
		Rozmezí [kg]	Průměr (rozmezí) [kg/týden]
Podváha	< 18,5	12,5–18,0	0,51 (0,44–0,58)
Normální váha	18,5–24,9	11,5–16,0	0,42 (0,35–0,50)
Nadváha	25–29,9	7,0–11,5	0,28 (0,23–0,33)
Obezita	> 30	5,0–9,0	0,22 (0,17–0,27)

Vysvětlivky: Kalkulace započítává zvýšení hmotnosti o 2 kg (1–3 kg) v prvním trimestru u všech žen až na obézní, u kterých je doporučeno přibrat 1,5 kg (0,5–2,0 kg) v prvním trimestru; BMI – body mass index; TWG – celkový nárůst váhy v těhotenství; WG – nárůst váhy

Výsledky demografických studií ukazují nárůst od 10 do 16,7 kg hmotnosti u žen s normální pregravidní váhou dle BMI. Zajímavým poznatkem některých studií je, že gravidní ženy nižšího věku (pod 18 let) přibírají v průměru více než ženy dospělé, a to v rozmezí 14,6–18 kg (151). V souvislosti s doporučením WHO se dle studií ve skutečnosti projevuje trend, že se zvyšujícím BMI před těhotenstvím klesá přírůstek váhy v graviditě. Například ve studii Cedergren et al. obézní ženy přibraly v průměru 11,1 kg a ženy obezity II. stupně 8,7 kg, což bylo méně v porovnání s ostatními ženami

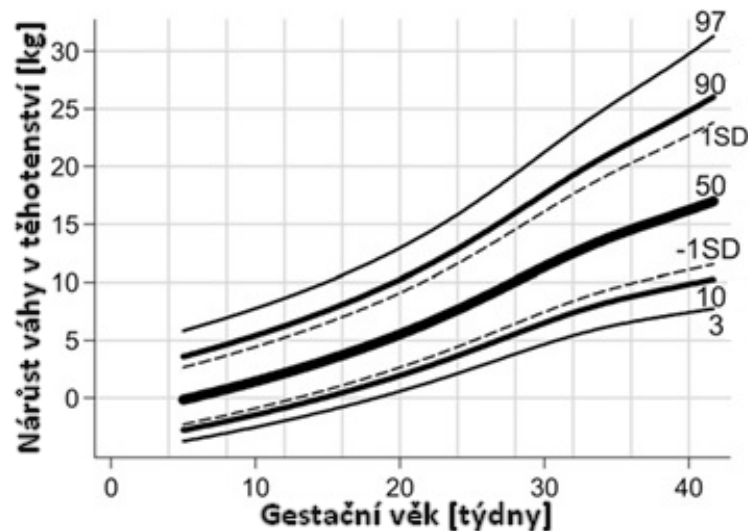
s normálním BMI před těhotenstvím (152). Podobně je nižší nárůst hmotnosti obézních žen popsán v dalších studiích (153, 154). Nicméně bylo popsáno, že více než polovina rodičích žen trpí vyšším TWG, než je doporučené (11), což může mít nepříznivé následky jak pro matku, tak pro plod (149). U těchto žen je vyšší riziko nutnosti císařského řezu (155), poruchy glukózového metabolismu v těhotenství a také vyšší četnosti těhotenstvím indukované hypertenze (156). Postpartum je větší riziko obezity s jejími dopady na zdravotní stav matky (150, 156). Plod takové ženy je ohrožen vysokou porodní hmotností, makrosomií, a dokonce předčasným porodem (155, 156). Dítě narozené matce, která měla vyšší TWG, než je doporučené, má pravděpodobně vyšší riziko následků spojených s obezitou (157). I v jiné studii byla četnost žen s vyšším nárůstem hmotnosti poměrně vysoká. 38 % žen s normálním pregravidním BMI, 63 % žen s nadváhou, a dokonce 46 % obézních přibralo více, než je v doporučení (151). Podobné závěry ukazují další studie, v jedné z nich 21 % žen s nízkým BMI, 35 % s normálním BMI, a dokonce 100 % obézních přibralo více (150). V další studii pak 67 % žen s podváhou, 61 % s normálním BMI, 69 % žen s nadváhou a 78 % obézních přibralo více nebo méně, než je doporučeno (149). Nedávná studie navíc prokázala, že vyšší nárůst hmotnosti u obézních žen je spojen pouze se zvýšením tukové hmoty, a ne se změnami netučné hmoty (158). Tyto poznatky tak pomohly vysvětlit důvod dlouhodobé obezity u žen s vyšším přírůstkem váhy v těhotenství a s tím spojených metabolických poruch a zvýšeného kardiovaskulárního rizika v budoucnosti (158). Pokud žena přibere v těhotenství naopak méně, může to také přinést nežádoucí následky. Většinou se jedná o restrikcii v příjmu potravy, plodu se tak nedostávají odpovídající živiny a nedochází k jeho optimálnímu vývoji. To je většinou spojeno ve výsledku s nižší porodní hmotností dítěte narozeného v plánovaném termínu nebo před termínem (149). Ani zde není procento těchto žen nízké. Ve studii Butte et al. bylo 32 % žen s normálním BMI před graviditou, které přibraly méně, než bylo doporučeno. Dokonce 14 % žen s nízkým BMI před graviditou, u nichž je ještě větší riziko, nenabývalo na hmotnosti, jak by mělo (150).

Zvýšení hmotnosti v průběhu těhotenství není lineární. V literatuře je popsán přírůstek na váze o 0,450 kg za týden v druhém trimestru a 0,400 kg/týden v trimestru třetím (159). V jiné velké kohortové studii je popsán přírůstek na váze na týden gravidity v prvním trimestru v průměru 0,169 kg, v druhém trimestru nejvyšší (0,563 kg na týden těhotenství) a v třetím trimestru 0,518 kg/týden (160). Podobně byl v jiné studii zjištěn nárůst váhy v druhém trimestru o 0,52 kg/týden a v třetím trimestru o 0,53 kg/týden (161). Některé studie ukazují nižší zvýšení hmotnosti, konkrétně 0,49 kg/týden v druhém trimestru a 0,45 kg/týden pro trimestr třetí (162). I když byly v těchto studiích pouze ženy s normálním pregravidním BMI, dále měly vliv na růst váhy věk matky a etnická příslušnost. Největší variabilita v nárůstu hmotnosti je zejména v prvním trimestru, kdy je doporučeno navýšit hmotnost o 0,5–2 kg pro ženy s normální tělesnou stavbou. Nicméně výsledky studie z USA popsaly u některých žen vyšší nárůst váhy (WG – weight gain) v prvním trimestru, a naopak u jiných dokonce

snížení váhy způsobený nejčastěji nevolnostmi a zvracením. Příbytek na váze byl na 10. percentilu -0,4 kg, na 50. percentilu 2,7 a na 90. percentilu 6,9 kg hmotnosti retrospektivně (viz obr. č. 8) (163).

Neschopnost redukce hmotnosti po porodu koreluje s TWG a s nárůstem tukové hmoty během těhotenství, naopak nesouvisí se zvýšením tělesných tekutin a netučné hmoty (150).

Obrázek 8 Dynamika nárůstu váhy během fyziologického těhotenství
(převzato z Hutcheon a kol., 2013 (163) a upraveno)



5.3.2 Hmotnost a složení těla novorozence

Již studie z roku 1976 popisuje, že pouze 35 % z celkového nárůstu váhy matky je tvořeno produkty koncepcie (plod, plodová voda a placenta) (148). Přičemž průměrná hmotnost novorozence je dle studie Lederman et al. 3449 ± 433 g (v rozmezí od 2495 do 4706 g) (149). Na rozdíl od velké variability ve změnách kompozice těla matky v prvním trimestru je vývoj plodu v tomto období až do poloviny druhého trimestru relativně jednotný. Na konci druhého trimestru (na 28. týdnu těhotenství) váží plod přibližně 1 kg hmotnosti. V následujících 12 týdnech pak přibere zbylé 2,5 kg hmotnosti (151). V této době je vývoj plodu ovlivněn mnoha faktory jako věk, váha, výška, TWG, parita a zdravotní stav matky (150, 164, 165). Mezi nejvíce prostudované zdravotní problémy patří gestační diabetes, který souvisí s vyšší porodní hmotností dítěte (166). Opačným problémem je nízká porodní hmotnost dítěte, která je ve zvýšeném riziku u matek s vysokým krevním tlakem, autoimunitními onemocněními či u gravidních kuřaček (75). Bylo zjištěno, že kouření způsobí snížení zejména hmotnosti netučné hmoty plodu (167). A jak již bylo popsáno výše, mateřský pregravidní BMI, který souvisí s TWG během gravidity, ovlivňuje vývoj a hmotnost plodu také. Vyšší nárůst hmotnosti matky koreloval ve studii se zvýšením tukové i netukové hmoty dítěte (168). Avšak jiná studie nezaznamenala souvislost mezi pregravidním BMI matky

a porodní hmotností dítěte (169). Porodní váha dítěte pozitivně korelovala se zvýšením TBW, váhy, proteinu, netučné hmoty, ale ne s FM matky (149, 150, 170). Přičemž studie Farah et al. (169) upřesňuje, že zvýšení hmotnosti do konce druhého trimestru, nikoliv TWG během posledního trimestru, ovlivňuje porodní hmotnost (169). Podobně v této studii nebyla nalezena korelace mezi porodní hmotností a zvýšením tučné, ale i netučné hmoty mezi 28. a 37. týdnem těhotenství (169). Podobné závěry přináší další studie, která popisuje, že vzrůst TBW a ECW pouze v druhém trimestru, nikoliv později, predikuje porodní hmotnost (75). Přičemž u obézních gravidních žen nepredikuje TWG porodní hmotnost (169). Změny v množství tělesných tekutin v druhém a třetím trimestru těhotenství byly nezávislými prediktory porodní hmotnosti dítěte (150). Také otcovy dispozice mohou ovlivnit růst a vývoj plodu, avšak se zde jeví menší variabilita než u faktorů mateřských (171). Dále bylo popsáno, že i pohlaví plodu vykazuje jisté odlišnosti ve vývoji (164), ale porodní hmotnost se u různého pohlaví v průměru neliší (150). Od poloviny třetího trimestru byl pozorován rychlejší růst u chlapeckého pohlaví (164).

Také složení těla není stejné. Novorozenec chlapeckého pohlaví má více netukové hmoty a méně tukové než narozené dívky (172, 173). Novorozenec s porodní hmotností 3500 g má průměrně 16 % tukové hmoty. Dítě s nízkou porodní hmotností (méně než 2500 g) mezi 6 až 14 % (174). V jiné studii bylo změřeno v průměru $10,4 \pm 4,6$ % tukové hmoty u zdravých novorozenců z jednočetných těhotenství (175). Zbytek těla tvoří netučná hmota, která se skládá zejména z glykogenu ve svalech a játrech (40 g), bílkovin (12,8 % z celkové hmotnosti novorozence) a vody (80 % netučné hmoty) (176). Procentuálně mají novorozenci vůbec nejvíce tekutin. Uvádí se, že celková tělesná voda tvoří 70–83 % jejich tělesné hmotnosti (177). Po porodu dochází ke změnám v množství a také distribuci tělesné tekutiny novorozence s tendencí nárůstu v intracelulárním prostoru, a naopak ke snížení extracelulární tekutiny. Během prvního týdne života dítě ztratí přibližně 5–10 % hmotnosti a to je způsobeno především fluktuací tekutin. Po porodu je extracelulární kompartment dítěte kontrahován s následnou natriurézou, diurézou a snížením hmotnosti. Ke snížení TBW dochází také perspirací, která u novorozenců hraje velkou roli, jelikož jejich tělesný povrch je větší. Transepidermální ztráta tekutin je ještě větší u předčasně narozených dětí (178).

S porodní hmotností dítěte také úzce koreloval celkový gestační věk matky v době porodu (75).

5.3.3 Plodová voda, placenta

Posuzujeme-li přibírání na váze u těhotné ženy, musíme brát v potaz, že během gravidity dochází ke zvyšování množství plodové vody přibližně až do 33. týdne, kdy je dosaženo maximálního objemu. Celkové množství této tekutiny může ovlivnit mateřský TWG až o 1 kg hmotnosti (151). V počátku těhotenství se plodové vody tvoří přibližně 10 mililitrů týdně, od 13. týdne je to až 25 ml/týden a nejrychlejší nárůst plodové vody se objevuje přibližně v 21. týdnu. Tato rychlost je 60 ml/týden (151). Podobně se také vyvíjí placenta, která je tvořena z 88 % vodou, z 11 % proteinem a zbylé asi jedno procento tvoří tuk (151). Průměrná váha placenty je v 10–12. týdnu 51 g, v 12–14 týdnu 66 g, v 14–16 týdnu 85 g, v 16–18 týdnu 110 g a v 18–20 týdnu 141 g (179). Na začátku třetího trimestru váží placenta přibližně 320 g a v době porodu přes 500 g (151). Obecně platí, že obézní ženy mají těžší placentu v porovnání s normálně vážícími ženami před početím (179), je zde dvojnásobné až trojnásobné množství makrofágů a je v ní také zvýšená exprese prozáněťových cytokinů (180).

5.3.4 Akumulace vody v těle matky během těhotenství

Nejen produkty koncepce, ale také tělesná tekutina matky se podílí na celkovém zvýšení hmotnosti. Retence tekutin se souvisejícím zvýšením TBW je důležitá pro expanzi objemu plazmy (34). Zdá se, že zvýšené množství celkové tělesné tekutiny v průběhu těhotenství není ovlivněno pregravidním složením těla. Nebyl pozorován signifikantní rozdíl v nárůstu tekutin u jednotlivých skupin žen rozdělených dle kategorií BMI (149, 150). Nebyla zjištěna ani žádná souvislost mezi množstvím a distribucí tělesných tekutin matky a jejího gestačního věku (34). Průměrně dochází k nárůstu TBW o 5–8 litrů (149, 181). V závěru švédské studie je zmíněna jistá pravděpodobnost ještě většího nárůstu tekutin, protože již v 32. týdnu gestace bylo naměřeno zvýšení o 6,6 l tekutin (182). Akumulace vody v těle během těhotenství je řízena zejména hormonálně. Podle přesných izotopových studií je zvýšení TBW za celé období gravidity v průměru o 7–8 litrů. Avšak tyto studie byly provedeny na omezeném počtu těhotných žen a nelze tak jejich výsledek generalizovat na celou populaci (150, 151). V této studii je také popsáno rozložení této nadbytečné tělesné tekutiny u žen s přírůstkem váhy 12,5 kg za období těhotenství. Přičemž plod obsahoval 2414 g tekutiny, plodová voda 792 g, placenta 540 g. V těle matky byla tato tekutina distribuována do krve (1267 g), mléčné žlázy (304 g), uteru (800 g) a extracelulární tekutiny (1496 g). Tyto hodnoty byly zjištěny u žen bez otoků anebo pouze s otoky dolních končetin, které jsou typické pro gravidní ženy. Pokud se vyskytl generalizovaný edém, množství extracelulární tekutiny bylo vyšší (4697 g) (151). V této souvislosti bylo zjištěno, že věk, parita ani výška neměly vliv na výskyt edému. Souvislost byla nalezena mezi váhou a výskytem generalizovaného edému, a to konkrétně ve smyslu, že ženy s nadváhou měly větší riziko celotělového otoku než ženy s podváhou. V další

izotopové studii byl také změřen nárůst objemu tělesných tekutin průměrně o 7,2 l u žen, které přibraly 14,3 kg hmotnosti, tudíž 50 % z TWG tvořila tekutina (36). V jiných studiích byl podíl na vzestupu hmotnosti až 70 %, kdy se změny v TBW pohybovaly od 6,3 l do 8,5 l (183-185).

Také studie, které využily bioimpedanční analýzu, prokázaly nárůst celkové tělesné tekutiny, a to jak v extracelulárním prostoru, tak v intracelulárním (34). Množství tělesných tekutin, které bylo změřeno BIS, souviselo s porodní hmotností dítěte (34, 186), což je v souladu i s výsledky jiného výzkumu (170). TBW a ICW se zvyšovalo signifikantně až na konci těhotenství (34). Přičemž zajímavé bylo, že ECW nejprve v počátku těhotenství pokleslo statisticky významně, a naopak od 26. týdne těhotenství narůstalo až do období před porodem (34). V tabulkách číslo 4 a 5 jsou uvedeny naměřené hodnoty tělesných tekutin pomocí BIS v různých stádiích těhotenství dle jiných dostupných prací. K porovnání jsou v tabulce č. 5 také uvedeny hodnoty tekutin žen, které trpěly hypertenzí nebo porodily malé novorozeně v daném gestačním stádiu.

Tabulka 4 Průměrné hodnoty tělesných tekutin v průběhu gravidity dle studie (73)

	Před koncepcí	14. týden	32. týden
TBW_{ref}	31,97 ± 3,82	32,94 ± 4,32	39,04 ± 4,15
TBW_{BIS}	31,64 ± 4,75	31,81 ± 4,61	35,29 ± 5,24
ECW_{ref}	14,01 ± 1,94	15,01 ± 2,30	18,85 ± 2,91
ECW_{BIS}	13,87 ± 2,03	14,18 ± 2,04	15,72 ± 2,10
ICW_{ref}	17,96 ± 2,38	17,93 ± 2,88	20,19 ± 2,45
ICW_{BIS}	17,77 ± 2,89	17,63 ± 2,77	19,64 ± 3,28

Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka.

Vysvětlivky: TBW – celková tělesná tekutina; ECW – extracelulární tekutina; ICW – intracelulární tekutina; ref – měřeno referenční izotopovou metodou; BIS – měřeno bioimpedanční spektroskopii

Tabulka 5 Průměrné hodnoty tělesných tekutin u zdravých těhotných, těhotných s hypertenzí, těhotných, které porodily malé dítě v jednotlivých trimestrech (79)

	Fyziologické těhotenství	Hypertenze/preeklampsie	SGA
TBW I. trim.	30,3	33,6	28,1
TBW II. trim.	32,2	37,7	31,9
TBW III. trim.	34,3	42,7	31,3
ECW I. trim.	14,6	15,5	13,0
ECW II. trim.	15,2	17,8	14,6
ECW III. trim.	16,3	21,5	14,2

Hodnoty jsou uvedeny jako medián.

Vysvětlivky: TBW – celková tělesná tekutina; ECW – extracelulární tekutina; ICW – intracelulární tekutina; trim. – trimestr; SGA – dítě malé na gestační věk

Zvýšení TBW, ECW a ICW není v průběhu těhotenství lineární (34). Příklad nárůstu tekutin u žen dle jejich pregravidního BMI ukazuje tabulka č. 6 dle studie Butte et al (150). Největší variabilita v nárůstu celkové tělesné tekutiny je na začátku těhotenství (do 14. týdne) s porovnáním variability v pozdější fázi gravidity (182). Objem plazmy rapidně vzrůstá o 10 % v prvních sedmi týdnech těhotenství, v 32. týdnu je až o 50 % zvýšený, počet červených krvinek ovšem roste méně a to vede ke snížení viskozity krve. Tyto změny jsou důležité pro lepší perfuzi placenty, správný růst plodu a snižují riziko lokální trombózy (187). Zvýšením objemu plazmy dochází k lepšímu uteroplacentárnímu toku krve a tím k snazšímu přenosu nutrientů k plodu (188). Bylo zjištěno, že změny v hematokritu a koncentraci hemoglobinu mohou predikovat riziko preeklampsie a komplikace předčasného odtoku plodové vody (pPROM) (189).

Tabulka 6 Vývoj množství celkové tělesné tekutiny dle BMI (150)

BMI	Týden těhotenství				Týden po porodu
	0	9	22	36	2
Nízký	28,7 ± 2,9	28,7 ± 2,5	32,2 ± 3,6	34,7 ± 3,8	29,8 ± 3,1
Normální	32,0 ± 3,7	31,6 ± 3,7	34,1 ± 3,9	38,7 ± 4,0	33,0 ± 3,5
Vysoký	35,6 ± 5,3	35,7 ± 3,7	37,9 ± 3,8	42,8 ± 4,0	37,3 ± 3,7

Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka.

5.3.5 Změny v množství tukové hmoty

Většina tuku (76 %) je uložena během těhotenství do podkoží (190). Z celkového nárůstu byl tuk zejména distribuován do dolní části trupu (46 %), dále do horní části trupu (32 %). Z 16 % byl tuk uložen do stehien, 1 % pak do lýtek, 4 % do horních paží a 1 % na předloktí (190). Dle jiné studie byl také tuk uložen přednostně do oblastí boků, zad a stehien (191). Zajímavé je, že primipary prodělaly větší změny v šířce podkožního tuku než multipary (11). Podobně jako nárůst celkové hmotnosti, tak i nárůst tukové hmoty byl nižší u žen s nadváhou před graviditou (2,8 kg) ve srovnání s ženami s normální vahou (3,8 kg) či podvyživených (6 kg) (149). Výsledky této studie jsou uvedeny v tabulce číslo 7. Tudíž byla prokázána negativní korelace mezi pregravidní vahou a příbytkem tukové hmoty v těhotenství ($r = -0,25$). Pozitivně tento nárůst tuku koreloval s celkovým vzrůstem tělesné hmotnosti ($r = 0,81$). Rozdílné výsledky byly pozorovány u žen, které přibraly na váze méně, nebo naopak více, než je doporučováno (149). V jiné studii byl nárůst tukové hmoty u žen s normálním BMI do 36. týdne těhotenství $4,6 \pm 4,0$ kg (150). Ženy s nižším BMI přibraly více tuku ($5,3 \pm 3,9$), nejvíce ovšem přibraly ženy s vysokým BMI ($8,4 \pm 4,1$ kg) (150). V jiné studii měly obézní ženy menší změny v tukové hmotě než ostatní skupiny (149). Tuk byl mobilizován postpartum hlavně ze stehien (190). Množství tuku postpartum korelovalo s celkovým nárůstem hmotnosti během těhotenství a s nárůstem tukové hmoty. 27 týdnů po porodu měly ženy, které přibraly v těhotenství více, než je doporučeno, 5,3 kg tuku, zatímco ženy, které se držely doporučení, pouze 2,3 kg tuku navíc oproti stavu před graviditou (150).

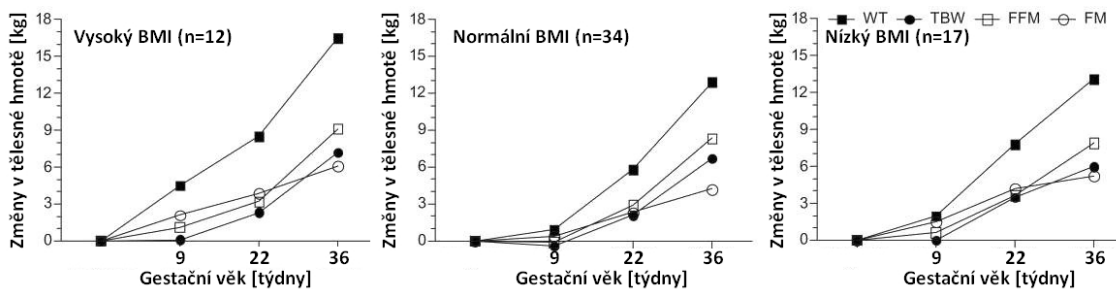
Tabulka 7 Nárůst váhy, tělesné tekutiny a tukové hmoty žen ve studii Lederman et al. (149)

Počet žen	BMI	Přírůstek váhy [kg]	Přírůstek vody [l]	Přírůstek tuku [kg]
21	≤ 19,8	12,6 ± 4,4	6,1 ± 2,4	4,8 ± 3,8
118	19,8–26	12,2 ± 4,0	7,0 ± 2,7	3,9 ± 3,7
29	26–29	11,0 ± 4,6	7,8 ± 3,5	2,8 ± 5,4
28	≥ 29	8,7 ± 5,6	7,3 ± 2,9	0,2 ± 5,0

Vysvětlivky: BMI – index tělesné hmotnosti

Dle studie Butte et al. je 42 % z přírůstku váhy tvořeno FM a 58 % FFM. Ženy, které přibraly o 14,4 kg, měly vyšší celkovou tělesnou tekutinu o 7,1 kg, protein o 370 g, FFM o 8,4 kg a FM o 4,1 kg, což je znázorněno na převzatém obrázku č. 9. Novorozenec vážil průměrně 3,44 kg (150).

Obrázek 9 Nárůst váhy a jejích komponent v průběhu gravidity dle BMI
(převzato z Butte a kol., 2003 (150) a upraveno)



Vysvětlivky: WT – tělesná hmotnost; TBW – celková tělesná tekutina; FFM – netučná hmota; FM – tučná hmota; n – počet

5.3.6 Předčasný odtok plodové vody

Předčasný odtok plodové vody (pPROM) je komplikace, která se objeví u přibližně tří procent těhotenství. Tato diagnóza je definována jako odtok plodové vody před 37. týdnem gravidity, a to minimálně hodinu před počátkem porodu (192, 193). Dochází k tomu kvůli předčasné ruptuře amniotické membrány. Tato patologie obecně zůstává nepředvídatelnou komplikací gravidity a zdá se být onemocněním plodových obalů charakterizovaných jejich předčasným stárnutím, ve kterém hraje důležitou roli především apoptóza a proteolýza. Tento jev je příčinou jedné třetiny předčasných porodů. Ve studii Zhong et al. byl předčasný porod pozorován u 2,5 % žen před 34. týdnem těhotenství, a dokonce u 10,8 % u žen před 37. týdnem těhotenství. V této studii bylo také popsáno, že pokud ženy trpí obezitou před počátkem těhotenství, mají větší riziko pPROM (194). Riziko incidence pPROM může dále také zvyšovat nízký socioekonomický status, kouření, anamnéza pPROM, infekce močových cest a vaginální krvácení během těhotenství (195). Bohužel je pPROM spojen se signifikantní perinatální morbiditou, včetně syndromu respirační tísně, neonatální sepsy, abrupce placenty a v 1–2 % případů je důvodem mortality plodu (192). Pokud pPROM nastane v druhém trimestru, je riziko mortality vyšší, a to až 30% (196).

Rychlá diagnostika a následující odpovídající léčba vhodná pro určité gestační stáří může vést k lepší prognóze (193). Diagnóza pPROM je provedena na základě klinického pozorování, anamnézy pacienta a některých základních diagnostických testů (193). Za hlavní etiologický faktor v patogenezi pPROM se považuje intrauterinní infekce, která je často subklinická. Většinou se infekce plodové vody ve spojitosti s pPROM neprojevuje typickými příznaky klinické chorioamnionitidy. Proto je při jakémkoliv podezření na infekci pomocí aminocentézy nutné zvážit indukci porodu (193). Nejčastější komplikací pPROM je předčasný porod (192). Tak zvané latentní období, čas mezi odtokem plodové vody a porodem, je často velmi krátké a plodu hrozí komplikace spojené s nezralostí (193). Ve studii Mercer et al. bylo latentní období v mediánu 2,9 dní (197). Studie naznačují, že ženy nižšího gestačního stáří mají delší

periodu mezi pPROM a porodem. U žen, u kterých nastal pPROM mezi 16. a 26. týdnem těhotenství, nastal porod v 57 % případů do týdne od odtoku, u 22 % byla latence ještě větší, konkrétně až čtyři týdny (198). V nedávné studii bylo průměrné latentní období u žen po pPROM mezi 28. až 34. týdnem těhotenství 96,6 hodin. Většina žen (63,8 %) porodila do 48 hodin od odtoku plodové vody (PV) (199).

Pokud zvolíme konzervativní přístup, může to mít velký benefit pro plod, zvláště u žen v nižším gestačním stádiu. Přínosem tohoto postupu je prodloužení těhotenství a tím umožnění maturace plodu. Tak je potenciálně sníženo riziko morbidit a mortality předčasně narozených dětí. Tento přístup nese také rizika v podobě intramniotické infekce, které může vést k neonatální sepsi. Může být změněno hemodynamické zásobování plodu s následným poškozením vývoje nervového systému plodu s často popisovanou mozkovou obrnou (193). Dále je zmiňováno riziko výhřezu pupeční šňůry, komplikace při emergentním porodu, nebo dokonce úmrtí plodu (193). Hlavním rizikem pro matku je rozvoj zánětu plodových obalů, označovaný jako chorioamnionitida. Ta propukne v 35 % případů, dále je v 19 % případů popisována abrupce placenty, nebo dokonce sepse, přítomná u méně než jednoho procenta žen (196). Proto je po pPROM vždy nutná hospitalizace a klid na lůžku (193). Monitorování plodu by mělo být prováděno nejméně jednou denně, a to až do porodu. Růst a vývoj plodu by měl být pravidelně pozorován pomocí ultrasonografie. Standardním postupem konzervativního přístupu je podání širokospektrých antibiotik s cílem zabránit intrauterinní infekci, případně ji léčit, a tím prodloužit těhotenství (193). Mnoho studií prokázalo profit z léčby antibiotiky (197, 200-203). V některých studiích byl zkoumán efekt tokolytik ve snaze prodloužit těhotenství, avšak výsledky jsou často rozporuplné (204, 205). Dostupné důkazy naznačují, že síran hořečnatý podávaný před předpokládaným předčasným porodem snižuje riziko mozkové obrny u předčasně narozených dětí (206). Ovšem tato hypotéza musí být dalšími výzkumy ověřena.

Dále se doporučuje indikovat kortikosteroidy (KS) pro maturaci plic plodu ženám v 24.–34. týdnu těhotenství. Jejich efekt se projeví, pokud je dokončena terapie, která trvá 48 hodin (205). Byl prokázán benefit KS ve snížení incidence syndromu respirační tísně, intraventrikulární hemoragie, nekrotizující enterokolitidy, přičemž nebyly pozorovány infekční komplikace ani u plodu či matky (207-209). Ovšem není doporučováno opakovat podávání této terapie kvůli riziku snížení porodní hmotnosti, délky dítěte a obvodu jeho hlavy (210). Aby léčba přinášela profit, je nezbytné její správné načasování. Maximální přínos se považuje od 24 hodin do sedmi dní po dokončení terapie (211). Ve snaze snížit riziko úmrtí předčasně narozených dětí může docházet k nadužívání nebo nesprávnému užívání kortikosteroidů a tak k neúmyslnému poškození. Mnoho žen, u kterých jsou KS indikovány pro maturaci plic plodu, nakonec porodí po 34. týdnu těhotenství (211). Pokud by KS neměly nežádoucí účinky, mohly by být v podstatě indikovány vždy, při podezření na předčasný porod

před dozráním plodu. Ovšem velká randomizovaná klinická studie v roce 2013 ukázala čtyřikrát vyšší riziko neurosensorických poruch u pětiletých dětí, které prenatalně dostaly více kurzů kortikoterapie, avšak narozeny byly v termínu (212). Dokonce se jeví, že i pouze jedna terapie KS může mít nežádoucí vliv, pokud se dítě narodí nakonec v termínu, a to například nižším Apgar-skóre (213). I z dlouhodobého hlediska bylo prokázáno, že dítě exponované prenatalně dokonce pouze jedním kurzem KS terapie a narozené v termínu v porovnání s dětmi, které nepodstoupily tuto léčbu, měly v 6–11 letech vyšší riziko zvýšené aktivity kortizolu při akutní odpovědi na psychosociální stres (214). Na rozdíl od porodu v termínu nedávná studie ukázala, že děti narozené mezi 34. a 36. týdnem těhotenství po podání betametazonu měly nižší incidenci respiračních komplikací po narození než děti žen léčené placebem. Ovšem byl zvýšen výskyt novorozenecké hypoglykémie u skupiny léčené KS (215). Bohužel v dnešní době neexistuje žádný ověřený prediktivní marker předčasného porodu (211). Nicméně doporučení udávají podat kurz KS terapie ženám po pPROM v 24.–34. gestačním týdnu, pokud se u nich očekává porod do sedmi dnů, anebo pokud jsou v nižším týdnu, i když se porod očekává urgentně. Je možné zopakovat podávání KS u žen, u kterých byla tato terapie před více než dvěma týdny a je očekáváno, že porod bude v následujícím týdnu a je předpokládána nezralost plic plodu. Ovšem další podávání KS doporučeno není (216).

Pokud je pPROM ve vyšším gestačním stádiu blízko termínu porodu a je potvrzena zralost plic plodu, pak často indukce porodu převyší benefit nad riziky (204).

5.3.6.1 Predikce pPROM

Cílem některých pracovišť je vyvinout metodu, která by uměla odhalit riziko předčasného porodu u těhotné ženy, která zatím žádné komplikace nemá. Patofyziologie termínového a předčasného porodu je do jisté míry stejná, dráhy se liší pouze způsobem aktivace. Tato společná dráha zahrnuje především pochody na úrovni dělohy, tj. změny kontraktility myometria, remodelaci děložního hrdla a aktivaci deciduy a plodových obalů. Všechny uvedené změny jsou zprostředkované prostaglandiny. Pro pPROM je typická izolovaná aktivace deciduy a plodových obalů (217). Ve stanovení rizika pPROM by se neměly nikdy podceňovat anamnestické údaje spolu s klinickým stavem pacientky. Již údaje o event. předchozích potratech, předčasných porodech, indukci ovulace, kouření, rase a body mass indexu nám mohou napomoci odhadnout riziko předčasného porodu jako takového (218). Studie z roku 1985 popisuje, že jsou důkazy o tom, že plod, který se narodí předčasně, je ve stejném gestačním týdnu jako donošený jedinec podstatně menší (219). To se ovšem zatím k predikci rizika nepoužívá. Mezi možnosti dnešní medicíny patří měření délky děložního hrdla ultrazvukovým vyšetřením vaginální sondou – cervikometrií, která může být doplněna stanovením hladiny fetálního fibronektinu v cervikálním sekretu. Důležité je znát citlivost této metody. Pozitivní predikční hodnota předčasného porodu

je relativně nízká (43–73 %). Dostupná data však ukazují, že je-li test negativní, je zde až 99,7% pravděpodobnost, že nedojde k předčasnému porodu do 14 dní a až 93% pravděpodobnost, že žena neporodí do 37. týdne těhotenství (220). Bohužel se tato vyšetření neprovádí u všech gravidních žen (221). Velmi podobné výsledky přináší stanovování dalšího parametru deciduálního insulin-like growth factor binding proteinu-1 (222). Jedním z diskutovaných parametrů poslední doby je také hladina Treg lymfocytů. Celá řada studií ukazuje, že různé patologie těhotenství jako předčasný porod, preeklampsie či potrat, jsou spojeny s nízkými počty Tregů, význam tohoto jevu je v současné době studován (223-225). Kromě biochemických markerů se zdá, že hodnocení srdečního výdeje plodu provedeného ultrasonografií ve 20. až 24. týdnu těhotenství také může předpovědět výskyt komplikací těhotenství zahrnující také předčasný porod a pPROM (226).

Všechny výše zmíněné závěry poukazují na riziko předčasného porodu. Konkrétním stanovením pravděpodobnosti předčasného odtoku plodové vody se zabývá v dnešní době pouze málo studií, přičemž pPROM je největší identifikovatelná příčina předčasného porodu. V současné době bohužel neexistuje žádný screeningový test pro asymptomatické nízkorizikové těhotné ženy (221). Práce Ekin et. al naznačuje, že ženy, které mají průměrný objem destiček v prvním trimestru nižší, mají větší riziko předčasného porodu konkrétně pPROM (227). Nedávno byla provedena také studie, která se zabývala příjmem makronutrientů a mikronutrientů v souvislosti s přítomností diagnózy pPROM. Zajímavým závěrem, který by mohl napomoci v managementu žen s rizikem předčasného odtoku plodové vody, bylo, že tyto ženy měly průměrně vyšší příjem nasycených mastných kyselin, polynenasycených mastných kyselin, energie a vitamínu C v prvním trimestru. V druhém trimestru byl vyšší příjem vápníku, sodíku, karotenoidů a opět vitamínu C u žen, které následně prodělaly pPROM (228). Středem zájmu je také použití vyšetřovacích technik k posouzení tloušťky membrány plodu, které mají potenciální klinické využití v predikci pPROM (221).

Další velmi důležitou otázkou je odhad latentní doby u žen, u kterých došlo k předčasnému odtoku plodové vody. Tím a také gestačním stářím rodičky se řídí následující management léčby. Bohužel výzkum v této oblasti je v začátcích a není zatím stanoven žádný test nebo vyšetření, které by usnadnilo délku tohoto období predikovat. Avšak vyšetření zadního cervikálního úhlu za použití transvaginální sonografie se zdá být užitečným nástrojem při hodnocení intervalu latence u žen s předčasným odtokem plodové vody (199). Podobně v jiné studii je popisována tloušťka myometria změřená sonograficky jako další možný marker latentního období. Čím bylo myometrium silnější při přijetí s diagnózou pPROM, tím bylo delší období do porodu (229). Všechny tyto studie byly provedeny na omezeném počtu pacientek a zatím nebyly verifikovány.

6. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

6.1 STUDIE I S KRITICKY NEMOCNÝMI PACIENTY

6.1.1 Cíl studie I s kriticky nemocnými pacienty

Cílem první experimentální studie bylo pomocí bioimpedanční analýzy těla exaktně stanovit tělesné složení u vybrané skupiny kriticky nemocných pacientů (viz níže specifikováno) a porovnat je se vzorkem zdravých jedinců. Monitoring byl zaměřen také na průběh a dobu trvání tělesných změn. Účelem studie bylo zhodnotit využitelnost metody bioimpedanční spektroskopie u polytraumatizovaných pacientů, konkrétně k monitoraci změn v množství a distribuci tělesných tekutin. Cílem bylo vyhodnotit, zda by neinvazivní jednoduchá metoda BIS mohla být používána ke stanovení míry hyperhydratace u těchto pacientů, u nichž je tento stav velmi běžný, a žádný nástroj, který by byl využit k managementu léčby pomocí intravenózních tekutin a diuretik, není momentálně k dispozici. Tento nový přístup by tak mohl snížit riziko mortality a morbiditu na životě ohrožených pacientů hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče.

Současně bylo provedeno stanovení energetického výdeje (EE) a oxidace nutričních substrátů pomocí indirektní kalorimetrie, které prováděla Mgr. Anna Patková a jejíž výsledky jsou v této práci převzaty. Tato vyšetření byla využita k hodnocení souvislostí mezi parametry BIS a EE, které by mohlo být prakticky aplikovatelné k nastavení nutriční podpory, ovlivňující velkou měrou rekonvalescenci těchto pacientů.

Navzdory vážnosti zdravotního stavu těchto pacientů není v současné době provedeno mnoho studií tohoto typu. Každá další studie, která by přinesla nové poznatky využitelné v péči o kriticky nemocné pacienty, by mohla být velmi přínosná.

6.1.2 Metodika studie I s kriticky nemocnými pacienty

6.1.2.1 Design studie

Výzkum s kriticky nemocnými pacienty probíhal na chirurgické jednotce intenzivní péče Fakultní nemocnice Hradec Králové (FNHK) v období od ledna roku 2015 do června 2017. Během této doby bylo přijato záchrannou službou 2730 zraněných pacientů, z nichž 557 bylo diagnostikováno polytraumatem s ISS ≥ 15 . Do studie bylo vybráno 25 pacientů s nejzávažnějšími zraněními a s nejvyšším ISS skóre (v průměru $33,5 \pm 11,4$). Pacienti byli indikováni do studie vedoucím lékařem JIP. Mezi další kritéria patřila přítomnost mnohočetného poranění, nutnost mechanické plicní ventilace a tekutinové resuscitace v šokovém stavu. Pacienti museli být starší 18 let.

Ze studie byly vyřazeny těhotné ženy, pacienti trpící diabetem či jiným metabolickým onemocněním a pacienti s kontraindikací k vyšetření BIS, jako jsou osoby s implantovaným unipolárním kardiostimulátorem či s dekompenzovaným chronickým srdečním selháním. Dále byl vybrán stejný počet zdravých jedinců odpovídajícího pohlaví, antropometrických parametrů a věku.

Tato prospektivní studie byla observačního typu. Všechna vyšetření pacientů byla součástí léčebně preventivní péče. Výsledky našich vyšetření neovlivnily další terapii pacienta. Studijní protokol přísně dodržoval všechna ustanovení Helsinské deklarace a studie byla schválena etickou komisí FNHK.

Vyšetření BIS, vážení a měření indirektní kalorimetrií bylo provedeno ve vybraných dnech vždy v ranních hodinách, poprvé třetí až čtvrtý hospitalizační den na jednotce intenzivní péče (období I), dále v období od pátého do sedmého dne (období II) a poslední vyšetření bylo provedeno devátý až jedenáctý den (období III). Pacienti byli sledováni do této stanovené doby, do propuštění z JIP či do úmrtí.

6.1.2.2 Tekutinová terapie

Vzhledem k observační povaze této studie byla aplikace tekutin a podání nutriční podpory prováděna ošetřujícím lékařem. Hlavním cílem objemové terapie bylo napravit hypotenzi, obnovit diurézu na více než 0,5 ml/kg/hodinu, optimalizovat perfuzi periferních tkání a normalizovat vysoké hladiny laktátu v krvi. Účinnost infuzní terapie byla sledována dynamickými ukazateli, jako je tekutinová výzva, změna pulsního tlaku a test pasivního zvyšování nohou. Byla provedena opakovaná fyzikální vyšetření, jako například kapilární návrat na akrech, barevné změny kůže, poslechový nálezn plic, náplň krčních žil, hepatojugulární reflux apod.

6.1.2.3 Antropometrická vyšetření

Před každým BIS vyšetřením byli pacienti zváženi na speciální lůžkové váze (viz obr. č. 7) s přesností na 0,1 kg hmotnosti. Výška byla stanovena metodou pro ležícího pacienta využívající kaliperem (obr. 10) změřenou délku dolní končetiny od horní hrany kolena po dolní hranu paty při flexi v koleni na 90° dle vzorce č. 14 pro muže a podle rovnice č. 15 pro ženy (230):

$$h = 2,31 \times \text{hodnota naměřená kaliperem} + 51,1 \quad (14)$$

$$h = 1,84 \times \text{hodnota naměřená kaliperem} + 70,2 \quad (15)$$

Vysvětlivky: h – výška [cm]

Obrázek 10 Pomůcky používané pro stanovení váhy a výšky pacientů
(převzato z <https://www.zdravotnicke-vahy.cz/img/fotogalerie/specialni-vahy/max/4TVLA12-200.jpg>
a <https://www.zdravotnicke-vahy.cz/img/fotogalerie/specialni-vahy/max/4TVLA12-200.jpg> (231, 232))



Zdravá kontrolní skupina byla vážena v ranních hodinách na elektronické váze (InnerScan Body Composition Monitor, Tanita Corporation, Tokyo, Japan) dle pokynů výrobce. Stanovení výšky zdravých jedinců bylo provedeno za použití klasického stadiometru dle ustáleného protokolu. Výška byla měřena ve vzpřímeném postoji, paty a špičky nohou se dotýkaly. Paty, hýždě a lopatky se dotýkaly vertikální stěny a hlava byla držena tak, že ústí zevního zvukovodu a dolní okraj očníce byly v horizontální rovině. Vodorovný jezdec byl nastaven na nejvyšší bod na temeni hlavy a na škále byla odečtena tělesná výška. Výška a váha byla také použita k výpočtu body mass indexu jako podílu hmotnosti v kilogramech k druhé mocnině výšky v metrech.

6.1.2.4 Tekutinová bilance

Od prvního kontaktu pacienta s lékařskou službou byly u PP zaznamenávány veškeré příjmy a výdeje tekutin do zdravotnické dokumentace. Následně byla vypočítána denní tekutinová bilance jako rozdíl mezi celkovým příjmem tekutin (FI) zahrnujícím všechny podávané tekutiny intravenózní a perorální formou a celkovým výdejem tekutin. Ten zahrnoval diurézu za 24 hodin, výdej tekutin drény, perspirací, stolicí a ventilací. Dále byla počítána kumulativní tekutinová bilance (cFB) jako součet všech denních FB až do dne vyšetření BIS.

6.1.2.5 Bioimpedanční spektroskopie

Bioimpedanční spektroskopie byla měřena přístrojem Body Composition Monitor (Fresenius Medical Care, Německo) již dříve používaným u kriticky nemocných pacientů (233). Příkladný popis principu této metody a postupu měření je uveden v kapitole č. 5.1 a byl plně dodržován. U polytraumatizovaných pacientů byla vybrána vždy nepoškozená strana těla, měření

bylo provedeno třikrát a byl stanoven průměr ze získaných hodnot. Stejně tak i u zdravých jedinců. U obou skupin byla BIS změřena v ranních hodinách. Hodnoceny byly následující parametry získané softwarem BCM: celková tělesná tekutina, intracelulární tekutina, extracelulární tekutina, jejich poměr ECW/ICW, míra převodnění. Dále byly aplikovány validované rovnice (č. 16, 17) pro chirurgické pacienty dle studie Hannan et. al. (62). Hodnota ICW-S byla vypočtena jako rozdíl TBW-S a ECW-S.

$$ECW - S (l) = 0,178 \times H^2 / R_5 + 0,0688 \times W + 3,77 \quad (16)$$

$$TBW - S (l) = 0,239 \times \frac{H^2}{R_{200}} + 0,189 \times W + 2,97 \times S + 5,46 \quad (17)$$

Vysvětlivky: W – váha [kg]; H – výška [cm]; S – pohlaví (muž = 1, žena = 0)

6.1.2.6 Indirektní kalorimetrie

Metabolizmus pacientů a kontrolní skupiny byl měřen indirektním kalorimetrem Vmax Series (V6200 Autobox, SensorMedics Corporation, California, USA). Pacienti byli vyšetřeni v prvním sledovaném období nalačno a poté po minimálně čtyřhodinovém podávání nutriční podpory indikované dle standardních postupů chirurgické JIP FNHK. Další vyšetření byla provedena vždy, když byla měřena bioimpedanční spektroskopie, kdy byli pacienti vyživováni. Mezi sledované parametry kromě energetického výdeje patřily i oxidace jednotlivých nutričních substrátů (sacharidů, lipidů, proteinů). Pacienti přijímali v průměru výživu následujícího složení: 18,0 ± 5,7 kcal energie/kg/den; 1,8 ± 0,6 g sacharidů/kg/den; 0,7 ± 0,2 g lipidů/kg/den a 1,0 ± 0,5 g proteinů/kg/den.

Přístrojem byla měřena spotřeba kyslíku a produkce oxidu uhličitého, na základě toho byla softwarem vypočítána hodnota energetického výdeje pomocí Weirovy rovnice, která zohledňuje také koncentraci dusíku v 24 hodinovém sběru moči před vyšetřením (234). Predikovaný EE byl stanoven Harris-Benedictovou rovnicí, která využívá parametry: věk, pohlaví, váha, výška (235).

6.1.2.7 Statistická analýza

Statistická analýza získaných dat byla provedena pomocí programů Graph-Pad Prism7 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) a MS Excel 2016 (Microsoft, Redmont, WA, USA). Všechny parametry byly vyhodnoceny deskriptivní statistickou analýzou a vyjádřeny průměrem se směrodatnou odchylkou nebo jako medián s percentily v 25 % a 75 % dle toho, zda bylo normální rozložení dat. To bylo hodnoceno pomocí D'Agostino and Pearson omnibus normality testu. Podobně byl použit k hodnocení rozdílů sledovaných parametrů v různých stádiích hospitalizace ANOVA test či Kruskal-Wallis test. Nepárový t-test nebo Mann Whitney test byl aplikován pro porovnání zdravých jedinců s polytraumatizovanými pacienty. Ventilovaní a spontánně

dýchající pacienti byli hodnoceni Mann Whitney testem stejně jako pacienti s různou délkou umělé plicní ventilace. Rozdílnost výsledků BIS změřených softwarem BCM a výpočtem Hannanovy rovnice pro chirurgické pacienti byla hodnocena párovým Wilcoxon matched-pairs testem. Spearmanova korelace (ρ) byla použita k vyhodnocení vztahů mezi FI, FB a cFB s daty získané BIS. Kalorimetrická data pacientů nalačno a s výživou byla porovnáována párovým t-testem nebo Wilcoxon testem, pacienti se skupinou zdravých jedinců nepárovým t-testem či Mann-Whitney testem. Pearsonova korelace byla aplikována k hodnocení vztahů mezi energetickým výdejem a oxidací nutričních substrátů s množstvím tělesných tekutin pacientů. Hodnoty u všech testů byly považovány za statisticky významné na hladině významnosti $p < 0,05$.

6.1.3 Výsledky studie I s kriticky nemocnými pacienty

6.1.3.1 Základní charakteristika pacientů a kontrolní skupiny

Do studie bylo zařazeno 25 pacientů s diagnostikovaným polytraumatem dle daných kritérií. Nejčastěji se jednalo o následek nehody, ať již dopravní komplikace (autonehody, sražení chodce nebo cyklisty automobilem či vlakem), nebo například poranění při adrenalinových sportech či pádu z výšek. Ve dvou případech se jednalo o pracovní úraz (zavalení přibližně 500 kg materiálu, udupání dobyt看kem). Mezi dílčí diagnózy obvykle patřily mnohočetné zlomeniny (fraktura pánve, femuru, žeber, humeru, obličejového skeletu, báze lebny, klíční kosti, příčného výběžku nebo těla obratle různých částí páteře, diafýzy obou kostí bérce, kotníků, tříštivé zlomeniny ruky...) a poranění vnitřních orgánů (fisura či ruptura sleziny, kontuze plic, pneumotorax, lacerace jater, ruptura bránice, lacerace aorty, disekce arterií, hemoperitoneum, perforace GIT, kontuze nadledvin, poranění ledvin...). Někteří pacienti prodělali kraniotrauma či crush syndrom. U některých se vyvinul hemoragický šok.

Základní charakteristika pacientů a kontrolní skupiny zdravých jedinců zařazených do studie je uvedena v tabulce č. 8. V žádných z antropometrických parametrů se tyto dvě skupiny významně nelišily. V této tabulce jsou popsány i sledované markery vážnosti zdravotního stavu jako délka hospitalizace na jednotce intenzivní péče, celková délka hospitalizace v nemocnici, počet hodin umělé plicní ventilace. Pouze jeden ze sledovaných pacientů zemřel během pobytu na JIP.

Tabulka 8 Základní charakteristika subjektů studie (převzato z Joskova a kol. (68) a upraveno)

	Polytraumatičtí pacienti (n=25)	Kontrolní skupina (n=25)	P
Ženy [%]	20	20	-
Věk [roky]	50 ± 19	50 ± 19	0,89
Výška [cm]	174 ± 8	177 ± 9	0,34
Váha [kg]	97,4 ± 18,0	92,4 ± 19,7	0,39
Body mass index [kg/m²]	32 ± 5	30 ± 6	0,14
ISS skóre	33,5 ± 11,4	-	-
Mechanická ventilace [h]	285 ± 298	-	-
Hospitalizace na JIP [dny]	25,3 ± 21,5	-	-
Hospitalizace v nemocnici [dny]	57,1 ± 65,5	-	-

Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka.

Vysvětlivky: ISS skóre – skóre závažnosti poranění (injury severity score)

Pacienti byli léčeni dle standardních postupů nejnovějších doporučení. Běžná medikace pacienta zahrnovala aplikaci kontinuálního inzulínu v dávce dle aktuální glykémie. Snaha byla udržovat normoglykémii. Dále se indikovala k tlumení bolesti v počátku hospitalizace analgosedace (nejčastěji propofol, sufentanyl) a ta byla doplněna nebo postupně pak nahrazována analgetiky (metamizol, diklofenak), preventivně nebo dle kultivace se podávala antibiotika (nejčastěji kombinace piperacilin s tazobaktamem). Kvůli otokům pacienti užívali furosemid, dle laboratorních výsledků roztoky iontů, k prevenci stresového vředu inhibitory protonové pumpy (pantoprazol). Jelikož byli pacienti upoutáni k lůžku, preventivně se jim dávala antikoagulancia (nízkomolekulární hepariny). Bylo-li potřeba, byla indikována lokálně oftalmologika, nasalia a inhalancia. Komplexní péče zahrnovala kromě výše zmíněné medikace také nutriční podporu, podání tekutin a pravidelnou rehabilitaci.

6.1.3.2 Tekutinová bilance

Celkový příjem a výdej tekutin a s tím související denní tekutinová bilance je zaznamenána v tabulce číslo 9. Nejvýznamnější podíl výdeje tekutin byl dán diurézou, která je pro jednotlivé dny v tabulce také zapsána.

Tabulka 9 Shrnutí rovnováhy tekutin během hospitalizace na JIP

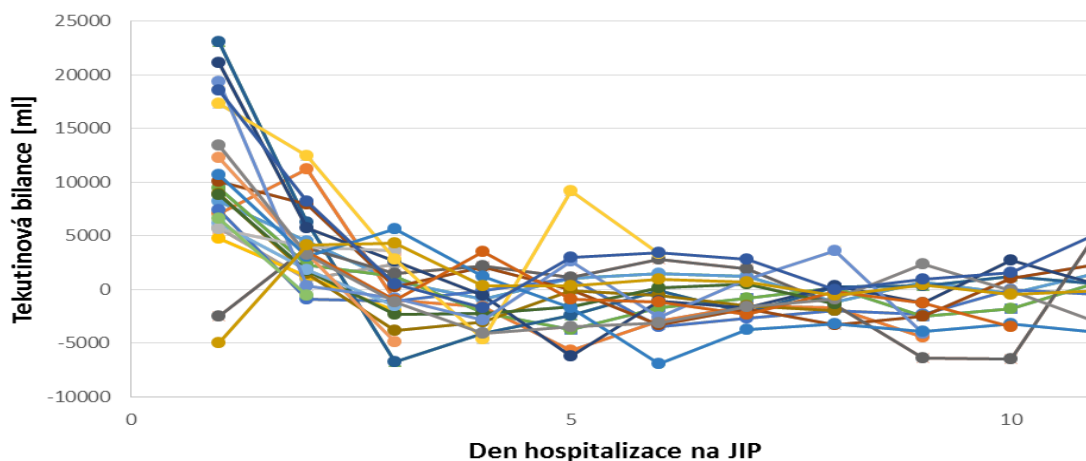
D	Příjem tekutin [ml]	Celkový výdej tekutin [ml]	Diuréza [ml]	Tekutinová bilance [ml]
1	12104 (9857; 20497)	5400 (4195; 7488)	3425 (2084; 5028)	7394 (4595; 12862)
2	7939 (5605; 12318)	5623 (3644; 7339)	3698 (1938; 5843)	1858 (860; 4794)
3	5284 (4059; 7820)	6005 (4614; 8098)	4768 (2601; 6325)	-382 (-1974; 2149)
4	5655 (4718; 6163)	6313 (5485; 8198)	4705 (3513; 5384)	-1292 (-2864; 1002)
5	4632 (4274; 6200)	6010 (4450; 7520)	3890 (2730; 5050)	-1086 (-2125; 1044)
6	4845 (4164; 5986)	5600 (4920; 6570)	3450 (2570; 4470)	-859 (-3075; 185)
7	4392 (3893; 5012)	6250 (4626; 7136)	4208 (3103; 5711)	-1636 (-2404; 675)
8	3810 (3373; 5438)	5338 (4505; 6496)	4166 (2990; 5411)	-1237 (-2096; 265)
9	4849 (3642; 6525)	6595 (4780; 7580)	4560 (3535; 5670)	-1287 (-2433; 669)
10	5494 (4592; 6799)	6010 (4183; 7449)	4575 (2829; 5798)	-10 (-2813; 1458)
11	5013 (3161; 7078)	6550 (3813; 8230)	4770 (2840; 7115)	153 (-1377; 1579)

Hodnoty jsou uvedeny jako medián (25 percentil; 75 percentil).

Vysvětlivky: D – den na JIP

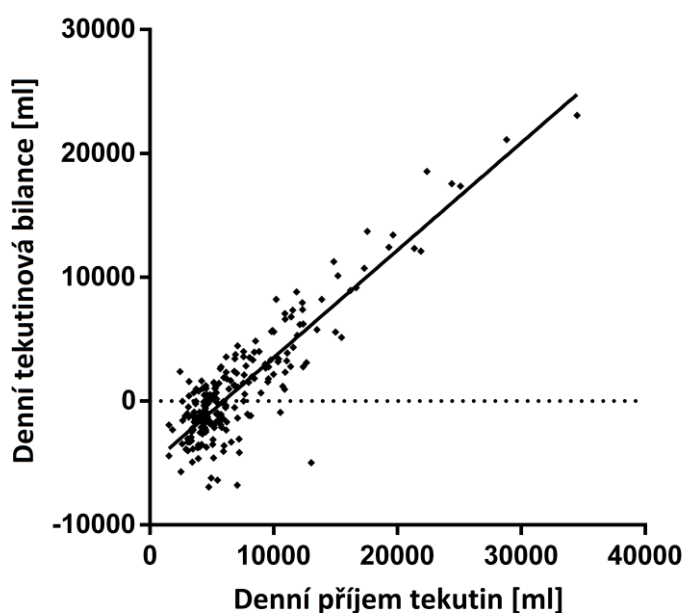
Tekutinové bilance všech sledovaných pacientů jsou po jednotlivých dnech také graficky znázorněny na obrázku č. 11, ze kterého je patrné, že většina pacientů dosahuje vyrovnané tekutinové bilance třetí den hospitalizace na JIP. To potvrzuje i vyhodnocení mediánových hodnot v tabulce č. 9, kde vidíme od tohoto dne již mírně negativní tekutinovou bilanci, která je nadále udržována po celé sledované období. Ve skutečnosti hodnoty FB fluktuují od přibližně 5 do -6 litrů za den.

Obrázek 11 Vývoj tekutinových bilancí u jednotlivých polytraumatizovaných pacientů během hospitalizace na JIP



Pomocí korelační analýzy bylo prokázáno, že během celé doby observace tekutiny, které pacienti přijali, pozitivně souvisely se zvýšením tekutinové bilance podle rovnice $FB = 0,8676 FI - 5164,4$ ($r = 0,879$; $p < 0,001$) (obr. č. 12), ovšem nekorelovaly s mírou diurézy ($r = -0,022$; $p = 0,744$). Navíc čím byla vyšší hodnota tekutinových bilancí ve sledovaném období II, tím byli pacienti delší dobu závislí na umělé plicní ventilaci ($r = 0,868$; $p = 5,732 \cdot 10^{-5}$) (68).

Obrázek 12 Závislost celkové bilance tekutin na příjmu tekutin v průběhu 11 dní hospitalizace na JIP



6.1.3.3 Měření tělesných tekutin pomocí bioimpedanční spektroskopie

Naměřené hodnoty tekutin bioimpedanční spektroskopií v jednotlivých kompartmentech ve všech třech sledovaných obdobích a k porovnání u kontrolní skupiny zdravých jedinců jsou znázorněny v tabulce č. 10. Vždy jsou uvedeny hodnoty měřené přístrojem (TBW, ECW, ICW, ECW/ICW, FE, ECW-FE) a dále je aplikována rovnice pro chirurgické pacienty (TBW-S, ECW-S, ICW-S, ECW-S/ICW-S). Od třetího do jedenáctého dne hospitalizace na JIP není statisticky významný rozdíl mezi hodnotami danými BCM a výpočtem Hannanovy rovnice (68). Dále nebyla zjištěna žádná souvislost mezi změnami v množství tělesných tekutin a časovým průběhem hospitalizace. Ovšem bylo prokázáno, že hodnoty TBW, ECW, ECW/ICW, FE byly statisticky významně vyšší u PP v porovnání s kontrolní skupinou. Jediný parametr, který se nelišil, byla hodnota intracelulární tekutiny (obrázek č. 13). Rozdíl nebyl ani po odečtení FE od hodnoty ECW pacientů v porovnání s extracelulární tekutinou zdravých jedinců (68).

Tabulka 10 Bioimpedanční spektroskopie měřena u polytraumatizovaných pacientů v jednotlivých obdobích hospitalizace na JIP a u zdravých jedinců (převzato z Joskova a kol. (68) a upraveno)

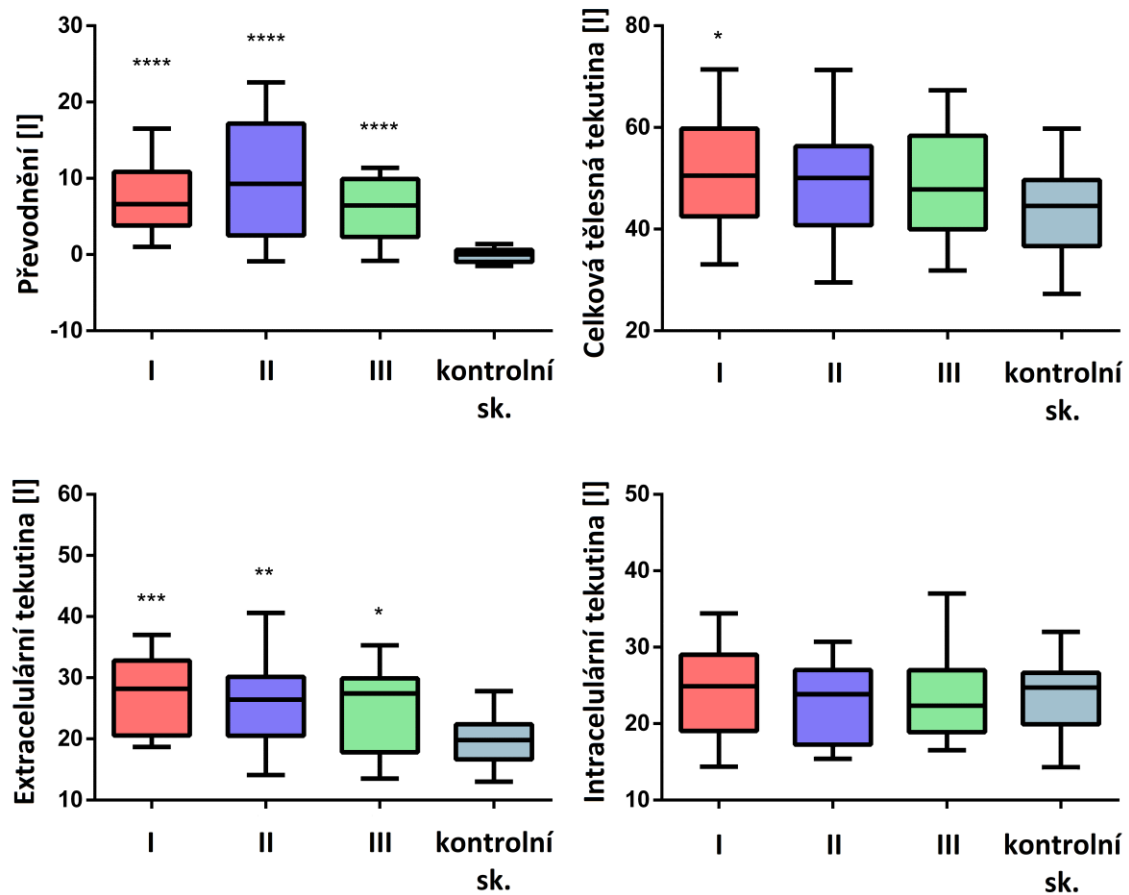
Den na JIP	Polytraumatizovaní pacienti			Kontrolní sk.
	3–4	5–7	9–11	-
n MVP	18	16	12	-
TBW [l]	50,5 (42,5; 59,8)*	50,1 (40,8; 56,4)	47,8 (40,1; 58,4)	44,6 (36,7; 49,7)
TBW-S [l]	53,5 (42,8; 59,8)*	50,1 (39,3; 54,5)	50,8 (38,5; 56,9)	-
ECW [l]	28,2 (20,6; 32,8)***	26,4 (20,5; 30,1)**	27,5 (17,8; 29,9)*	19,8 (16,7; 22,4)
ECW-S [l]	27,3 (20,8; 31,2)****	25,8 (21,1; 29,4)**	26,6 (18,5; 28,6)**	-
ICW [l]	24,9 (19,1; 29,0)	23,9 (17,3; 27,0)	22,4 (18,9; 27,0)	24,7 (19,9; 26,7)
ICW-S [l]	24,4 (21,7; 28,3)	24,2 (17,4; 26,5)	24,5 (18,9; 28,7)	-
ECW/ICW	1,1 (1,0; 1,3)****	1,2 (0,8; 1,5)**	1,1 (0,8; 1,4)*	0,8 (0,8; 0,9)
ECW-S/ICW-S	1,09 (1,0; 1,2)****	1,2 (1,0; 1,3)****	1,0 (1,0; 1,1)****	-
FE [l]	6,6 (3,8; 10,9)****	9,3 (2,5; 17,2)****	6,5 (2,3; 9,9)****	0 (-0,9; 0,6)
ECW-FE [l]	18,9 (16,6; 22,5)	17,5 (15,6; 21,2)	18,3 (15,0; 23,5)	-

Hodnoty jsou uvedeny jako medián (25 percentil; 75 percentil).

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; **** $P < 0,0001$ v porovnání s kontrolní skupinou

Vysvětlivky: JIP – jednotka intenzivní péče; n MVP – počet mechanicky ventilovaných pacientů; parametry BIS měřené Body Composition Monitorem (TBW – celková tělesná tekutina; ECW – extracelulární tekutina; ICW – intracelulární tekutina; FE – převodnění), parametry BIS vypočítané dle Hannanovy rovnice (TBW-S, ECW-S, ICW-S)

Obrázek 13 Změny v tělesných tekutinách v jednotlivých obdobích hospitalizace na JIP a u kontrolní skupiny zdravých jedinců



Vysvětlivky: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; **** $P < 0,0001$ v porovnání s kontrolní skupinou

Souvislosti mezi parametry měřenými bioimpedanční spektroskopií a příjmy tekutin spolu s tekutinovými bilancemi zaznamenávanými ve zdravotnické dokumentaci byly vyhodnoceny korelační analýzou (viz tab. č. 11). Indikované množství tekutin přispívalo ke zvýšení extracelulární tekutiny a její části k tzv. převodnění. Avšak v žádném období hospitalizace příjem tekutin nesouvisel se změnou celkové tělesné tekutiny a intracelulární části tekutin. Dále byla prokázána těsná souvislost mezi hodnotou FE a vypočítanou tekutinovou bilancí pro daný den. Pokud byly jednotlivé denní tekutinové bilance sečteny, pak míra kumulace tekutin do dne měření BIS velmi silně korelovala s hodnotou převodnění. Graficky je tato závislost znázorněna na obr. č. 14. S kumulativní bilancí také souvisela hodnota TBW a ECW polytraumatizovaných pacientů první týden hospitalizace na jednotce intenzivní péče (68).

Tabulka 11 Korelační analýza tekutin mezi parametry měřenými BIS a tekutinové bilance zaznamenaných ve zdravotnické dokumentaci (převzato z Joskova a kol. (68) a upraveno)

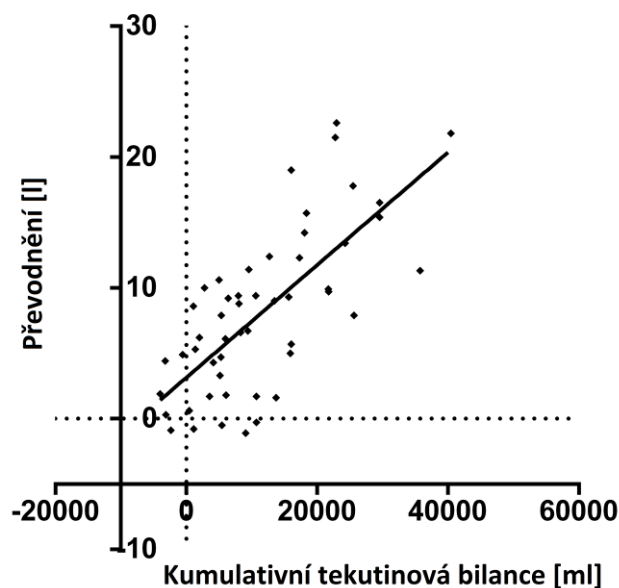
	3–4 den na JIP			5–7 den na JIP			9–11 den na JIP		
	FI (I)	FB (I)	cFB (I)	FI (II)	FB (II)	cFB (II)	FI (III)	FB (III)	cFB (III)
FE	0,593**	0,648***	0,677***	0,658**	0,684***	0,712***	0,657*	0,343	0,627*
TBW	0,361	0,105	0,584**	0,385	0,181	0,695***	0,133	-0,175	0,009
ECW	0,563**	0,485*	0,761****	0,618**	0,537*	0,811****	0,508	0,137	0,318
ICW	0,118	-0,191	0,293	0,070	0,121	0,229	-0,098	-0,196	-0,273
ECW/ICW	0,323	0,579**	0,362	0,614**	0,558*	0,512*	0,594*	0,287	0,491
FB	0,619**	-	0,366	0,645**	-	0,386	0,734**	-	0,582
cFB	0,349	0,366	-	0,516*	0,386	-	0,827**	0,582	-

Uvedeno v hodnotách Spearmanova korelačního koeficientu.

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; **** $P < 0,0001$ hladina významnosti korelační analýzy

Vysvětlivky: FI – příjem tekutin; FB – tekutinová bilance; cFB – kumulativní tekutinová bilance; FE – převodnění; TBW – celková tělesná tekutina; ECW – extracelulární tekutina; ICW – intracelulární tekutina; ICU – jednotka intenzivní péče; BIS – bioimpedanční spektroskopie

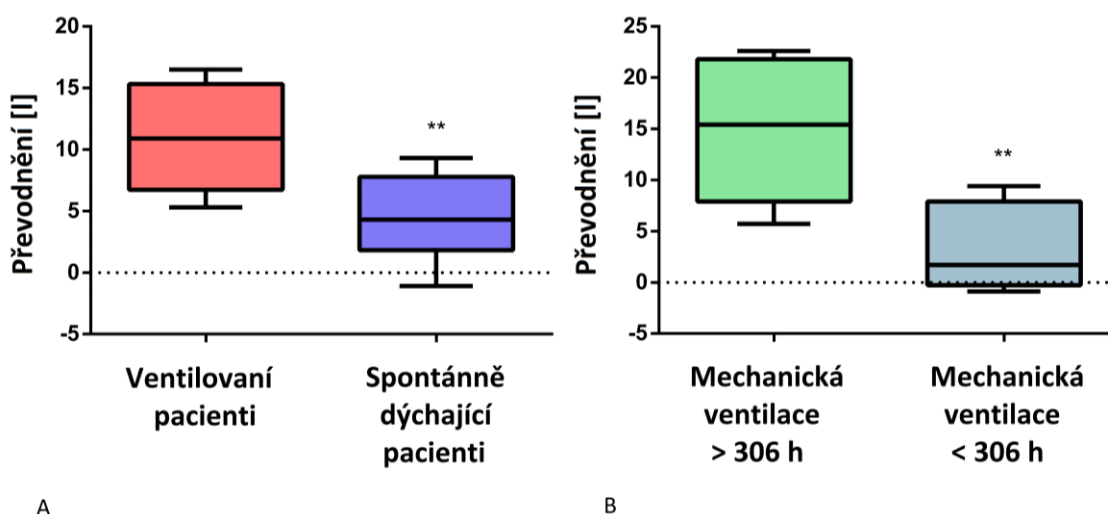
Obrázek 14 Lineární regrese mezi převodněním a kumulativní tekutinovou bilancí (převzato z Joskova a kol. (68) a upraveno)



6.1.3.4 Souvislost tělesných tekutin s plicní ventilací

U všech pacientů byla nutná podpora umělou plicní ventilací od prvního dne na JIP. Někteří pacienti v průběhu observační studie začali dýchat spontánně a mohli být od ventilátoru odpojeni. Je velmi zajímavé, že právě ti pacienti, kteří mohli být třetí až čtvrtý den pobytu na JIP osvobozeni od plicní ventilace, vykazovali statisticky významně nižší hodnotu FE ($\bar{x} = 4,3$ l) než pacienti na ventilátoru ($\bar{x} = 10,9$ l) (obr. 15 A) ($p = 0,004$), přičemž ISS těchto dvou skupin PP se nelišilo ($p = 0,176$) (68). Z prognostického hlediska je ještě více zajímavý výsledek observace, že pokud byl FE změřen pátý až sedmý den hospitalizace, jeho hodnota statisticky významně souvisela s celkovou dobou umělé plicní ventilace ($r = 0,791$; $p = 0,001$). Ta byla v mediánu 306 hodin, což je přibližně 12 dní. Pacienti, kteří byli uměle ventilováni déle než těchto 306 hodin, vykazovali vyšší hodnotu FE ($\bar{x} = 15,4$ l) měřenou ve vyšetřovacím období II v porovnání s těmi, kteří byli od ventilátoru odpojeni dříve. Ti měli v průměru pouze 1,7 l tekutin navíc v otocích ($p = 0,002$) (obr. č. 15 B). Opět se tyto dvě skupiny pacientů nelišily v hodnotě ISS (68).

Obrázek 15 A Rozdílnost v míře převodnění u ventilovaných a spontánně dýchajících pacientů; **B** Rozdílnost v míře převodnění u pacientů ventilovaných déle nebo méně než 306 hodin (převzato z Joskova a kol. (68) a upraveno)



6.1.3.5 Vyšetření nepřímou kalorimetrií

Během prvních dnů hospitalizace (v mediánu čtvrtý den) byl naměřený energetický výdej pacientů s nutriční podporou statisticky významně vyšší než u kontrolní skupiny zdravých dobrovolníků ($p < 0,05$). Pokud byli pacienti měřeni nalačno, byl také zvýšen, avšak nesignifikantně. Konkrétní hodnoty jsou vypsány v tabulce č. 12, kde je také uvedena spotřeba kyslíku a produkce oxidu uhličitého, které jsou IC měřeny a z nichž se následovně počítá námi hodnocený energetický výdej.

Tabulka 12 Výsledky indirektní kalorimetrie u polytraumatizovaných pacientů nalačno, s výživou a u kontrolní skupiny zdravých jedinců při prvním vyšetření (převzato z Patkova a kol. (145) a upraveno)

	Kontrolní sk.	PP nalačno	PP s výživou
VO ₂ [l/min]	0,27 (0,24; 0,31)	0,28 (0,23; 0,36)	0,31 (0,25; 0,38)*
VCO ₂ [l/min]	0,20 (0,18; 0,22)	0,20 (0,16; 0,24)	0,23 (0,19; 0,27)++
EE [kcal/den]	1820,00 (1656,00; 2063,00)	1871,00 (1549,00; 2379,00)	2053,00 (1690,00; 2493,00)*

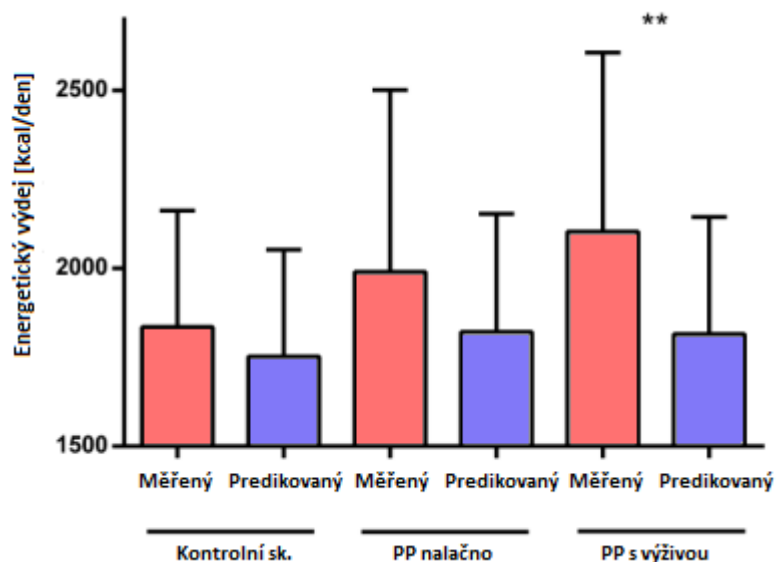
Hodnoty jsou uvedeny jako medián (25 percentil; 75 percentil).

* $P < 0,05$ v porovnání s kontrolní skupinou; ++ $P < 0,01$ v porovnání s pacienty nalačno

Vysvětlivky: PP – polytraumatizovaní pacienti; VO₂ – spotřeba kyslíku; VCO₂ – produkce oxidu uhličitého; EE – energetický výdej měřený indirektní kalorimetrií

U polytraumatizovaných pacientů užívajících nutriční podporu je také statisticky významně podhodnocena predikce EE pomocí běžně používané Harris-Benedictovy rovnice ve srovnání s konkrétními naměřenými hodnotami indirektní kalorimetrie. Ve skutečnosti byl EE v mediánu o 13,7 % vyšší než predikovaná hodnota (obr. č. 16).

Obrázek 16 Porovnání měřeného a predikovaného energetického výdeje pacientů a kontrolní skupiny (převzato z Patkova a kol. (145) a upraveno)



Vysvětlivky: sk. – skupina; PP – polytraumatizovaní pacienti

Korelační analýzou bylo zjištěno, že určité parametry měřené bioimpedanční spektroskopii statisticky významně souvisejí s hodnotami energetického výdeje, ovšem pouze u pacientů užívajících nutriční podporu. Z tabulky 13 je patrné, že pokud byli pacienti měřeni v počátku hospitalizace (třetí až čtvrtý den) a byli nalačno, kromě hodnoty intracelulární tekutiny není závislost parametrů BIS s REE významná. Ovšem

energetický výdej pacientů s výživou ve všech sledujících obdobích koreloval s množstvím tělesných tekutin, a to jak s TBW, tak s ECW a v prvním týdnu i s ICW.

Tabulka 13 Korelační analýza BIS parametrů s hodnotou energetického výdeje polytraumatizovaných pacientů v jednotlivých stádiích hospitalizace na JIP

		I nalačno	I s výživou	II s výživou	III s výživou
		REE [kcal/den]	EE [kcal/den]	EE [kcal/den]	EE [kcal/den]
TBW [l]	<i>r</i>	0,322	0,588	0,652	0,778
	<i>p</i>	0,241	0,003	0,002	0,014
ECW [l]	<i>r</i>	0,034	0,452	0,480	0,822
	<i>p</i>	0,903	0,027	0,032	0,007
ICW [l]	<i>r</i>	0,529	0,600	0,733	0,511
	<i>p</i>	0,042	0,002	2,350*10 ⁻⁴	0,160

Vysvětlivky: I – 3.–4. den hospitalizace; II – 5.–7. den; III – 9.–11. den; TBW – celková tělesná tekutina; ECW – extracelulární tekutina; ICW – intracelulární tekutina; REE – klidový energetický výdej; EE – energetický výdej

Zhodnotíme-li všechna naše vyšetření bez ohledu na délku hospitalizace pacientů na JIP, energetický výdej i oxidace jednotlivých nutričních substrátů jsou ovlivněny výškou a váhou jedince. Čím je ovšem větší množství tělesných tekutin, a to jak v intracelulárním, tak i v extracelulárním prostoru, tím roste také spotřeba kyslíku a produkce oxidu uhličitého a s tím spojený EE. Tělesné tekutiny byly rovněž prokázány jako koreláty oxidace jednotlivých nutričních substrátů (viz tabulka č. 14).

Tabulka 14 Koreláty energetického výdeje a oxidace nutričních substrátů

		TBW [l]	ECW [l]	ICW [l]	Váha [kg]	Výška [cm]
VO₂ [l/min]	<i>r</i>	0,609	0,526	0,583	0,735	0,594
	<i>p</i>	2,027*10 ⁻¹²	4,198*10 ⁻⁹	2,929*10 ⁻¹¹	1,889*10 ⁻²²	2,749*10 ⁻¹³
VCO₂ [l/min]	<i>r</i>	0,475	0,332	0,547	0,626	0,570
	<i>p</i>	1,799*10 ⁻⁷	4,281*10 ⁻⁴	7,612*10 ⁻¹⁰	5,709*10 ⁻¹⁵	3,899*10 ⁻¹²
EE [kcal/den]	<i>r</i>	0,599	0,508	0,584	0,729	0,597
	<i>p</i>	9,058*10 ⁻¹²	6,935*10 ⁻⁹	3,292*10 ⁻¹¹	5,068*10 ⁻²²	1,961*10 ⁻¹³
Oxidace S [g/den]	<i>r</i>	0,272	0,276	0,211	0,371	0,312
	<i>p</i>	0,004	0,004	0,028	2,158*10 ⁻⁵	4,285*10 ⁻⁴
Oxidace L [g/den]	<i>r</i>	0,418	0,413	0,337	0,422	0,243
	<i>p</i>	7,560*10 ⁻⁶	9,666*10 ⁻⁶	3,845*10 ⁻⁴	1,193*10 ⁻⁶	0,007
Oxidace P [g/den]	<i>r</i>	0,251	0,169	0,297	0,396	0,379
	<i>p</i>	0,008	0,079	0,002	4,872*10 ⁻⁶	1,301*10 ⁻⁵

Vysvětlivky: TBW – celková tělesná tekutina; ECW – extracelulární tekutina; ICW – intracelulární tekutina; VO₂ – spotřeba kyslíku; VCO₂ – produkce oxidu uhličitého; EE – energetický výdej; S – sacharidy; L – lipidy; P – proteiny

6.1.4 Závěr studie I s kriticky nemocnými pacienty

Toto je první studie, která se zabývá hodnocením nadbytku tekutiny v extracelulárním prostoru tzv. převodnění u kriticky nemocných polytraumatizovaných pacientů bioimpedanční spektroskopii, namísto pouze obvykle používaného posouzení tekutinových bilancí. Bylo zjištěno, že tekutiny těchto pacientů jsou kumulovány výhradně v extracelulárním prostředí. V periferních edémech dosahuje v průměru toto převodnění 9,3 litrů tekutin a vývoj změn je velmi individuální.

Tato studie přinesla nové výsledky:

- Parametr převodnění měřitelný BIS navíc velmi úzce souvisí s hodnotou kumulativní tekutinové bilance a přesněji popisuje distribuci tělesných tekutin. Zvláště u pacientů, kteří dosáhli negativní tekutinovou bilanci, je velmi těžké určit další postup tekutinové a diuretické terapie s rizikem hypovolémie a dehydratace s negativním dopadem na oxygenaci periferních tkání až k vývoji šokového stavu. Výsledky této

práce naznačují, že by BIS mohla pomoci indikovat vhodnou pokračující léčbu u konkrétního pacienta na základě výše zmiňovaného parametru převodnění.

- Čím dříve se podařilo snížit míru tekutinového přetížení, tím rychleji mohla být ukončena mechanická plicní ventilace. FE stanovený BIS tak vykazuje určitou prognostickou hodnotu PP.

- Výsledky naší experimentální práce naznačují velmi úzkou korelaci mezi energetickým výdejem polytraumatizovaných pacientů s nutriční podporou a hodnotami tělesných tekutin měřenými BIS, které souvisejí také s oxidací jednotlivých nutričních substrátů. Pokud budou zmíněné výsledky verifikovány, BIS by mohla pomoci nastavit vhodnou individuální nutriční podporu polytraumatizovaným jedincům.

Výše zmíněné výsledky bude nutné ověřit v následujících studiích.

6.2 STUDIE II S GRAVIDNÍMI ŽENAMI

6.2.1 Cíl studie II s gravidními ženami

Cílem druhé studie bylo vyhodnotit změny v kompozici těla zdravých žen v průběhu fyziologické gravidity. Konkrétně se jednalo o nárůst tělesné hmotnosti v jednotlivých trimestrech těhotenství, změny v množství a distribuci tělesných tekutin a dále míra navýšení tukové hmoty. Dalším cílem bylo proměřit metodou bioimpedanční spektroskopie rodící ženy a měření zopakovat 24 hodin po porodu, jelikož v tato období nebyla BIS u gravidních žen použita.

Dalším záměrem bylo vyhodnotit změny tělesného složení v souvislosti s energetickým výdejem a oxidací nutričních substrátů. V rámci střední Evropy není dostatek studií tohoto typu. Těhotné ženy se mají řídit doporučením světové zdravotnické organizace v otázce přibírání hmotnosti v průběhu gravidity, což nemusí být optimální pro každou zemi, kde je typický jiný životní styl spolu s nutricí a s tím související kompozicí těla. Je proto velmi přínosné zhodnotit vývoj gravidity u českých těhotných žen. Na základě stanovení tělesné kompozice v této výzkumné práci budou poznatky využity v následující studii s cílem připravit konkrétní doporučení příjmu potravy a suplementace u české populace gravidních žen.

Dalším cílem studie bylo zanalyzovat těhotné ženy s diagnózou předčasného odtoku plodové vody pomocí metody bioimpedanční spektroskopie a porovnat tato data se zdravými těhotnými s cílem zjistit, zda by se narůstající množství tělesných tekutin v těhotenství s maximální hodnotou v době porodu dalo použít k bioimpedanční predikci porodu. V současné době není bohužel využíván žádný nástroj nebo laboratorní marker k tomuto odhadu, který by velmi zkvalitnil zdravotní péči o takové ženy.

6.2.2 Metodika studie II s gravidními ženami

6.2.2.1 Protokol studie

Byla provedena kohortová studie s těhotnými ženami, která probíhala v období od dubna 2015 do září 2017 ve spolupráci s Fakultní nemocnicí Hradec Králové. Do studie byly zařazeny zdravé primipary ve věku od 18 do 40 let s jednočetným těhotenstvím, neužívající žádnou dlouhodobou medikaci. Další vstupní kritéria zahrnovala normální denní fyzickou aktivitu a abstinenci kouření. Ze studie byly vyloučeny ženy s diabetem, s abúzem alkoholu či drog. Dále byly do studie zařazeny gravidní ženy po předčasném odtoku plodové vody a zdravé netěhotné ženy jako kontrolní skupina.

Ženy byly před vstupem do studie seznámeny se všemi metodikami používanými v tomto výzkumu, obdržely podrobné informace o průběhu studie a jejím významu. Před každým vyšetřením podepsaly informované souhlasy s touto studií, která byla schválena etickou komisí Fakultní nemocnice Hradec Králové a striktně byla dodržena veškerá ustanovení Helsinské deklarace.

Zdravé těhotné ženy byly vyšetřeny poprvé v druhém trimestru (v období od 17. do 27. týdne těhotenství) – vyšetření I, dále v první polovině třetího trimestru (28. – 35. týden gravidity) – vyšetření II a v druhé polovině třetího trimestru (36. – 38. gestační týden) – vyšetření III. Gestační věk byl vypočítán od prvního dne poslední menstruace a byl potvrzen v prvním trimestru ultrazvukem. Při všech těchto návštěvách byly nastávající maminky zváženy, byla jim změřena výška těla, proměřeny obvodové míry a šířky kožních řas, byla vyšetřena bioimpedanční spektroskopie a nepřímá kalorimetrie. Vyšetření IV bylo provedeno v den porodu na porodním sále Porodnicko-gynekologické kliniky FNHK, ženy byly zváženy, změřeny v obvodu pasu a byla provedena vyšetření BIS. Poslední vyšetření V bylo 24 hodin po porodu a bylo totožné s vyšetřením předchozím. U všech prohlídek byla zjištěna hodnota hematokritu.

Těhotné ženy s diagnózou pPROM byly vyšetřeny na Porodnicko-gynekologické klinice FNHK v den odtoku plodové vody po přijetí k hospitalizaci. Tyto gravidní ženy byly zváženy a byla aplikována BIS. Ze zdravotnické dokumentace byla zjištěna hodnota hematokritu.

Netěhotné ženy byly v ranních hodinách nalačno zváženy, změřeny jejich tělesné výšky, kaliperací byla zjištěna síla kožních řas a proběhlo vyšetření bioimpedanční spektroskopí.

6.2.2.2 Antropometrická vyšetření

Tělesná hmotnost byla změřena pomocí elektronické bioimpedanční váhy s přesností 0,1 kg (InnerScan Body Composition Monitor, Tanita Corporation, Tokyo, Japan). Výška s přesností 0,5 cm byla změřena stadiometrem. Obě hodnoty byly získány dle ustáleného protokolu. Měření bylo provedeno ráno, ženy byly ve spodním prádle, bez obuvi, na boso. Výška byla měřena ve vzpřímeném postoji, paty a špičky nohou se dotýkaly. Paty, hýždě a lopatky se dotýkaly vertikální stěny a hlava byla držena tak, že ústí zevního zvukovodu a dolní okraj očníce byly v horizontální rovině. Vodorovný jezdec byl nastaven na nejvyšší bod na temeni hlavy a na škále byla odečtena tělesná výška. Výška a váha byla také použita k výpočtu body mass indexu jako podíl hmotnosti v kg k druhé mocnině výšky v metrech.

Dále byly proměřeny obvodové míry v centimetrech na devíti místech těla (obvod hlavy, hrudníku, pasu, boků, levé paže, pravého předloktí, pravého stehna, pravého středu stehna a pravého lýtku). Pro měření šířky kožních řas byl použit kaliper (Best K-501, Trystom, Czech Republic). Vlastní měření se provádělo na přesně definovaných 14 místech na těle.

Tloušťka kožní řasy byla měřena v milimetrech. Pro větší přesnost bylo měření provedeno vždy třikrát a byl vypočítán průměr. Kožní řasu jsme uchopili palcem a ukazovákem levé ruky ve vzdálenosti asi 1 cm od místa měření její tloušťky a tahem oddělili od svalové vrstvy ležící pod ní. Řasu je nutné pevně držet po celou dobu měření. Dotykové plošky rozevřeného kaliperu jsme přiložili ke kožní řase tak, aby se měřila kožní řasa stlačená kaliperem, a nikoliv prsty. Měření bylo provedeno, pokud není uvedeno jinak, na pravé straně těla (na tváři, na podbradku, subskapulární řasa, nad tricipsem, nad bicipsem, na předloktí, nad levým tricipsem, na hrudníku I – řasa probíhá rovnoběžně s přední řasou podpažní jamky, na hrudníku II – vodorovná kožní řasa v přední axilární čáře ve výši desátého žebra, supraspinální řasa, řasa na břicho, nad kolenem, ve středu stehna, na lýtku).

K odhadu množství tukové hmoty v kg byly použity rovnice (18–21) validované pro gravidní ženy v jednotlivých fázích těhotenství (236).

$$\text{Do 10. týdne těhotenství} \quad \frac{m}{100} \times \left(\frac{496,4}{D} - 451,6 \right) \quad (18)$$

$$\text{Do 20. týdne těhotenství} \quad \frac{m}{100} \times \left(\frac{505,2}{D} - 458 \right) \quad (19)$$

$$\text{Do 30. týdne těhotenství} \quad \frac{m}{100} \times \left(\frac{510,8}{D} - 467,5 \right) \quad (20)$$

$$\text{Do 40. týdne těhotenství} \quad \frac{m}{100} \times \left(\frac{522,5}{D} - 480,5 \right) \quad (21)$$

Vysvětlivky: m – aktuální hmotnost těla; D – denzita těla

Denzita těla byla vypočtena z naměřených kožních řas dle rovnice č. 22 (237).

$$D = 1,0994921 - (0,0009929 \times \check{R}^2) + (0,0000023 \times \check{R}^2) - (0,0001392 \times \text{věk}) \quad (22)$$

Vysvětlivky: \check{R} – součet šířky supraspinální řasy, řasy nad tricepsem a řasy ve středu stehna

6.2.2.3 Indirektní kalorimetrie

Energetický výdej a oxidace nutričních substrátů byly měřeny pomocí metody nepřímé kalorimetrie (Vmax Series, V6200 Autobox, SensorMedics Corporation, California, USA) vždy po minimálně 12hodinovém lačnění v ranních hodinách vleže po 30 minutách zklidnění. Princip nepřímé kalorimetrie spočívá v měření množství inspirovaného kyslíku za minutu a expirovaného oxidu uhličitého za minutu jakožto determinantů energetického výdeje. Dále byly od žen odebrány vzorky moči sbírané 24 hodin před vyšetřením a ve FNHK byla standardním kinetickým ultrafialovým testem (Roche / Hitachi 917 Analyzer, Roche Diagnostika, Indianapolis, IN, USA) stanovena koncentrace dusíku v moči, charakterizující metabolismus bílkovin. Pomocí softwaru jsou z naměřených parametrů za použití Weirovy rovnice následně propočteny hodnoty energetického výdeje a utilizace nutričních substrátů (234).

6.2.2.4 Bioimpedanční spektroskopie

Měření metodou bioimpedanční spektroskopie bylo provedeno přístrojem Body Composition monitor (Fresenius Medical Care, Německo). Detailní popis metody je uveden v kapitole č. 5.1 k hodnocení množství celkových tělesných tekutin (TBW (P)) byla také použita Lukaskiho rovnice č. 23 validovaná pro gravidní ženy (36):

$$TBW P (l) = 0,7 \times (h^2 / R_e) + (0,051 \times O) - (0,069 \times m) - (0,029 \times X_c) - (0,043 \times H) + 2,833 \quad (23)$$

Vysvětlivky: TBW (P) – celková tělesná tekutina u těhotných žen [l], h – výška [cm]; Re – rezistence [Ohm]; O – obvod pasu [cm]; m – hmotnost [kg]; Xc – reaktance [Ohm]; H – hematokrit

Od této hodnoty byla odečtena intracelulární tekutina, měřená přístrojem a v práci je hodnocena také extracelulární tekutina (ECW (P)) dle rovnice č. 24:

$$ECW (P) = TBW(P) - ICW \quad (24)$$

Vysvětlivky: ECW (P) – extracelulární tekutina u těhotných žen; TBW (P) - celková tělesná tekutina u těhotných žen; ICW – intracelulární tekutina dle přístroje body composition monitor

6.2.2.5 Statistická analýza

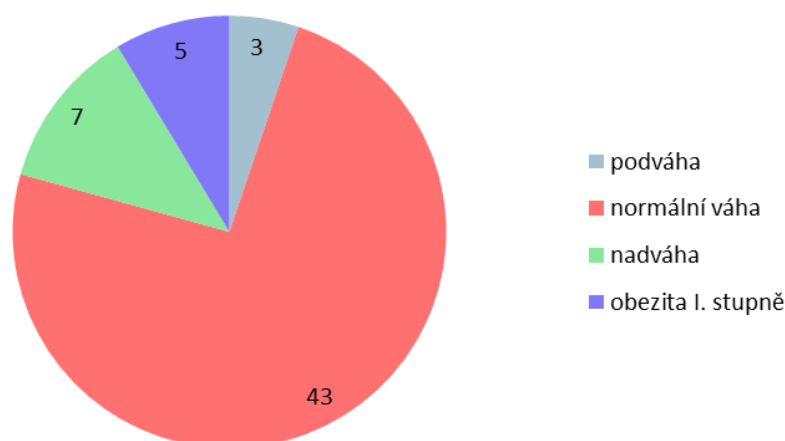
Získaná data byla vyhodnocena programem Graph-Pad Prism7 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) a MS Excel 2016 (Microsoft, Redmont, WA, USA). Parametry byly vyhodnoceny pomocí deskriptivní statistiky a vyjádřeny jako průměr \pm směrodatná odchylka nebo jako medián, maximum a minimum dle toho, zda bylo u daného parametru normální rozložení zjištěné pomocí D'Agostino and Pearson omnibus normality testu. Porovnání vyšetření zdravých těhotných žen v jednotlivých obdobích gravidity, rozdílnost mezi vaginálním porodem a císařským řezem, porovnání zdravých gravidit s těhotnými ženami po předčasném odtoku plodové vody a srovnání těhotných a zdravých negravidních žen bylo provedeno pomocí nepárového t-testu či Mann Whitney testu (dle normality rozložení). Podobně byl použit ANOVA one-way test k posouzení odlišností mezi vyšetřeními v průběhu gravidity. Souvislost jednotlivých parametrů byla posouzena pomocí korelační analýzy. Hodnoty byly považovány za statisticky významné na hladině významnosti $p < 0,05$. Výsledky studie II s gravidními ženami

6.2.3 Výsledky studie II s gravidními ženami

6.2.3.1 Základní charakteristika zdravých těhotných žen ve studii

Do studie bylo zařazeno 58 zdravých těhotných žen průměrného věku 29 ± 4 let. Dle hodnocení pre-gravidního BMI bylo 74 % z těchto žen v rozmezí 18,5–24,9, patřící do kategorie normální váhy. S BMI $< 18,5$ bylo 5 % žen a s nadváhou (BMI: 25–29,9) či obezitou I. stupně (s BMI v rozmezí 30 až 34,9) 21 % těhotných (viz obrázek č. 17).

Obrázek 17 Četnost gravidních žen dle hodnoty BMI před graviditou



Základní charakteristika vyšetřované skupiny v jednotlivých obdobích gravidity je uvedena v tab. č. 15. Celkem bylo provedeno 213 měření metodou bioimpedanční spektroskopie na těhotných ženách a 33 na zdravé kontrolní skupině netěhotných žen.

Důvodů rozdílných počtů vyšetření v jednotlivých obdobích gravidity je více. Některé ženy byly zařazeny do studie ve vyšším gestačním věku, některé z těhotných žen porodily dříve nebo se na vyšetření nedostavily. Nejméně vyšetření bylo provedeno v den porodu, protože některé rodičky nám nenahlásily jeho začátek. Takto počtem nehomogenní skupiny byly použity pro celkové hodnocení, protože nebyla prokázána statisticky významná odlišnost mezi výsledky žen v rámci každého období, které podstoupily všech pět vyšetření (27 žen), a skupinou zbylých žen v námi sledovaných parametrech. Výjimku tvořily parametry obvodů těla a šíře kožních řas, u kterých byla použita pouze data od těhotných, jež byly vyšetřeny na všech třech návštěvách.

Ve všech případech se jednalo o jednočetná těhotenství. Všechny ženy byly primipary. 6,8 % z celkového počtu prodělalo spontánní potrat v minulosti. 45 (76,3 %) žen rodilo vaginálně, u zbylých čtrnácti byl proveden císařský řez. Porod nastal v průměru v gestačním týdnu 40 ± 2 , přesněji činila průměrná délka gravidity 276 ± 13 dní. V 63,5 % byl narozen chlapec. Průměrná porodní hmotnost dítěte činila 3398 ± 523 g a průměrná délka novorozence byla $50,15 \pm 2,57$ cm. Tyto parametry novorozence statisticky významně nesouvisely s pregravidní výškou ($r = 0,061$; $p = 0,740$ / $r = 0,105$; $p = 0,604$) a váhou matky ($r = 0,086$; $p = 0,647$ / $r = 0,041$; $p = 0,841$). Na rozdíl od souvislosti váhy dítěte s délkou gravidity v den porodu. Čím delší byla celková doba těhotenství, tím byla i vyšší porodní hmotnost ($r = 0,648$; $p = 0,00006$), podobně pak také délka novorozence ($r = 0,669$; $p = 0,00014$).

Tabulka 15 Základní charakteristika zdravých těhotných žen v jednotlivých obdobích gravidity a kontrolní skupiny zdravých netěhotných žen

	I	II	III	IV	V	Zdravé netěhotné
Počet vyšetření BIS	41	58	40	34	40	33
Týden gravidity	23 ± 2	31 ± 1	37 ± 1	39 ± 2	–	–
Délka gravidity [dny]	164 ± 15	217 ± 10	262 ± 5	277 ± 14	–	–
Počet dní do porodu	113 ± 20	72 ± 13	19 ± 8	–	–	–
Věk	29 ± 4	29 ± 4	29 ± 4	29 ± 4	29 ± 4	26 ± 5
Výška [cm]	168 ± 6	168 ± 6	168 ± 6	168 ± 6	168 ± 6	168 ± 6
Aktuální váha [kg]	70,1 ± 8,3	74,5 ± 9,6	78,7 ± 9,8	78,9 ± 9,8	75,8 ± 9,7	64,7 ± 10,8
Váha před graviditou [kg]	64,1 ± 7,9	64,4 ± 9,4	65,3 ± 8,5	63,9 ± 8,1	65,5 ± 8,6	–
BMI	25 ± 3	27 ± 4	28 ± 4	28 ± 3	27 ± 4	22 ± 3

Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka. T-test neprokázal statisticky významnou rozdílnost mezi těhotnými a zdravou kontrolní skupinou v parametrech věk, výška, pregravidní váha.

Vysvětlivky: BIS – bioimpedanční spektroskopie; BMI – index tělesné hmotnosti

6.2.3.2 Změny tělesné hmotnosti v průběhu fyziologické gravidity

Váha žen před počátkem gravidity byla v mediánu 64 kg (minimum 48 a maximum 90 kg). Pregravidní váha ($r = 0,121$; $p = 0,496$) ani BMI ($r = 0,052$; $p = 0,772$) nesouvisely statisticky významně s celkovým nárůstem hmotnosti v období těhotenství. Průměrně ženy přibraly $14,98 \pm 4,59$ kg hmotnosti, což odpovídalo přibývání 0,383 kg váhy na týden těhotenství. Minimální celkový nárůst byl ovšem pouze 5,9 kg a maximální 30,9 kg tělesné hmotnosti. Velké rozdíly mezi jednotlivými ženami ukazuje také následující tabulka č. 16, ve které jsou popsány jednotlivé váhové přírůstky pro všechna sledovaná období gravidity a také jejich podíl na jeden gestační týden. Z těchto výsledků vyplývá zpočátku (zejména v prvním trimestru a v první polovině druhého trimestru) menší hmotnostní příbytek na týden gravidity (273 g/týden), oproti třetímu trimestru, kdy žena přibírá přibližně 500 g za týden. Rozdíl mezi váhou těsně před porodem a 24 hodin po porodu byl v mediánu 4,750 kg.

Tabulka 16 Váhové přírůstky v jednotlivých fázích těhotenství celkově a na týden gravidity

Období gravidity	Nárůst hmotnosti [kg]			Nárůst hmotnosti/týden gravidity [kg/týden]		
	Medián	Minimum	Maximum	Medián	Minimum	Maximum
0–I	6,000	0,1000	13,400	0,273	0,004	0,536
I–II	4,250	0,100	8,400	0,600	0,025	1,050
II–III	3,350	0,800	14,200	0,544	0,114	2,367
III–IV	1,350	-2,800	3,500	0,475	-2,800	1,167
IV–V	-4,750	-7,000	-0,200	-	-	-

Hodnoty jsou uvedeny jako medián, minimum, maximum. Vysvětlivky: 0 – pregravidní váha; I – vyšetření v průměru v 23. týdnu; II – vyšetření v průměru v 30. týdnu; III – vyšetření v průměru v 37. týdnu; IV – vyšetření v době porodu; V – vyšetření den po porodu

Výše popsané přírůstky váhy u konkrétních žen souvisí s nárůstem jejich celkové tělesné tekutiny ($r = 0,748$; $p = 2,61 \cdot 10^{-5}$), které jsme změřili bioimpedančním přístrojem BCM. Korelaci jsme prokázali v nárůstu extracelulární tekutiny ($r = 0,688$; $p = 1,45 \cdot 10^{-4}$) i v podílu intracelulární tělesné tekutiny ($r = 0,589$; $p = 0,002$). V tabulce č. 17 jsou výsledky korelační analýzy, která popisuje, jaká je souvislost mezi zvýšením tekutin a tělesné váhy v jednotlivých obdobích gravidity. Z těchto dat je patrné, že na vzrůstu hmotnosti se nejvíce podílí zvýšení tekutin mezi vyšetřením II a III, tudíž mezi 30. a 36. týdnem gravidity. Dále můžeme pozorovat, že nejprve je nárůst pouze v extracelulární tekutině, od 30. týdne těhotenství narůstá tekutina jak

v extracelulárním, tak v intracelulárním prostoru. V závěru, těsně před porodem, není už nárůst TBW statisticky významný, ale zvýšení intracelulární tekutiny se blíží k hodnotě $p = 0,05$, tudíž k statistické významnosti.

Tabulka 17 Výsledky korelační analýzy mezi nárůstem váhy a změnami v množství tělesných tekutin v průběhu gravidity

Období grav.	s TBW (P)		s TBW		s ECW		s ICW	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
I–II	0,435	0,010	0,275	0,115	0,577	$3,53 \cdot 10^{-4}$	0,035	0,843
II–III	0,732	$1,21 \cdot 10^{-7}$	0,719	$2,58 \cdot 10^{-7}$	0,802	$8,75 \cdot 10^{-10}$	0,441	0,005
III–IV	0,246	0,248	0,386	0,0625	0,325	0,122	0,394	0,057

Vysvětlivky: grav. – gravidita; TBW – celková tělesná tekutina; TBW (P) – celková tělesná tekutina dle Lukaskiho rovnice; ECW – extracelulární tekutina; ICW – intracelulární tekutina; *r* – Pearsonův korelační koeficient; *p* – úroveň hladiny statistické významnosti testu rozdílnosti

Nejen množství tělesných tekutin, ale také nárůst tukové hmoty, který jsme měřili metodou kaliperace validovanou pro gravidní ženy, přispíval ke zvýšení hmotnosti. S vývojem těhotenství se FM zvyšovala ($r = 0,267$; $p = 0,001$). Navíc rozdíl váhy mezi druhým a prvním vyšetřením koreloval statisticky významně s rozdílem tukové hmoty ($r = 0,728$, $p = 1,05 \cdot 10^{-7}$), podobně pak rozdíl váhy mezi naším třetím a druhým vyšetřením také souvisel se změnou hmotnosti tuku ($r = 0,490$; $p = 0,001$).

6.2.3.3 Změny tělesných tekutin a dalších BIS parametrů v průběhu gravidity

Jedním z hlavních cílů této studie bylo popsat změny v množství a distribuci tělesných tekutin u zdravých těhotných žen v průběhu gravidity, v čase porodu a 24 hodin po něm. Následující tabulka č. 18 ukazuje získaná data z vyšetření přístrojem Body Composition Monitor (Fresenius Medical Care), jehož software pro výpočet celkového objemu tekutin a jeho distribuce do extracelulárního a intracelulárního prostoru byl validován izotopovou zředovací metodou.

Tabulka 18 Vývoj množství a distribuce tělesných tekutin během fyziologické gravidity a 24 hodin po porodu

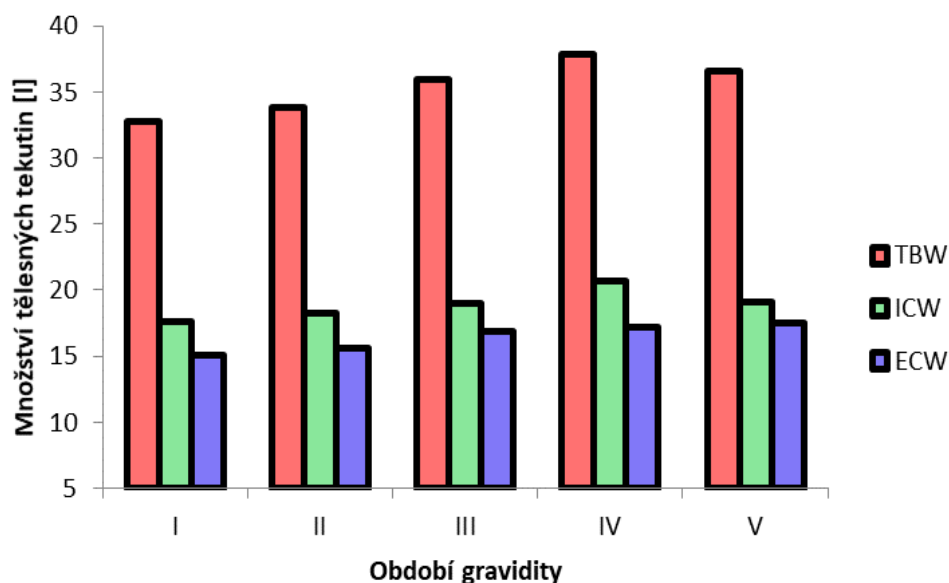
Tekutiny [l]	I	II	III	IV	V
TBW⁺⁺⁺⁺	32,7 ± 2,9	33,9 ± 3,3	35,9 ± 3,7**	37,9 ± 5,8	36,5 ± 4,2
ECW⁺⁺⁺⁺	15,1 ± 1,4	15,6 ± 1,7	16,9 ± 2,1**	17,2 ± 2,6	17,5 ± 2,7
ICW⁺⁺⁺⁺	17,6 ± 1,7	18,2 ± 1,8	19,0 ± 1,8*	20,7 ± 3,5*	19,1 ± 2,0*

++++ $p < 0,0001$ rozdílnost mezi všemi vyšetřeními (Anova test); * $p < 0,05$ rozdílnost od předchozího vyšetření (t-test); ** $p < 0,01$ rozdílnost od předchozího vyšetření (t-test)

Vysvětlivky: TBW – celková tělesná tekutina; ECW – extracelulární tekutina; ICW – intracelulární tekutina; I – vyšetření v průměru v 23. týdnu; II – vyšetření v průměru v 30. týdnu; III – vyšetření v průměru v 37. týdnu; IV – vyšetření v době porodu; V – vyšetření den po porodu

V průběhu celé gravidity dochází k retenci tělesných tekutin, kdy je patrné zvýšení jak extracelulární, tak i intracelulární tekutiny. K největšímu a také statisticky nejvýznamnějšímu nárůstu došlo ve třetím trimestru těhotenství. 24 hodin po porodu celková tekutina poklesla přibližně o jeden litr, a to zejména intracelulární tekutiny. Jednotlivé změny jsou graficky znázorněny na obrázku č. 18.

Obrázek 18 Tělesné tekutiny v průběhu fyziologické gravidity



Vysvětlivky: TBW – celková tělesná tekutina; ECW – extracelulární tekutina; ICW – intracelulární tekutina; I – vyšetření v průměru v 23. týdnu; II – vyšetření v průměru v 30. týdnu; III – vyšetření v průměru v 37. týdnu; IV – vyšetření v době porodu; V – vyšetření den po porodu

Použijeme-li Lukaskiho rovnici pro gravidní ženy, získáme množství TBW (P) statisticky významně nižší než při odhadu TBW samotným softwarem přístroje BCM, a to ve všech sledovaných obdobích kromě dnu po porodu, kde se hodnoty již statisticky významně neliší. Podobně pak vyšla rozdílnost pro hodnotu ECW (P), jako je uvedeno v tabulce č. 19. Celkový nárůst tekutiny je ale u obojí kalkulace podobný, přibližně 5 litrů tekutin za období studie (software BCM: $5,4 \pm 5,1$; rovnice pro gravidní ženy: $4,5 \pm 5,2$; $p = 0,377$). Konkrétní hodnoty vypočtené Lukaskiho rovnicí pro gravidní ženy jsou uvedeny v tabulce č. 20. Opět je nejvyšší nárůst mezi vyšetřeními II a III, toto navýšení v TBW bylo přístrojem BCM podhodnoceno (2,1 l přístrojem vs. 3,2 l výpočtem).

Tabulka 19 Rozdílnost mezi parametry tekutin dané softwarem přístroje BCM a vypočtené rovnicí pro gravidní ženy

	I	II	III	IV	V
TBW	< 0,0001****	< 0,0001****	0,0001***	0,0002***	0,5950
ECW	< 0,0001****	< 0,0001****	0,0001***	0,0002***	0,6973

Uvedeno hodnotou p statistické významnosti párového t-testu.

Vysvětlivky: TBW – celková tělesná tekutina; ECW – extracelulární tekutina; I – vyšetření v průměru v 23. týdnu; II – vyšetření v průměru v 30. týdnu; III – vyšetření v průměru v 37. týdnu; IV – vyšetření v době porodu; V – vyšetření den po porodu

Tabulka 20 Změna v množství celkové tělesné tekutiny v průběhu gravidity, vypočítáno Lukaskiho rovnicí validovanou pro gravidní ženy

Tekutiny [l]	I	II	III	IV	V
TBW (P)****	$30,5 \pm 2,8$	$31,2 \pm 3,6$	$34,3 \pm 5,1$ ***	$35,3 \pm 6,6$	$36,9 \pm 7,1$
ECW (P)****	$12,9 \pm 2,2$	$12,9 \pm 2,6$	$15,3 \pm 4,0$ ***	$14,6 \pm 4,7$	$17,9 \pm 6,4$ *

Vysvětlivky: TBW (P) – celková tělesná tekutina dle Lukaskiho rovnice; ECW (P) – extracelulární tekutina dle Lukaskiho rovnice; I – vyšetření v průměru v 23. týdnu; II – vyšetření v průměru v 30. týdnu; III – vyšetření v průměru v 37. týdnu; IV – vyšetření v době porodu; V – vyšetření den po porodu; **** $p < 0,0001$ rozdílnost mezi všemi vyšetřeními (Anova test); *** $p < 0,001$ rozdílnost od předchozího vyšetření (t-test); * $p < 0,05$ rozdílnost od předchozího vyšetření (t-test)

Pro další vyhodnocení jsme rozdělili těhotné ženy do dvou podskupin, a to na vaginálně rodící ženy a na ženy, u kterých byl proveden císařský řez. V průběhu těhotenství nebyla nalezena žádná statisticky významná odlišnost v parametrech TBW, TBW (P), ECW, ECW (P) ani ICW. V tabulkách č. 21 a 22 jsou uvedeny objemy tělesných tekutin a hodnota P t-testu pro vyšetření v době porodu a 24 hodin po něm. U žen, které rodily císařským řezem, je pozorována větší variabilita v objemech tělesných

tekutin a množství ECW po porodu stanovené Lukaskiho rovnicí pro těhotné ženy se liší u obou pozorovaných skupin žen.

Tabulka 21 Porovnání množství tělesných tekutin ve vyšetřovacím období IV u žen, které rodily vaginálně a císařským řezem

Tekutiny [l]	Vaginální porod		Císařský řez		T-test
	Průměr	SD	Průměr	SD	P
TBW	38,2	5,4	37,0	7,4	0,6578
TBW (P)	35,3	5,6	35,3	9,5	0,9898
ECW	17,2	2,3	17,0	3,7	0,8691
ECW (P)	14,3	4,3	15,3	6,2	0,6355
ICW	20,9	3,5	20,0	3,8	0,5485

Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka. K porovnání mezi vaginálním porodem a císařským řezem byl použit nepárový t-test.

Vysvětlivky: TBW – celková tělesná tekutina; TBW (P) – celková tělesná tekutina dle Lukaskiho rovnice; ECW – extracelulární tekutina; ECW (P) – extracelulární tekutina dle Lukaskiho rovnice; ICW – intracelulární tekutina

Tabulka 22 Porovnání množství tělesných tekutin ve vyšetřovacím období V u žen, které rodily vaginálně a císařským řezem

Tekutiny [l]	Vaginální porod		Císařský řez		T-test
	Průměr	SD	Průměr	SD	P
TBW	36,5	3,9	36,6	5,5	0,9711
TBW (P)	36,1	5,0	40,1	12,5	0,1576
ECW	17,2	2,1	18,4	4,3	0,2585
ECW (P)	16,8	3,5	21,9	11,7	0,0365
ICW	19,3	2,0	18,2	1,9	0,1470

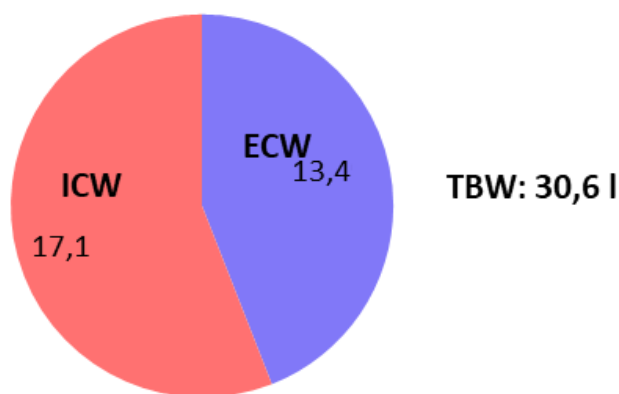
Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka. K porovnání mezi vaginálním porodem a císařským řezem byl použit nepárový t-test.

Vysvětlivky: TBW – celková tělesná tekutina; TBW (P) – celková tělesná tekutina dle Lukaskiho rovnice; ECW – extracelulární tekutina; ECW (P) – extracelulární tekutina dle Lukaskiho rovnice; ICW – intracelulární tekutina

Podle námi provedené literární rešerše je toto první studie, která vyšetřuje BIS u žen 24 hodin po porodu. Měření přístrojem BCM ukazuje, že již v takto v krátké době dochází ke snížení tekutin oproti hodnotě v době porodu. Přičemž pokles je zejména v intracelulární tekutině a rozdílnost je statisticky významná ($p = 0,018$). Pokud použijeme rovnici pro gravidní ženy, která testovala i ženy po porodu, je zde patrný naopak nárůst tělesných tekutin po porodu, který je v případě císařského řezu větší než u porodů vaginálních.

Jelikož nemáme vyšetření před koncepcí, k odhadu celkového nárůstu tělesných tekutin za období těhotenství jsme použili výsledky z vyšetření mladých zdravých žen, které gravidní nebyly. Jejich základní charakteristika je uvedena v tabulce č. 15. Tato kontrolní skupina měla v průměru množství TBW $30,6 \pm 3,7$ l. Tato tekutina byla distribuována do extracelulárního ($13,5 \pm 1,8$ l) a intracelulárního prostředí ($17,1 \pm 2,0$ l), jak znázorňuje obrázek č. 19.

Obrázek 19 Množství a distribuce tělesných tekutin zdravých netěhotných žen



Vysvětlivky: TBW – celková tělesná tekutina; ECW – extracelulární tekutina;
ICW – intracelulární tekutina

Ukázalo se, že v počátku těhotenství dochází ke zvýšení pouze extracelulární tekutiny, a to již v období do našeho prvního vyšetření v druhém trimestru. Později od 30. týdne gravidity můžeme pozorovat nárůst v obou prostorech, v extracelulárním prostředí i v intracelulárním prostředí (tabulka č. 23). Zajímavé je, že použijeme-li k odhadu množství celkové tělesné tekutiny (TBW (P)) vzorec pro gravidní ženy a obdobně rovnici pro výpočet ECW (P), statisticky významný rozdíl od zdravých netěhotných žen je až na našem třetím vyšetření okolo 36. týdne těhotenství.

Tabulka 23 Porovnání tělesných tekutin těhotných a netěhotných žen

	I	II	III	Kontrola
TBW	31,8 ± 2,7*	33,5 ± 3,2****	35,2 ± 3,6****	30,6 ± 3,7
TBW (P)	30,5 ± 2,8	31,2 ± 3,6	34,3 ± 5,1***	30,6 ± 3,7
ECW	14,7 ± 1,4****	15,4 ± 1,6****	16,6 ± 2,2****	13,5 ± 1,8
ECW (P)	12,9 ± 2,2	12,9 ± 2,6	15,3 ± 4,0*	13,5 ± 1,8
ICW	16,9 ± 1,6	17,8 ± 1,6**	18,7 ± 1,7****	17,1 ± 2,0

Vysvětlivky: TBW – celková tělesná tekutina; TBW (P) – celková tělesná tekutina dle Lukaskiho rovnice; ECW – extracelulární tekutina; ECW (P) – extracelulární tekutina dle Lukaskiho rovnice; ICW – intracelulární tekutina; I – vyšetření v průměru v 23. týdnu; II – vyšetření v průměru v 30. týdnu; III – vyšetření v průměru v 37. týdnu; * $p < 0,05$ rozdílnost těhotných od kontrolní skupiny netěhotných žen (t-test); ** $p < 0,01$ rozdílnost těhotných od kontrolní skupiny netěhotných žen (t-test); *** $p < 0,001$ rozdílnost těhotných od kontrolní skupiny netěhotných žen (t-test); **** $p < 0,0001$ rozdílnost těhotných od kontrolní skupiny netěhotných žen (t-test)

S vývojem těhotenství souvisí nejen změny v množství tělesných tekutin, ale i dalších parametrů měřených metodou bioimpedanční spektroskopie. S postupně se zvyšujícím objemem tělesných tekutin dochází během gravidity k poklesu hodnot rezistence a reaktance. Tabulka č. 24 znázorňuje výsledky korelační analýzy, která studuje vztah mezi množstvím tělesných tekutin a fází gravidity. Podstatně vyšší hodnotu významnosti vykazuje indexová hodnota vyjádřená poměrem těchto tekutin s výškou těhotné ženy na druhou. Podobně pak tabulka č. 25 zaznamenává hodnoty korelační analýzy rezistence určující množství extracelulární tekutiny (Re), rezistence celkové tělesné tekutiny (Rtbw) a reaktance při frekvenci 50 kHz (Xc50) ve spojitosti s délkou gravidity. Zpřesnění přináší vztahování těchto parametrů k tělesné hmotnosti a obvodu pasu.

Tabulka 24 Výsledky korelační analýzy tekutin s gestačním stářím matky a počtem zbývajících dnů do porodu

Parametr BIS	Počet dní od vyšetření do porodu		Délka gravidity v den vyšetření	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
TBW [l]	-0,302	0,0001	0,381	6,68*10 ⁻⁷
TBW/výška ² [l/m ²]	-0,353	4,68*10 ⁻⁶	0,433	1,04*10 ⁻⁸
TBW P [l]	-0,266	0,0007	0,349	6,11*10 ⁻⁶
TBW P/výška ² [l/m ²]	-0,299	0,0001	0,382	6,22*10 ⁻⁷
ECW [l]	-0,272	0,0005	0,354	4,32*10 ⁻⁶
ECW (P) [l]	-0,161	0,064	0,286	9,04*10 ⁻⁴
ECW P/výška ² [l/m ²]	-0,193	0,027	0,318	1,98*10 ⁻⁴
ECW/výška ² [l/m ²]	-0,318	4,24*10 ⁻⁵	0,402	1,39*10 ⁻⁷
ICW [l]	-0,295	0,0002	0,360	3,00*10 ⁻⁶
ICW/výška ² [l/m ²]	-0,334	2,46*10 ⁻⁵	0,402	2,53*10 ⁻⁷

Vysvětlivky: TBW – celková tělesná tekutina; TBW (P) – celková tělesná tekutina dle Lukaskiho rovnice; ECW – extracelulární tekutina; ECW (P) – extracelulární tekutina dle Lukaskiho rovnice; ICW – intracelulární tekutina; *r* – Pearsonův korelační koeficient, *p* – úroveň hladiny statistické významnosti testu rozdílnosti

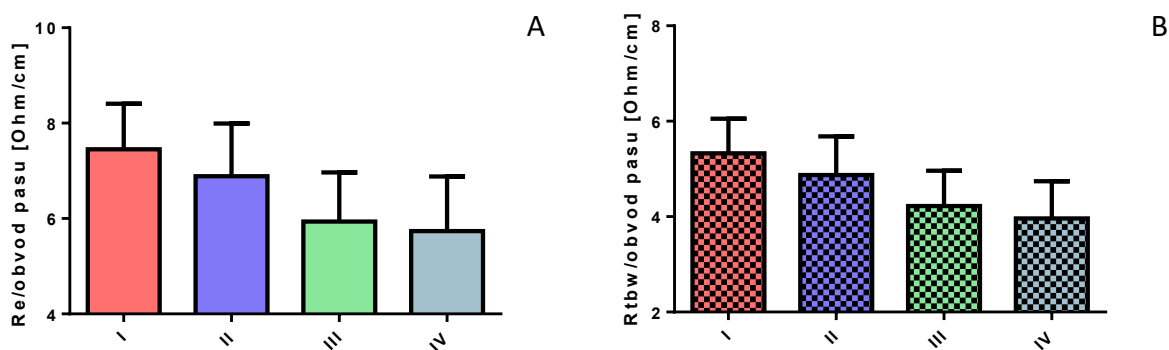
Tabulka 25 Výsledky korelační analýzy BIS parametrů s gestačním stářím matky a počtem zbývajících dnů do porodu

Parametr BIS	Počet dní od vyšetření do porodu		Délka gravidity v den vyšetření	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Re [Ohm]	0,281	0,0003	-0,372	1,31*10 ⁻⁶
Re/hmotnost [Ohm/kg]	0,301	0,0001	-0,407	9,28*10 ⁻⁸
Re/obvod pasu [Ohm/cm]	0,385	4,85*10 ⁻⁷	-0,524	1,18*10 ⁻¹²
R _{tbw} [Ohm]	0,318	4,18*10 ⁻⁵	-0,405	1,04*10 ⁻⁷
R _{tbw} /hmotnost [Ohm/kg]	0,323	3,13*10 ⁻⁵	-0,427	1,80*10 ⁻⁸
R _{tbw} /obvod pasu [Ohm/cm]	0,407	9,41*10 ⁻⁸	-0,541	1,44*10 ⁻¹³
X _{C50} [Ohm]	0,175	0,026	-0,250	0,001
X _{C50} /hmotnost [Ohm/kg]	0,241	0,002	-0,340	1,12*10 ⁻⁵
X _{C50} /obvod pasu [Ohm/cm]	0,313	5,57*10 ⁻⁵	-0,440	5,64*10 ⁻⁹

Vysvětlivky: Re – rezistence extracelulární tekutiny; R_{tbw} – rezistence celkového množství tekutiny; X_{C50} – reaktance při frekvenci 50 kHz; *r* – Pearsonův korelační koeficient, *p* – úroveň hladiny statistické významnosti testu rozdílnosti

Nejvýznamněji z měřených hodnot přístrojem koreluje s délkou gravidity parametry rezistence, která měří množství extracelulární (Re) a celkové tekutiny (R_{tbw}), vyjádřené indexově v poměru k obvodu pasu (viz obrázek č. 20 A, B).

Obrázek 20 A Rezistence extracelulární tekutiny v poměru k obvodu pasu v jednotlivých fázích gravidity; B Rezistence celkové tekutiny v poměru k obvodu pasu v jednotlivých fázích gravidity

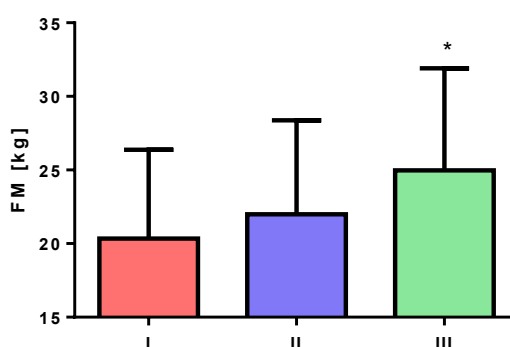


Vysvětlivky: Re – rezistence extracelulární tekutiny; R_{tbw} – rezistence celkové tekutiny; I – vyšetření v průměru v 23. týdnu; II – vyšetření v průměru v 30. týdnu; III – vyšetření v průměru v 37. týdnu; IV – vyšetření v době porodu

6.2.3.4 Změny v tukové hmotě u fyziologických gravidit

Podobně jako popisují jiné studie, docházelo během těhotenství k nárůstu tukové hmoty. Průměrně bylo metodou kaliperace změřeno na prvním vyšetření $20,34 \pm 6,03$ kg tučné hmoty. Tato hodnota vzrostla na druhém vyšetření na $21,98 \pm 6,38$ kg. Nejvyšší nárůst tukové hmoty byl pozorován mezi druhým a třetím vyšetřením, na kterém byla průměrná hodnota FM $24,97 \pm 6,93$ kg (viz obrázek č. 21).

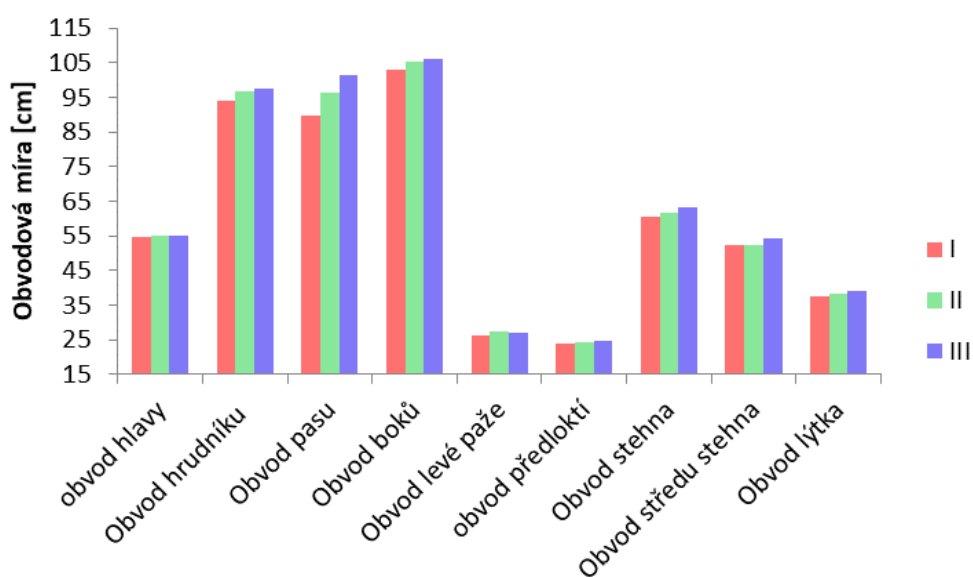
Obrázek 21 Množství tukové hmoty v jednotlivých vyšetřeních – měřeno metodou kaliperace



Vysvětlivky: FM – tuková hmota; I – vyšetření v průměru v 23. týdnu; II – vyšetření v průměru v 30. týdnu; III – vyšetření v průměru v 37. týdnu; * $p < 0,05$ rozdílnost mezi vyšetřením II a III (t-test)

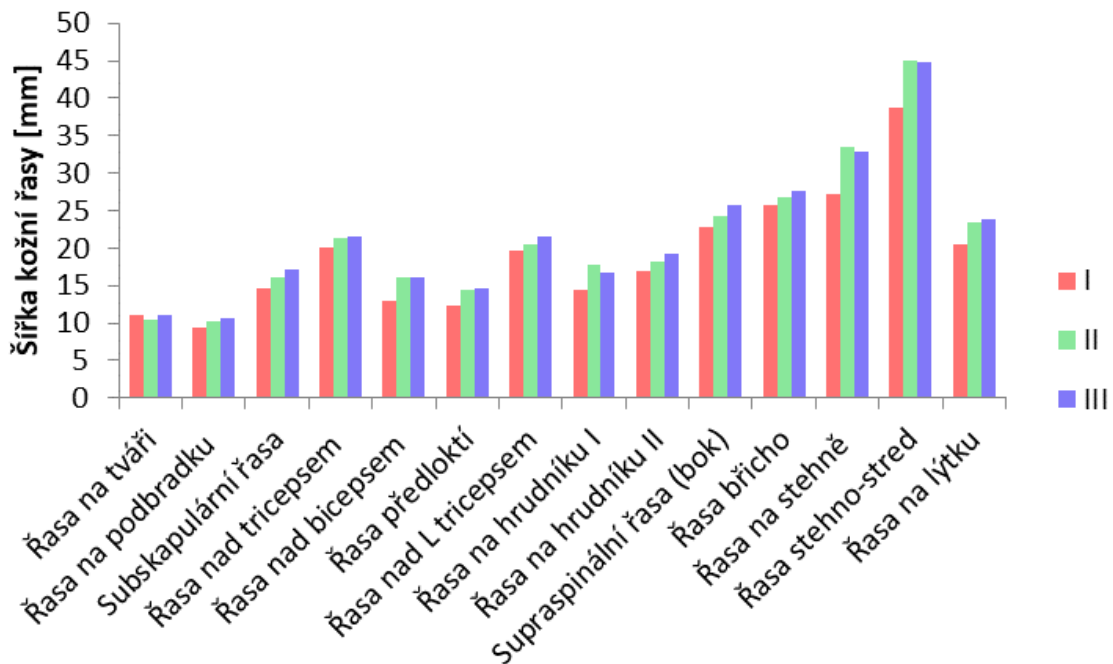
Měření obvodových mír ukázalo největší nárůst v oblasti pasu, dále pak na bocích a stehnech, šířka kožních řas narostla nejvíce na dolních končetinách. Graficky jsou nárůsty v jednotlivých obdobích znázorněny na obrázcích č. 22 a 23.

Obrázek 22 Vývoj obvodových měř v průběhu gravidity



Vysvětlivky: I – vyšetření v průměru v 23. týdnu; II – vyšetření v průměru v 30. týdnu; III – vyšetření v průměru v 37. týdnu

Obrázek 23 Vývoj šířky kožních řas v průběhu gravidity



Vysvětlivky: I – vyšetření v průměru v 23. týdnu; II – vyšetření v průměru v 30. týdnu;
III – vyšetření v průměru v 37. týdnu

6.2.3.5 Energetický výdej těhotných žen ve vztahu k výše hodnoceným parametrům

Výše hodnocené parametry zdravých těhotných žen také souvisely s energetickým výdejem měřeným indirektní kalorimetrií v průběhu těhotenství. Se zvyšujícím se množstvím celkové tělesné tekutiny vzrostl lineárně také klidový energetický výdej [kcal/den] ($r = 0,683$; $p = 2,67 \cdot 10^{-19}$). Souvislost s REE byla prokázána pro množství ECW ($r = 0,700$; $p = 1,35 \cdot 10^{-20}$) i ICW ($r = 0,578$; $p = 4,74 \cdot 10^{-13}$). Korelace byla statisticky významnější pro hodnoty tekutin vypočítané z přístroje než při využití rovnic pro těhotné ženy. Dle Lukaskiho výpočtu stanovení TBW P byla korelační analýza ve vztahu s REE s těmito hodnotami korelačních koeficientů a hodnot statistické významnosti: $r = 0,609$; $p = 1,15 \cdot 10^{-14}$, pro ECW P $r = 0,461$; $p = 3,00 \cdot 10^{-8}$. Mezi nejužší korelace klidového energetického výdeje patřila kromě ECW a TBW také aktuální hmotnost těhotné ženy ($r = 0,683$; $p = 2,74 \cdot 10^{-20}$). Ve studii byla prokázána rovněž těsná spojitost mezi REE a množstvím tukové tkáně ($r = 0,595$; $p = 1,43 \cdot 10^{-14}$), která byla spočítána na základě měření šířky kožních řas, které také statisticky významně souvisely s metabolizmem. Výše zmíněné parametry a také šířky obvodů definovaných částí těla jsou vypsány v tabulkách č. 26, 27, kde jsme pozorovali nejužší souvislost s REE u obvodu pasu, který se mění během těhotenství nejvíce.

Tabulka 26 Korelační analýza klidového energetického výdeje s obvody těla zdravých těhotných žen

	Klidový energetický výdej	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Obvod hlavy	0,243	0,004
Obvod hrudníku	0,471	5,573*10 ⁻⁹
Obvod pasu	0,695	3,246*10 ⁻²¹
Obvod boků	0,504	2,825*10 ⁻¹⁰
Obvod levé paže	0,511	1,472*10 ⁻¹⁰
Obvod předloktí	0,629	1,512*10 ⁻¹⁶
Obvod stehna	0,537	1,132*10 ⁻¹¹
Obvod středu stehna	0,534	1,556*10 ⁻¹¹
Obvod lýtka	0,613	1,354*10 ⁻¹⁵

Tabulka 27 Korelační analýza klidového energetického výdeje s šířkou kožních řas zdravých těhotných žen

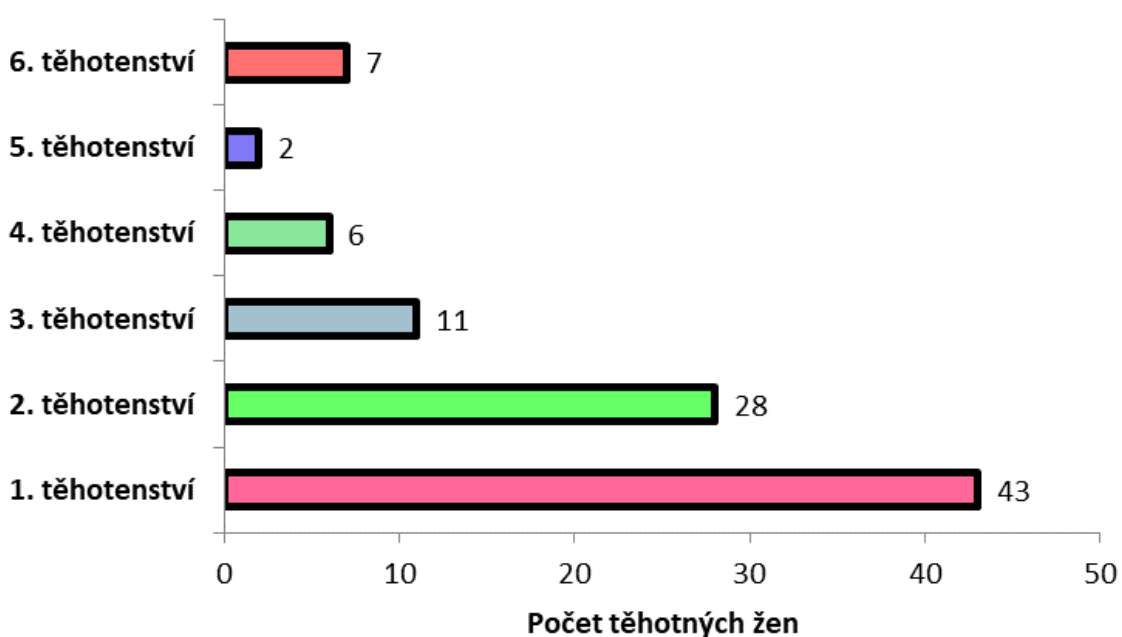
	Klidový energetický výdej	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Řasa na tváři	0,093	0,277
Řasa na podbradku	0,309	2,281*10 ⁻⁴
Subskapulární řasa	0,424	2,117*10 ⁻⁷
Řasa nad tricepsem	0,400	1,138*10 ⁻⁶
Řasa nad bicepsem	0,430	1,431*10 ⁻⁷
Řasa předloktí	0,438	7,925*10 ⁻⁸
Řasa nad L tricepsem	0,408	6,911*10 ⁻⁷
Řasa na hrudníku I	0,322	1,152*10 ⁻⁴
Řasa na hrudníku II	0,344	3,670*10 ⁻⁵
Supraspinální řasa	0,351	2,434*10 ⁻⁵
Řasa břicho	0,330	7,670*10 ⁻⁵
Řasa na stehně	0,443	5,296*10 ⁻⁸
Řasa stehno-střed	0,503	3,248*10 ⁻¹⁰
Řasa na lýtku	0,397	1,387*10 ⁻⁶

6.2.3.6 Předčasný odtok plodové vody

6.2.3.6.1 Základní charakteristika

Do této studie bylo zařazeno celkem 97 těhotných žen s diagnózou předčasného odtoku plodové vody. Jejich základní charakteristika po rozdělení do jednotlivých období gravidity je uvedena v tabulce č. 28. Průměrný věk zkoumaných žen (30 ± 1) nebyl signifikantně odlišný od věku zdravých těhotných žen zařazených do kontrolní skupiny (29 ± 1). Velký rozdíl můžeme pozorovat v tom, že zdravé kontrolní ženy byly primipary, což ve skupině gravidních po odtoku plodové vody bylo pouze u 44 %. Ostatní byly sekundipary až multipary, jak je znázorněno na obrázku č. 24.

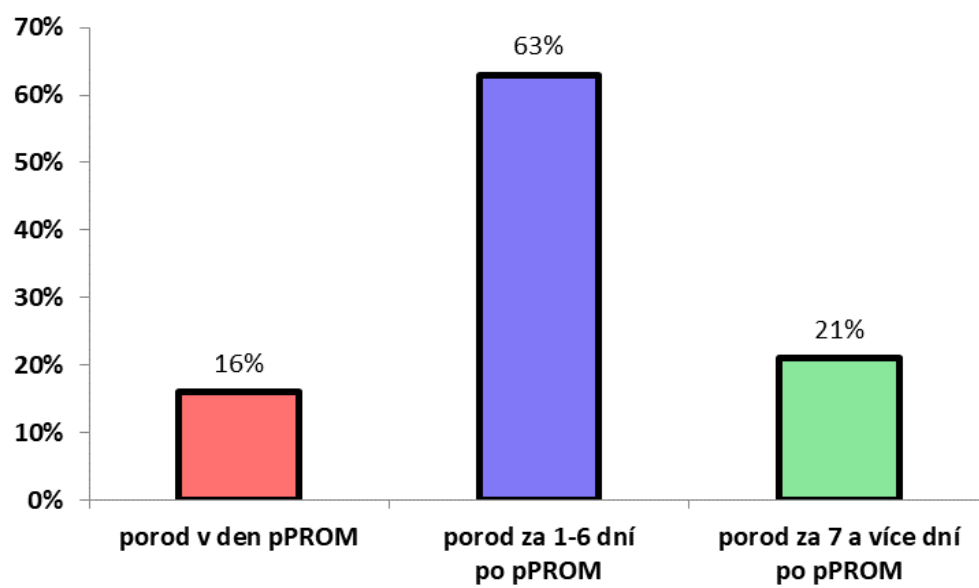
Obrázek 24 Četnost žen s pPROM dle parity gravidity



K předčasnému odtoku plodové vody došlo v rozmezí od 22. týdne těhotenství až po hraniční 37. týden, který je stanoven kurčení diagnózy předtermínového předčasného odtoku plodové vody. Celkem 32 gravidních žen prodělalo pPROM v druhém trimestru, zbylých 65 v trimetru třetím.

Důležitým tématem dnešní doby je termín porodu po předčasném odtoku plodové vody. Z našich dat vyplývá, že v průměru tyto ženy rodily za $4,37 \pm 5,27$ dní, nejdříve však v den odtoku a nejdelší období od diagnózy pro porod byl 26 dní. Na obrázku č. 25 je graficky znázorněna četnost, kdy ženy rodily.

Obrázek 25 Procentuální zastoupení žen rozdělených dle latentního období



Vysvětlivky: pPROM – předtermínový předčasný odtok plodové vody

Tabulka 28 Základní charakteristika, množství a distribuce tělesných tekutin u žen po předčasném odtoku plodové vody v 1. den hospitalizace a u zdravých těhotných žen v daném gestačním stádiu

	I		II		III	
	Zdravé	pPROM	Zdravé	pPROM	Zdravé	pPROM
Počet	41	26	58	60	40	11
Věk [roky]	29 ± 4	28 ± 7	29 ± 4	32 ± 5***	29 ± 4	28 ± 4
Váha [kg]	70,1 ± 8,3	74,7 ± 11,9	74,5 ± 9,6	78,7 ± 17,8	78,7 ± 9,8	76,2 ± 11,2
Výška [cm]	168 ± 6	166 ± 8	167 ± 7	167 ± 6	167 ± 7	166 ± 7
Gestační stáří [týden těhotenství]	23 ± 2	25 ± 1****	31 ± 1	33 ± 2****	37 ± 1	36 ± 1***
TBW [l]	32,7 ± 2,9	32,1 ± 3,0	33,9 ± 3,3	35,1 ± 5,5	35,9 ± 3,7	35,4 ± 3,1
TBW (P) [l]	30,5 ± 2,8	28,8 ± 2,8*	31,2 ± 3,6	32,2 ± 6,7	34,3 ± 5,1	32,2 ± 2,7
ECW [l]	15,1 ± 1,4	14,7 ± 1,7	15,6 ± 1,7	16,3 ± 3,0	16,9 ± 2,1	16,2 ± 1,6
ECW (P) [l]	12,9 ± 2,2	11,3 ± 2,0 **	12,9 ± 2,6	13,3 ± 4,7	15,3 ± 4,0	13,4 ± 2,9
ICW [l]	17,6 ± 1,7	17,3 ± 1,6	18,2 ± 1,8	18,8 ± 2,8	19,0 ± 1,8	19,3 ± 2,0

Vysvětlivky: pPROM – předtermínový předčasný odtok plodové vody; TBW – celková tělesná tekutina; TBW (P) – celková tělesná tekutina dle Lukaskiho rovnice; ECW – extracelulární tekutina; ECW (P) – extracelulární tekutina dle Lukaskiho rovnice; CW – intracelulární tekutina; * $p < 0,05$ rozdílnost zdravých těhotných od těhotných žen po pPROM (t-test); ** $p < 0,01$ rozdílnost zdravých těhotných od těhotných žen po pPROM (t-test); *** $p < 0,001$ rozdílnost zdravých těhotných od těhotných žen po pPROM (t-test); **** $p < 0,0001$ rozdílnost zdravých těhotných od těhotných žen po pPROM (t-test)

Z analýzy dat dále vyplynulo, že ženy, které prodělaly pPROM dříve – v druhém trimestru, rodily v průměru za delší dobu než ženy, u kterých se objevil pPROM v třetím trimestru (viz tabulka č. 29).

Tabulka 29 Časový interval mezi odtokem plodové vody a porodem u pacientek s diagnózou pPROM

	I	II	III
Gestační stáří [týden těhotenství]	25,12 ± 1,40	32,68 ± 2,26	36,00 ± 0,63
Počet dní od diagnózy do porodu	10,14 ± 7,39	2,90 ± 2,88	1,36 ± 1,21

Vysvětlivky: pPROM – předtermínový předčasný odtok plodové vody; I – vyšetření v průměru v 25. týdnu; II – vyšetření v průměru v 33. týdnu; III – vyšetření v průměru v 36. týdnu

6.2.3.6.2 BIS parametry u gravidních po pPROM

Množství a distribuce tělesných tekutin u zdravých těhotných žen a u pacientek s pPROM jsou uvedeny v tabulce č. 28. Podobně jako u fyziologických gravidit dochází k nárůstu tělesných tekutin v průběhu těhotenství s diagnózou pPROM. Pro srovnání fyziologických gravidit a těhotenství s pPROM brání různé průměrné gestační stáří v jednotlivých vyšetřovacích obdobích, výsledky porovnání těchto skupin nepárovým t-testem jsou uvedeny v tabulce. Pokud jsme množství tekutin vydělili gestačním týdnem pro lepší porovnání dat, statisticky významné rozdíly byly v období 1 pro hodnotu ECW (P) ($p = 0,0394$), v období 2 se skupiny lišily v parametrech TBW (P) ($p < 0,0001$) a ECW (P) ($p < 0,0001$) a v období 3 opět pro tyto hodnoty TBW (P) ($p = 0,004$) a ECW (P) ($p = 0,0126$). U zbylých tekutinových parametrů vztažených na délku gravidity nebyl statisticky významný rozdíl.

Zaměřili jsme se na vyhodnocení dat, která měří přímo bioimpedanční přístroj a jejich hodnota tak není ovlivněna softwarem zařízení. V tabulce č. 30 jsou vypsány průměrné hodnoty rezistence při nízkých frekvencích, která se používá k odhadu množství extracelulární tekutiny (Re). S nárůstem tělesných tekutin v období těhotenství dochází k poklesu hodnoty rezistence. Je zajímavé, že ať jsou ženy zdravé, nebo jsou po předčasném odtoku plodové vody, mají velmi podobné hodnoty této extracelulární rezistence. Jinými slovy t-test neprokázal statisticky významnou rozdílnost, a to ani v den porodu. Pokud rodí ženy po pPROM nebo zdravé gravidní ženy, mají v čase porodu velmi podobné hodnoty rezistence přibližně 575 Ohm.

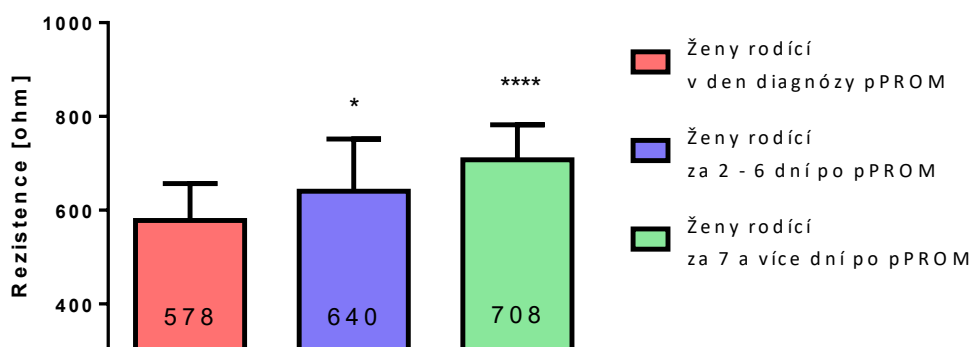
Tabulka 30 Hodnoty rezistence extracelulární tekutiny těhotných žen po předčasném odtoku plodové vody a u zdravých těhotných žen

Období	Re [Ohm]				
	pPROM		Zdravé těhotné		<i>p</i>
I	700,1 ± 14,7	n = 26	673,8 ± 9,5	n = 41	0,13
II	636,5 ± 15,8	n = 58	658,1 ± 10,0	n = 58	0,25
III	610,1 ± 18,3	n = 12	599,3 ± 12,8	n = 40	0,67
IV	578,4 ± 20,2	n = 20	574,1 ± 27,4	n = 34	0,92

Vysvětlivky: pPROM – předtermínový předčasný odtok plodové vody; Re – rezistence extracelulární tekutiny; n – počet těhotných; I – vyšetření v průměru v 25./23. týdnu; II – vyšetření v průměru v 33./31. týdnu; III – vyšetření v průměru v 36./37. týdnu; IV – vyšetření v den porodu; *p* – úroveň hladiny statistické významnosti testu rozdílnosti

Velká rozdílnost hodnot rezistence se prokázala ovšem mezi ženami s diagnózou pPROM, které rodily v den diagnózy, a s gravidními ženami, které rodily po delší době od odtoku plodové vody. Na následujícím grafu (obr. č. 26) jsou znázorněny hodnoty Re a statistická významnost rozdílů jejich hodnot u jednotlivých skupin žen.

Obrázek 26 Hodnoty rezistence u žen po předčasném odtoku plodové vody v závislosti na termínu porodu

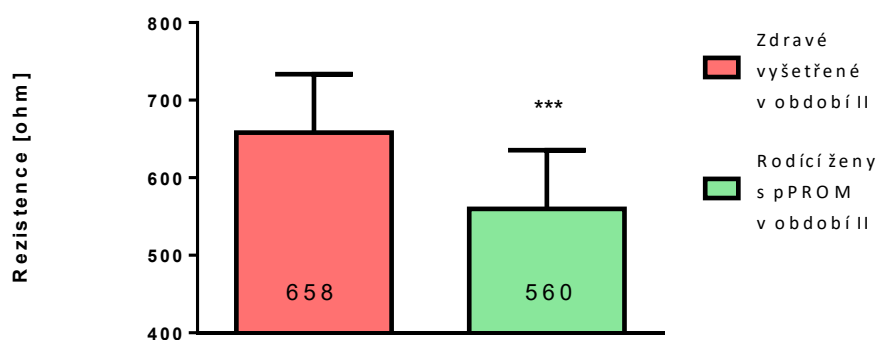


Vysvětlivky: **p* < 0,05 rozdílnost mezi vyšetřením rodící ženy v den diagnózy pPROM a rodící za 2–6 dní (t-test); *****p* < 0,0001 rozdílnost mezi vyšetřením rodící ženy v den diagnózy pPROM a rodící za 7 a více dní (t-test)

Nejčastěji došlo k odtoku plodové vody v intervalu od 28. do 35. týdne těhotenství, tedy v našem vyšetřovacím období II. Po vyhodnocení pouze těchto žen můžeme popsat následující souvislosti. Ženy, které porodily za týden a déle od pPROM, nemají v den odtoku ve srovnání se zdravými těhotnými ženami ve vyšetřovacím období II rozdílné hodnoty Re (*p* = 0,875). Ženy, u kterých došlo k porodu hned v den

pPROM, mají velmi podobné hodnoty Re jako zdravé rodící ženy ($p = 0,774$), zatímco byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi těmito ženami rodícími v den odtoku plodové vody a zdravými ženami bez této diagnózy ve vyšetřovacím období II ($p = 0,0003$). Tato závislost je znázorněna na obrázku č. 27. V průměrných hodnotách je rozdíl přibližně 100 ohmů a hodnota Re rodících žen po pPROM je stejná jako průměrná hodnota zdravých rodících žen.

Obrázek 27 Rozdíl mezi zdravými těhotnými ženami v první polovině třetího trimestru a ženami stejného gestačního stáří po pPROM, které rodí



Vysvětlivky: Období II – v průměru v 33. týdnu těhotenství; *** $p < 0,001$ rozdílnost mezi vyšetřením zdravé gravidní ženy ve studujícím období II a těhotné ženy po pPROM ve stejném gestačním stáří, která rodí (t-test)

6.2.4 Závěr studie II s gravidními ženami

Závěrem si dovoluji shrnout, že se jednalo o první studii s těhotnými ženami na území České republiky využívající kombinaci metod bioimpedanční spektroskopie, indirektní kalorimetrie a hodnocení tělesného tuku pomocí kaliperace.

- Bylo zjištěno, že zdravé těhotné ženy na našem území přibývají na váze během gravidity dle zahraničních doporučení od 11,5 do 16 kg hmotnosti (151). Skupina našich gravidních žen přibrala konkrétně v průměru 15 kg. Toto navýšení hmotnosti bylo dáno z 50 % retencí tělesných tekutin (v průměru 7 l), samozřejmě produkty koncepce, kde největší podíl na zvýšení hmotnosti má plod. Průměrná porodní hmotnost činila 3,4 kg. Posledním faktorem byla tuková hmota, u které bylo pozorováno zvýšení za období studie do 36. týdne těhotenství o 4,6 kg, přičemž lze předpokládat, že do našeho prvního vyšetření byl nárůst FM zanedbatelný. Důležité je zmínit, že všechny tyto tělesné změny byly v souladu s jinými publikovanými zahraničními studiemi.

- Metodou BIS bylo popsáno, že nejprve dochází k nárůstu extracelulární tekutiny, později pak i intracelulární části tekutin v průběhu gravidity. Jedná se o vůbec první studii, která použila bioimpedanční vyšetření na začátku porodu a 24 hodin po něm. BIS v takto krátkém období detekovala změny v tělesných tekutinách. Dalším

důležitým poznatkem této práce je, že množství tekutiny je odlišné po vaginálním porodu a po císařském řezu. Dále bude studováno, jestli je rozdíl u indukovaných a spontánních porodů.

- Parametry BIS, a to zejména množství ECW a TBW, dále aktuální hmotnost těhotné ženy a množství FM byly zhodnoceny jako nejvýznamnější koreláty energetického výdeje z námi hodnocených parametrů, které by tak v budoucnu mohly být použity k jeho predikci. Tím by nepřímo stanovily vhodný energetický příjem, který by pozitivně ovlivnil vývoj plodu.

- V druhé části studie byly hodnoceny těhotné ženy s diagnózou předtermínového předčasného odtoku plodové vody, u kterých se BIS ukázala jako možná metoda k predikci latentního období, tedy počtu dnů mezi odtokem plodové vody a porodem. Pokud by se prokázala citlivost této metody, mohla by BIS pomoci v managementu léčby těchto žen a snížit tak morbiditu předčasně narozených dětí.

Výše uvedené výsledky této práce budou ověřeny v navazující studii.

7. CELKOVÁ DISKUZE

Bioimpedanční spektroskopie je v posledních letech hojně využívána v mnohých experimentálních studiích v různých odvětvích medicíny, ať u pacientů trpících malnutricí, renální insuficiencí, obezitou, diabetem či cirhózou (30-33), tak u pacientů s HIV infekcí (38), karcinomem (40-42) či například chronickým srdečním selháním (43). Zdá se, že pouze v oblasti nefrologie, konkrétně u hemodialyzovaných pacientů (44), je na některých pracovištích součástí běžné klinické praxe.

Pro tento účel byl vytvořen software přístroje Body Composition Monitor firmy Fresenius, který umožňuje hodnotit množství a distribuci tělesných tekutin i u pacientů s aktuálním rozvratem tekutin a minerálů. Proto bylo vybráno do naší studie k měření tekutinových změn u kriticky nemocných pacientů a u těhotných žen právě toto zařízení. Mezi hodnocené parametry nebylo zařazeno stanovení tukového a tukuprosté hmoty, jelikož jsme si vědomi toho, že výsledek může být pro změnu hydratace tkání ovlivněn.

U obou těchto skupin byla v minulosti metoda BIS aplikována a má své opodstatnění. Nicméně není v současnosti běžně využívána. Z podrobné rešerše dostupné literatury je toto první studie, která se zabývá aplikací metody bioimpedanční spektroskopie a souvislostí naměřených parametrů s množstvím přijatých tekutin a tekutinovou bilancí u vážně zraněných polytraumatizovaných jedinců s vysokým ISS skóre. Nejbližší studie, které využívaly také tuto metodu na jednotkách intenzivní péče, měly buď jiný záměr (58-60, 62, 238), nebo hodnotily kriticky nemocné pacienty, mezi které zařadily jak pacienty trpící polytraumatem, tak pacienty septické (63). Do této studie byli zařazeni pouze chirurgičtí pacienti s polytraumatem, a to kvůli co nejvyšší homogenosti studované skupiny. Všichni, kteří v daném období splnili vstupní kritéria, byli do studie přijati. Tato populace se skládala z nejzávažnějších chirurgických pacientů s velmi vysokým ISS a retencí tekutin. Často byli tito pacienti zatíženi prodlouženým šokovým stavem, masivní ztrátou krve a poškozením měkkých tkání (rozsáhlé svalové kontury atd.) před přijetím na JIP. Byla u nich indikována peroperačně vysoká dávka noradrenalinu. Další nejednotnost v různých studiích je sledované období během hospitalizace pacientů. Protokol této experimentální práce byl nastaven k měření množství tělesných tekutin od třetího dne na jednotce intenzivní péče. Již dřívější studie Cordemans et. al (121) ukázala, že největší kapilární únik tekutin byl od třetího dne, proto byla stanovena hypotéza, že největší posuny v distribuci tělesných tekutin nastanou po tomto časovém mezníku. Navíc podobná studie, která ovšem hodnotí první tři dny hospitalizace na JIP, o souvislosti BIS parametrů s tekutinovou bilancí byla provedena skupinou Dewitte et al. (63), avšak ti studovali nejen polytraumatizované pacienty, ale v jejich sledovaném souboru převládali pacienti septičtí. Naši pacienti byli sledováni do 11. dne hospitalizace na JIP nebo méně, pokud byli dříve propuštěni, či do data úmrtí. Předešlá pilotní studie

ukázala, že od 12. dne hospitalizace na JIP pacienti normalizují stav hydratace, u většiny z nich je obnovena diuréza, která statisticky významně souvisí s množstvím přijatých tekutin ($p = 4,05 \cdot 10^{-14}$, $r = 0,710$). Pro srovnání v prvních 11 dnech nebyla v pilotní studii nalezena tato souvislost mezi tvorbou moči a podáváním tekutin ($p = 0,899$, $r = -0,009$). Z tohoto důvodu bylo vybráno toto časové období (od 3. do 11. dne na JIP) pro hodnocení největších změn v množství a distribuci tělesných tekutin.

Ačkoliv byli do studie vybráni pacienti s vysokým ISS $33,5 \pm 11,4$, mortalita byla pouze 4 %. Incidence mortality PP v průběhu hospitalizace na JIP je dle mezinárodní literatury průměrně 20 %, ale ta hodnotí všechny polytraumatizované pacienty s ISS nad 16 (239). Skupina námi sledovaných pacientů byla sestavena z jedinců nejvíce ohrožených na životě, přitom pouze jeden pacient zemřel během hospitalizace na JIP. Navíc u žádného z přeživších nedošlo k selhání ledvinných funkcí s potřebou dialýzy.

Mnohé studie doporučují přizpůsobit léčbu PP tak, aby u nich byla dosažena co nejdříve negativní tekutinová bilance. Ideálně by se tento stav měl podařit nastolit do třetího dne hospitalizace (106, 112, 122). Tak tomu bylo u námi sledované skupiny PP a v průměru se FB udržela na negativních hodnotách po celém sledovaném období. Přetrvávající pozitivní tekutinová bilance zvyšuje nejen riziko mortality, ale také jiných komplikací jako například prodloužení doby umělé plicní ventilace, což bylo potvrzeno touto i dalšími studiemi (109, 116, 117, 240). Tekutinová bilance je ovlivněna mnoha faktory, mezi které patří nejen patofyziologické aspekty stavu, ale také infuzní terapie (241). Během 11 dní hospitalizace jsme u PP pozorovali statisticky významnou souvislost mezi množstvím přijatých tekutin a FB dle rovnice $FB = 0,8676 \cdot FI - 5164,4$ ($r^2 = 0,774$) (68). Navíc některé další studie popisují, že restrikce v příjmu tekutin zlepšuje plicní funkce a umožňuje dřívější ukončení umělé plicní ventilace (zejména u septických pacientů, ale i polytraumatizovaných) (125, 126, 242, 243). Jiné studie prokázaly zkrácení hospitalizace na jednotkách intenzivní péče (125, 126), nebo dokonce celkové hospitalizace v nemocnici (127). Proto by tato rovnice mohla být po validaci za použití BIS užitečná pro odhad FB po podání určitého množství tekutiny. Kromě toho by tak mohla být využita v kombinaci s dalšími parametry (popsanými v metodice řízení tekutin), k indikaci vhodné tekutinové terapie.

Na druhou stranu při postupné restrikci tekutin a zvyšování dávek furosemidu s tendencí nastolit a udržet negativitu tekutinové bilance dle nejnovějších doporučení hrozí riziko opakovaného stavu dehydratace, který může způsobit hypovolémii, sníženou perfuzi periferních tkání až navodit šokový stav. Toto riziko je větší v období, kdy dochází k mobilizaci tělesných tekutin (124). Pacient pak musí být často znovu rehydratován, intubován, čímž se prodlouží hospitalizace a zvýší rizika ostatních komplikací, například infekčních. Bohužel není v současné době zavedený postup, kterým by se exaktně určil stav hydratace PP, a tím umožnil individuální řízení terapie (128). Z tohoto hlediska by mohla být metoda bioimpedanční spektroskopie velmi

užitečná u této populace kriticky nemocných pacientů (57, 68, 238). Navíc se jedná o metodu neinvazivní, rychlou, nenáročnou, relativně levnou a umožňující vyšetření pacienta na lůžku, s nímž není nutná žádná náročná manipulace (244). Metoda byla v minulosti validována pomocí standardních izotopových metod (21, 245) a byla již k odhadu složení tělesných tekutin u kriticky nemocných pacientů použita (58-60). Navíc byla odvozena speciální rovnice pro určení TBW a ECW přímo chirurgických pacientů (62).

Tato studie je jedinečná v tom, že stav tělesných tekutin nebyl posuzován pouze z výpočtu tekutinové bilance, jak je tomu ve většině ostatních studií, ale byla také využita právě metoda BIS ke stanovení celkové tělesné tekutiny a její distribuce do intracelulárního a extracelulárního prostoru, tedy naprosto individuální vyšetření, které je v duchu současného trendu personalizované medicíny. Také byl stanoven parametr převodnění typický pro kriticky nemocné pacienty. Abychom předešli možnosti zkreslení výsledků, všechna vyšetření byla výhradně provedena na straně těla nepoškozené traumatem. Jako kontrola správnosti měření byla od ECW odečtena hodnota převodnění a porovnána s množstvím extracelulární tekutiny zdravých jedinců. Nebyla pozorována statisticky významná odlišnost, tudíž byla nepřímo ověřena přesnost získaných dat. Navíc byl aplikován také výpočet Hannanovy rovnice (62) pro chirurgické pacienty a s porovnáním s daty přímo ze softwaru BCM (Fresenius) nebyla pozorována statisticky významná rozdílnost (68). Je to s velkou pravděpodobností dané softwarem tohoto přístroje, který je určen pro dialyzované pacienty a validován pro vysoce přesné měření množství tělesných tekutin, vyvinut pomocí radioizotopových metod, což jiné přístroje měřící BIS vždy nemusí mít. U nich by použití Hannanových rovnic pro chirurgické pacienty mohlo být užitečné. Závěrem naší studie lze konstatovat, v souladu s jinou studií (233), že přístroj Body Composition Monitor je použitelný ke sledování stavu tělesných tekutin u polytraumatizovaných jedinců (68).

Výsledky měření BIS ukazují, že vývoj redistribuce tělesných tekutin je individuální a že nelze popsat jednotný model změn v tělesných tekutinách pro polytraumatizované pacienty obecně. Jsou ovšem pozorovatelné rozdíly mezi tělesnými tekutinami PP a zdravých jedinců se stejnými antropometrickými parametry, podobně jako je popsáno v jiné studii (246). Zatímco objem TBW, ECW a FE byl statisticky významně vyšší u polytraumat než u skupiny zdravých jedinců, množství ICW nebylo u těchto dvou skupin odlišné (68). Situace hemoragického a traumatického šoku se v kumulaci tekutin jeví různě. Na rozdíl od septického šoku je kumulace tekutin u traumat dle získaných dat pouze v extracelulárním prostoru. To znamená imunologickou příčinu aktivace zánětové reakce bez složky cytopatologické, jak je tomu u šoku septického s podílem úniku tekutin do intracelulárního prostoru. Expanze extracelulárního prostoru má složku intravaskulární – vasodilatace a zvýšené prokrvení v tkáních s nárokem na uhrazení kyslíkového deficitu, a intersticiální s příčinou ve

zvýšené kapilární propustnosti s formací intersticiálního otoku. Zvýšení intersticiálního tlaku v otoku tkání vede ke zvýšení transportu tekutin lymfatickou drenáží přes síť lymfatických uzlin. To může násobit imunitní reakci a současně podpořit čištění úrazem poškozených tkání. Reálnost tohoto jevu podporuje nízká letalita a absence orgánových selhání ve sledovaném souboru.

Nejvyšší průměrná hodnota FE byla naměřena v druhém období, tedy pátý až sedmý den, a činila 9,3 l, ovšem s maximem 22,6 litrů (68). Zdá se, že v tomto období je tekutin v extracelulárním prostoru nakumulováno nejvíce a dále se začíná množství ECW vracet k nižším hodnotám. Studie Dewitte et al. popisují FE měřený BIS první tři dny a v mediánu uvádí hodnoty blízké těm, které jsme třetího až čtvrtého dne naměřili na naší skupině pacientů, tedy okolo 6–7 litrů (63). Naopak jiná studie v pozdějším období hospitalizace měří pomocí BIS TBW a ECW u polytraumatizovaných pacientů s podobně vysokým průměrným ISS (35), avšak v čase, kdy u nich nastala hemodynamická stabilita, definována jako období, kdy pacientovi nemusí být indikována infuzní terapie ani podávání inotropik. V průměru byla naměřena hodnota TBW $46,2 \pm 1,8$ l a ECW $22,8 \pm 0,8$ l. Tudíž blízká hodnota ECW našich pacientů po odečtení jejich přebytečné tekutiny v oblasti ECW (FE). Bohužel zatím není publikována studie, s kterou bychom mohli porovnat naše naměřené parametry u pacientů přímo ve stejném období hospitalizace na JIP.

Po celé období studie se příjem tekutin podílel na zvýšení tekutinové bilance PP. Pomocí měření BIS se jeví, že přijaté tekutiny opravdu souvisejí se zvýšením TBW, konkrétně její části ECW, FE (68). Navíc přímo v těchto parametrech se pacienti lišili od skupiny zdravých jedinců. Proto se domníváme, že jeden z faktorů zvýšení tekutiny v extracelulárním prostoru je tekutinová terapie. Je popisováno, že každý litr v pozitivní tekutinové bilanci prvních 72 hodin hospitalizace na JIP zvyšuje riziko mortality o 10 % (117). Agresivní i terapie může přispět také k dalším nežádoucím následkům, jako jsou komplikace metabolické, kardiální, imunitní, pulmonální či renální (105, 108, 247). Bohužel není používáno žádné vyšetření, které by monitorovalo stav hydratace a převodnění těchto pacientů (57). Již některé předchozí studie uvádějí, že bioimpedanční spektroskopie by mohla být užitečná metoda při léčbě kriticky nemocných pacientů jak trpících polytraumatem, tak septických či pacientů s popáleninami, kteří podstupují tekutinovou resuscitaci (61, 233, 238). Naše studie ukazuje, že hodnota FE měřená BIS, a to třetí až jedenáctý den hospitalizace na JIP, odráží kumulativní tekutinovou bilanci. Domníváme se, že právě tato hodnota by mohla pomoci zjistit, zda pacient stále zadržuje určité množství tekutiny v extracelulárním prostoru, a to i v případě, že bilance tekutin je již rovna nule (68). Podobně jiná studie ukazuje souvislost mezi BIS parametry (zejména TBW) a hodnotou FB první tři dny od přijetí na JIP (63).

Přetížení tekutin je spojené s celotělovým periferním edémem. Plíce jsou jedním z orgánů, ve kterých je hyperhydratace organismu nejzřetelnější a může vést

k akutnímu plicnímu edému nebo k rozvoji syndromu akutní respirační tísně (241). Přetrvávající edém může přispět k nemožnosti ukončení umělé plicní ventilace. Dle naší studie hodnota FE měřená BIS odpovídala délce pobytu pacienta na ventilátoru, nezávisle na tíži poškození dle ISS (68). Pacienti, kteří mohli dýchat spontánně dříve, již třetí až čtvrtý den hospitalizace, měli statisticky významně nižší hodnotu FE (medián 4,3 l) než ti, kteří byli v tomto období ventilováni mechanicky (medián FE 10,9 l). Je důležité zdůraznit, že tyto dvě skupiny pacientů se nelišily v ISS (68). Dále bylo zjištěno, že pokud změříme FE u ventilovaného pacienta v období od pátého do sedmého dne hospitalizace, s velkou mírou pravděpodobnosti bude možné určit, jak dlouho bude pacient ještě ventilován uměle (68). Dokonce výsledky jiných studií ukazují, že některé parametry měřené BIS mohou predikovat prognózu pacienta na JIP. Dabrowski et al. demonstrovali u pacientů se septickým šokem, kteří nepřežili, trvalý nárůst v hodnotách TBW, ECW, ECW/ICW a FE v porovnání s přeživšími (65). Dále nedávná studie s kriticky nemocnými pacienty ukazuje, že BIS lze použít k predikci mortality dle hodnoty FE měření první nebo třetí den od přijetí na JIP. Dále ukazují korelaci mezi stavem tělesných tekutin třetí den a celkovou dobou hospitalizace a také délkou plicní ventilace (66).

V této studii byla také hodnocena metabolická vyšetření pomocí metody indirektní kalorimetrie. V dnešní době jsou energetické příjmy kriticky nemocných pacientů doporučeny na základě předpokladu, že energetický výdej těchto pacientů je značně zvýšen (248). Některé studie ovšem publikují, že EE mnoha kriticky nemocných pacientů, a to jak vyživovaných, tak lačnicích, je v normálním rozmezí (146). Podobně v naší studii bylo zjištěno, že pokud pacienti byli nalačno, jejich REE byl srovnatelný se skupinou zdravých jedinců stejných antropometrických parametrů. Pacienti, u kterých byla indikována nutriční podpora, měli EE statisticky významně vyšší než zdravá kontrola (145). Nutné je také zmínit, že zdraví jedinci byli vyšetřeni v ranních hodinách nalačno, tudíž u nich nebyl termogenní efekt stravy započítán. Každopádně predikovaná hodnota energetických potřeb často využívající Harris-Benedictovou rovnici neodpovídá konkrétním potřebám PP stanovených IC (145). Celosvětově tak dochází k časté nevhodné indikaci parenterální a enterální výživy pacientům na JIP (138), což přispívá k vývoji různých komplikací (139-141). Zlatým standardem hodnocení energetických potřeb hospitalizovaných pacientů je uznávána metoda indirektní kalorimetrie (142). Ta je ovšem finančně a časově náročná, a proto není bohužel dostupná v mnoha zdravotních centrech a nemocnicích (249). Jak konkrétně souvisí složení těla a nutriční podpora s energetickým výdejem a užitím nutričních substrátů u kriticky nemocných pacientů, není v tuto chvíli přesně známo. Studií, které by se tímto tématem cíleně zabývaly, je velmi málo.

U zdravých jedinců je udržena stabilní tělesná kompozice pomocí homeostázy. Jiná situace nastává u kriticky nemocných pacientů, kde je složení těla hluboce pozměněno. Bylo prokázáno, že katabolismus a změna nutričního stavu se projeví na

hodnotě tzv. body cell mass – buněčná hmota, která může být změřena metodou bioimpedanční spektroskopie. V této souvislosti se tato metabolicky aktivní část FFM jeví markerem malnutrice. Tento parametr je navíc spojen s klidovým energetickým výdejem a jeho stanovení by mohlo být využito v nutričním managementu u kriticky nemocných pacientů. Zejména poměr buněčné hmoty s hmotností by mohl demonstrovat energetickou bilanci u pacientů na JIP dle prospektivní studie Magali Savalle et al. Studie prokázala, že buněčná hmota závisí na zásobách energie, příjmu energie a progresi onemocnění (69). Ve studii Sophie Ismael et al. je také potvrzena úzká spojitost mezi touto hmotou a klidovým EE (250). Opravdu málo studií se zabývalo souvislostmi mezi energetickým výdejem kriticky nemocných pacientů a parametru, které jsou měřitelné metodou BIS.

Výsledky naší experimentální práce naznačují velmi úzkou korelaci mezi EE a hodnotami tělesných tekutin, které souvisejí také s oxidací jednotlivých nutričních substrátů. Hodnocení pacientů nalačno a s nutriční podporou ovšem ukazuje, že souvislost mezi EE a tělesnými tekutinami je statisticky významné jen u PP s nutriční podporou. Mezi další faktory ovlivňující energetický výdej PP ze sledovaných parametrů patří váha a výška jedince. V případě, že budou zmiňované parametry následným výzkumem prokázány jako možné koreláty energetického výdeje, mohou být využitelné v případě absence indirektní kalorimetrie k predikci EE na pracovištích JIP, pro které je indirektní kalorimetrie z nějakého důvodu nedosažitelná. Mohly by významně napomoci k nasazení odpovídající nutriční podpory u kriticky nemocných pacientů, což může vysokou měrou přispět ke snížení morbidit a mortality.

Námi provedená studie s kriticky nemocnými pacienty měla několik limitů, které je nutno zmínit. Jedním je počet sledovaných jedinců, daný možností chirurgické JIP a délkou období studie. Vezmeme-li statistickou významnost našich výsledků vzhledem k počtu pacientů zařazených do studie, pak se jejich počet jeví jako dostačující a lze očekávat ze statistického pohledu, že vyšší počet pacientů může zvýšit jejich významnost. Dle daných kritérií byli vybráni do studie všichni odpovídající PP během tří let studie. Pacienti byli vyšetřeni opakovaně, což zvýšilo množství dat. Ovšem to je i jeden z hlavních důvodů, proč není mnoho výzkumných skupin, které se zabývají polytraumatizovanými jedinci, jelikož jejich počet je omezen a pouze někteří z nich jsou indikovatelní pro svůj stav do výzkumných procesů.

Dalším limitem je, že nebyla použita standardně uznávaná radioizotopová metoda ke stanovení stavu hydratace pacientů k porovnání dat získaných z bioimpedanční spektroskopie. Vedle finančních důvodů jsme vycházeli z výsledků dřívějších studií, které prokázaly přesnost a reprodukovatelnost výsledků vyšetření BIS nejen u zdravých jedinců (8), ale také u chirurgických pacientů (60).

Při posuzování energetického výdeje jsme nehodnotili podávání léčiv ovlivňující metabolismus, což bylo hlavní limitou kalorimetrického vyšetření. Vezmeme-li v úvahu,

že všichni pacienti byli léčeni dle standardního protokolu JIP FNHK, byla medikace obdobná a srovnatelná.

Dalším limitem je, že popsaná pilotní studie je monocentrická, což bývá u většiny těchto studií a souvisí s terapií a nutriční podporou polytraumatizovaných pacientů na daném pracovišti. Zde se nabízí zákonitě otázka, jaká bude reprodukovatelnost získaných poznatků na jiných jednotkách intenzivní péče s odlišnou léčebně preventivní péčí.

Kvůli výše zmíněným limitům studie a pro validaci získaných výsledků bude nezbytná další studie, která může pomoci aplikovat nové přístupy do klinické praxe a napomoci zefektivnit léčbu polytraumatizovaných pacientů.

Jako druhá studovaná skupina, u které dochází k významným změnám v kompozici těla včetně tělesných tekutin, byly vybrány těhotné ženy. Výzkumných pracovišť, jež by se zabývala vývojem tělesných změn a metabolismu v průběhu fyziologických a různě patologických gravidit, v České republice není mnoho. Nemáme tak bohužel v této oblasti konkrétní aktuální data pro českou populaci, která se samozřejmě vyvíjí. Mění se stravovací návyky těhotných žen, užívání nejrůznějších suplementů a tak podobně, což má všechno vliv na námi pozorované změny v kompozici těla. V rámci této studie bylo vyšetřeno třikrát během těhotenství, v den porodu a den po porodu 58 zdravých těhotných žen metodou bioimpedanční spektroskopie s cílem zhodnotit změny v množství a distribuci tělesných tekutin. V průběhu gravidity byla dále kaliperací změřena tuková hmota a klidový energetický výdej indirektní kalorimetrií. Jedná se tak o první studii, která využívá kombinaci těchto metod, alespoň na území střední Evropy u těhotných žen.

Pro co největší jednotnost jsme zařadili vždy primipary, které čekaly pouze jednoho potomka. Tři čtvrtiny těchto žen měly před vstupem do těhotenství normální BMI, jelikož v ostatních skupinách (podvýživa, nadváha, obezita I. stupně) byl jen opravdu malý počet vyšetřených žen, bylo veškeré hodnocení stanoveno na celém vzorku. Zajímavým výsledkem ovšem je, že pregravidní hodnota BMI ani pregravidní váha statisticky významně nesouvisely s celkovou změnou váhy do porodu. Jiné zahraniční studie uvádějí, že stav kompozice těla před těhotenstvím je jedním z nejvýznamnějších faktorů TWG (149). A dle BMI před těhotenstvím jsou také stanoveny doporučené přírůstky váhy ženy (151), které v průměru odpovídají našim hodnotám zdravých těhotných žen. Avšak v získaných datech je velká variabilita. Nejmenší váhové přírůstky jsou na počátku těhotenství, kde je průměrně váha o 0,169 kg/týden vyšší (160). My jsme poprvé vážili v průměru v 23. týdnu, tedy později než končí první trimestr, a za celé toto první období byl nárůst u našich těhotných žen 0,273 kg/týden. Podobně jako v jiných pracích (159) nárůst hmotnosti u námi sledovaných žen nebyl lineární, jejich největší nárůst na váze (medián 0,600 kg za týden) byl v druhém trimestru v porovnání se zahraničními studiemi (159-162), kde se pohyboval od 0,450 do 0,563 kg/týden těhotenství. Poněkud nižší nárůst jsme

pozorovali v třetím trimestru, a to konkrétně mezi 30. a 37. týdnem 0,544 kg/týden hmotnosti, později pak od tohoto období do porodu 0,475 kg/týden. Obdobně uvádí zahraniční literatura, kde je nejčastěji popisován nárůst o 0,400 až 0,530 kg/týden (159-162).

Dalším sledovaným parametrem byl vývoj tělesných tekutin. V průměru zdravé gravidní ženy retenovaly za období studie 5,18 litrů tekutin. Z větší části, konkrétně z 60 % (3,11 litry tekutin), byl nárůst v intracelulárním prostředí, zbylých 2,06 litrů bylo v extracelulárním prostoru (40 %). Porovnáním hodnot zdravých netěhotných žen s podobnými antropometrickými parametry můžeme odhadnout celkový nárůst tekutin do porodu o 7,27 l, což odpovídá ostatním zahraničním studiím, které popisují zvýšení celkové tělesné tekutiny v rozmezí od 5 do 8,5 litrů za období gravidity (149-151, 181, 183-185).

V rámci studie byla také aplikována validovaná rovnice výpočtu TBW (P) pro gravidní ženy, která kromě měřených hodnot bioimpedanční spektroskopii využívá další parametry, které upřesní získanou výslednou hodnotu celkové tekutiny (výška, aktuální hmotnost, obvod pasu a hematokrit) (36). Jelikož jiné studie uvádí, že BIS měří v průběhu celého těhotenství velmi přesně množství intracelulárních tekutin (73), odečetli jsme tuto naměřenou hodnotu ICW přístrojem od vypočítané hodnoty celkové tělesné tekutiny rovnicí pro těhotné ženy a získali jsme parametr extracelulární tekutiny ECW (P). Hodnoty celkové tělesné tekutiny i extracelulární tekutiny vypočítané jsou statisticky signifikantně nižší než dané přístrojem pro všechna sledovaná období gravidity. Avšak celkový nárůst tekutin jak měřením, tak výpočtem vychází velmi podobně. Měření v den po porodu přináší obdobná data, získaná tímto dvojím postupem. V rámci výzkumu nebyla možnost použít standardní diluční metody, které by stanovily množství a distribuci tělesných tekutin, což by nám umožnilo zhodnotit námi dva zvolené postupy měření.

Jiná studie uvádí (34), že nejprve dochází v počátku těhotenství v prvním trimestru k mírnému poklesu extracelulární tekutiny, která pak nadále po zbylé období gravidity vzrůstá (34). Jelikož jsme první vyšetření prováděli v průměru v 23. týdnu těhotenství, nemůžeme tento jev posoudit. Signifikantní nárůst celkové tekutiny, ale i té intracelulární by měl být dle literatury až na konci těhotenství (34). Dle získaných dat zdravých těhotných žen po celou dobu studie docházelo k nárůstu tekutiny, a to jak v intracelulárním, tak v extracelulárním prostředí. Díky vyšetření zdravé kontrolní skupiny negravidních žen popisují získaná data ovšem nárůst extracelulární tekutiny již v době do našeho prvního vyšetření, v této době není znatelný nárůst množství intracelulární tekutiny. Od 30. týdne těhotenství pak dochází ke zvýšení ECW i ICW. Nejsignifikantnější nárůst TBW jsme pozorovali mezi naším druhým a třetím vyšetřením, tudíž v průběhu třetího trimestru. Toto navýšení v TBW bylo ovšem přístrojem BCM podhodnoceno (2,09 l přístrojem vs. 3,16 l výpočtem), podobně jako uvádí Lukaskiho práce (36), která doporučuje k hodnocení změn tekutin v graviditě

používat právě rovnici validovanou pro těhotné ženy. Pomocí tohoto výpočtu pozorujeme ovšem statisticky významný nárůst TBW a ECW až při třetím vyšetření konkrétně okolo 36. týdne gravidity, tento poznatek pak souvisí s výsledky výše citované práce Larciprete et al. (34).

Je komplikované porovnávat naše hodnoty s výsledky jiných prací, protože je měření prováděno v jiném gestačním stádiu a ženy mají odlišné antropometrické charakteristiky. Nicméně data našeho druhého vyšetření získaná softwarem BCM v průměru v 30. týdnu jsou odpovídající výsledkům jiné bioimpedanční studie, která měřila tekutiny v 32. týdnu, proto jsou její hodnoty mírně vyšší (73), avšak u našich žen reálné. Podobně se naše data velmi blíží k výsledkům nedávné studie, která popisuje tekutiny a jejich distribuci v jednotlivé trimestry (79). V tomto porovnání odpovídají jiným studiím vždy hodnoty naměřené přístrojem, ne dané výpočtem. To může poukazovat na přesnost přístroje BCM, jehož software byl vyvinut na základě standardních metod.

Naše studie je unikátní v tom, že přináší vyšetření při právě probíhajícím porodu a 24 hodin po něm. Byly porovnány ženy, které rodily vaginálně a u kterých byl indikován císařský řez. Během celé gravidity a v den porodu se tělesné tekutiny vyvíjely u těchto dvou skupin gravidních žen bez rozdílů. Je zajímavé, že nebyl pozorován žádný statisticky významný rozdíl v hodnotách daných přístrojem v den po porodu u jeho dvou variant. Avšak bylo zjištěno, že již 24 hodin po porodu jsou bioimpedanční spektroskopii změřitelné posuny v tělesných tekutinách, které dle přístroje klesají, a to zejména v intracelulární oblasti a se statistickou významností. To může být dáno tekutinovými ztrátami během porodu a pravděpodobně také tím, že byl porozen novorozenec, který je tvořen přibližně z 80 % tělesné hmotnosti tekutinou (177). Na druhou stranu výsledky Lukaskiho výpočtem ukázaly nárůst TBW a ECW po porodu, což může být vysvětlitelné zadržováním tekutin k tvorbě mateřského mléka. Ovšem tento nárůst byl zejména u skupiny žen rodících císařským řezem, kde to může být následek chirurgického ošetření, v podstatě podobné stresovému stavu. Zde jsme pozorovali dokonce statisticky významný rozdíl mezi hodnotami ECW (P) 24 hodin po porodu u žen rodících vaginálně a sekci.

Zajímavým poznatkem také je, že u žen rodících císařským řezem jsme mohli pozorovat větší variabilitu získaných dat, zatímco skupina rodících vaginálně se chovala více homogenně. Pomocí císařského řezu rodily dvě skupiny žen. Jednu tvořily elektivní císařské řezy, druhou skupinu ženy, které rodily spontánně, ale z nějakého důvodu u nich musel být použit postup císařského řezu, například kvůli velikosti plodu. Domníváme se, že ve skupině spontánně rodících žen budou jiné hodnoty tělesných tekutin, které se zvyšují až do doby porodu, než u žen s elektivním císařským řezem. Tuto hypotézu bude nutné ověřit v navazující výzkumné studii.

Nárůst hmotnosti během těhotenství byl ze 49 % tvořen právě tělesnými tekutinami, podobně jak uvedla předchozí studie jiné výzkumné skupiny, kde přibližně

polovina navýšené váhy byla z důvodu retence tekutin (36). Jiné studie dokonce uvádějí vyšší podíl daný tekutinami (až 70%) (183-185). Zbytek byl kromě váhy plodu dán příbytkem tukové hmoty. U zdravých těhotných žen se za období studie do 36. týdne těhotenství zvýšilo množství tělesného tuku průměrně o 4,63 kg, přičemž lze předpokládat, že do našeho prvního vyšetření byl nárůst FM zanedbatelný. Odpovídá to výsledkům jiné studie, kde byl nárůst tukové hmoty u žen s normálním BMI do 36. týdne těhotenství $4,6 \pm 4,0$ kg (150). Tento tuk byl uložen zejména do oblasti boků, zad a stehen u našich žen i v jiné studii (191). Šířka kožních řas narostla nejvíce na dolních končetinách.

S výše popsányi změnami jak v tělesných tekutinách, a tím v celkové netučné hmotě, tak v nárůstu tukové hmoty souvisí změny energetického výdeje těhotných žen. Dle předchozí studie této výzkumné skupiny byly nalezeny silné asociace mezi energetickým výdejem gravidní ženy, změřeným nepřímou kalorimetrií, a množstvím netučné hmoty, která byla prokázána jako základní prediktor energetického výdeje jak u těhotných, tak netěhotných žen (251). Determinací energetického výdeje z hlediska tělesné stavby ženy v graviditě se zabývaly i jiné studie (252, 253). Cílem této práce bylo mimo jiné zhodnotit souvislosti mezi naměřenými parametry a energetickým výdejem s oxidací nutričních substrátů pro české gravidní ženy. Nejužší korelace klidového energetického výdeje byla zjištěna s hodnotami ECW a TBW naměřené BCM, dále s aktuální hmotností těhotné ženy a s množstvím tukové hmoty.

Energetické potřeby těhotné ženy se v průběhu těhotenství mění. V počáteční fázi gravidity se mateřský metabolismus v podstatě přeměňuje na anabolismus, čímž ukládá větší část živin (především se vytváří tukové zásoby). Během závěrečné fáze těhotenství, kdy je fetální vývoj zrychlený, se mateřský metabolismus mění v katabolismus, což následně zlepšuje průnik jednotlivých živin přes placentu (254). Cílem navazující studie bude výsledky této studie potvrdit a vytvořit novou rovnici určenou k predikci energetického výdeje z měření bioimpedanční spektroskopie a kaliperace u těhotných žen. Vzhledem k tomu, že se jedná o nenáročné metody oproti indirektní kalorimetrii, kterou se energetický výdej měří, mohly by tak kromě popisu tělesného složení těhotných sloužit také k predikci jejich energetického výdeje a tím nepřímo doporučit, jaké množství energie má těhotná žena v daném gestačním stádiu přijímat, což by přispělo k fyziologickému vývoji plodu. Využití těchto metod v gynekologii a porodnictví by z výše uvedených důvodů snížilo výskyt komplikací těhotných žen, a tím i nepřímo finanční náklady oddělení.

Se změnami tekutin souvisí parametry měřené bioimpedančním přístrojem. Nebylo provedeno mnoho studií, které by se těmito daty zabývaly, jejich hodnocení je lépe srovnatelné, protože je přístroje měří stejně, pokud pracují se stejnými frekvencemi proudu, na rozdíl od výpočtů tělesných tekutin, které se mohou u různých softwarů lišit (3). Tato práce přináší podrobný popis souvislostí parametrů rezistence a reaktance k fázi těhotenství. Výsledky ukazují, že právě tyto parametry, vztaženy buď

k tělesné hmotnosti konkrétní těhotné ženy, nebo k míře obvodu jejího pasu, souvisí velmi úzce s fází gravidity a také s počty dní do porodu. Díky tomuto zcela novému poznatku by mohla bioimpedanční spektroskopie predikovat termín porodu.

Toto zjištění vedlo k dalšímu cíli studie s těhotnými ženami. Byly osloveny těhotné ženy s předčasným odtokem plodové vody, u kterých byla proměřena v den odtoku bioimpedanční spektroskopie. Celkem bylo vybráno 97 žen stejného průměrného věku jako kontrolní skupina fyziologických gravidit. 33 % z těchto žen bylo v době pPROM v druhém trimestru, zbylé ve třetím. Je zcela jasné, že čím dříve dojde k odtoku plodové vody, tím více je ohrožen plod, protože třetí trimestr je období maximálního růstu plodu a zrání většiny orgánových systémů (54). Cílem péče o ženy po pPROM je tedy co nejdéle umožnit maturaci plodu v těle matky. Standardním postupem je podání širokospektrých antibiotik s cílem zabránit, případně léčit intrauterinní infekci a tím prodloužit těhotenství (193). V této studii bylo latentní období v průměru $4,37 \pm 5,27$ dní, tedy delší než v jiné publikované práci, kde bylo uvedeno 2,19 dne (197). Naštěstí u žen, které prodělaly pPROM na nižším gestačním týdnu, bylo latentní období delší než u žen vyššího gestačního stáří, podobně jako v jiné studii (198), kde odpovídá nejdelší doba mezi pPROM a porodem době v naší studii, a to v délce 4 týdnů.

Srovnání zdravých těhotných žen s ženami po pPROM po korekci gestačního věku ukázalo odlišnost v množství tělesných tekutin, které byly vypočítány rovnicemi pro těhotné ženy. Faktorů, které toto mohou ovlivnit, může být více. Nejen ze strany matky, ale také plodu. Je velmi dobře známo, že předčasně narozené děti jsou menší než děti donošené ve stejném gestačním stáří (255, 256). Také složení těla je odlišné, předčasně narozené děti mají vyšší tukovou složku a nižší FFM než jejich kontrolní skupina v termínu narozených dětí (257, 258).

Námi provedená studie přináší novou hypotézu, která bude dále verifikována na větším vzorku těhotných žen po pPROM a bude stanovena její citlivost. Výsledky ukazují, že kvůli zvyšování extracelulární tekutiny před porodem dochází ke snižování hodnoty extracelulární rezistence, a to jak u zdravých rodičích žen, tak u rodičích gravidit po pPROM. Navíc je hodnota R_e relativně stejná u těchto dvou skupin v průměru 576 ohmů. Velké rozdíly můžeme ovšem pozorovat u žen po pPROM, které nerodily v den odtoku, ale rodily po jednom až šesti dnech, nebo dokonce po více než týdnu. Pokud se toto potvrdí v navazující studii, mohla by být bioimpedanční spektroskopie využitelná k predikci délky latentního období a k odhadu termínu porodu. Jiný nástroj není v dnešní době používán. Znalost počtu dní by napomohla zejména v načasování kortikoidní terapie (211), jejíž maximální přínos se považuje od 24 hodin do sedmi dní po dokončení terapie (211). Ta trvá 48 hodin (205). Pokud bychom jednoduchým BIS vyšetřením mohli stanovit, že k porodu dojde v den odtoku, nebyla by KS terapie podána a snížila by se tak rizika této terapie, z které by stejně nebyl profit. Podobně pokud bychom odhadli, že žena porodí za týden a déle, mohli

bychom vyhodnotit, že již nebude racionální podávat KS u žen vyššího gestačního stáří, protože ta je doporučována v období nezralosti plic plodu mezi 24.–34. týdnem těhotenství právě k jejich maturaci (205). Navíc terapie KS je doporučena zopakovat pouze dvakrát, pokud porod nenastal do dvou týdnů (216). Bohužel KS terapie není bez rizika (212) a v dnešní době není jednoduché ji vhodně indikovat. Pokud by se prokázaly výše zmíněné výsledky, mohla by tak metoda BIS velmi napomoci při léčbě těchto těhotných žen.

Na závěr musím zmínit limity této studie s gravidními ženami. Za prvé, zdravé těhotné ženy nebyly vyšetřeny prekonceptčně a hodnocení celkových změn za období gravidity bylo stanoveno díky měření jiných zdravých netěhotných žen, ovšem stejných antropometrických parametrů a věku. Za druhé, pro detailní popis průběhu změn chybí vyšetření v prvním trimestru. Další limitou studie je, že všechny gravidní ženy nebyly vyšetřeny ve všech pěti obdobích. Vzhledem k tomu, že nebyla prokázána statisticky významná odlišnost sledovaných parametrů mezi hodnotami skupin žen ve stanovených obdobích, bylo možné vyhodnocovat všechna data společně. Výjimkou byly parametry některých obvodových měř a šířek kožních řas, proto jsme tyto hodnoty a z nich vypočítané množství tělesného tuku použili jen od žen, které se mohly účastnit všech vyšetření v průběhu gravidity. Vzhledem k počtu žen jak s fyziologickým, tak s předčasným odtokem plodové vody a kvůli výše uvedeným limitům by bylo vhodné provést další studie s cílem verifikovat získané poznatky této práce.

8. CELKOVÝ ZÁVĚR DIZERTAČNÍ PRÁCE

Tato dizertační práce přináší podrobný popis bioimpedanční spektroskopie, zahrnující její princip včetně využívaných rovnic ke stanovení tělesných tekutin, dále správný postup vyšetření a v neposlední řadě výhody a limity této neinvazivní metody. V úvodní kapitole je souhrn dosavadního využití BIS jak u zdravých jedinců, tak u různých patologických stavů s důrazem na její aplikaci u kriticky nemocných pacientů a těhotných žen, jelikož se jimi zabývá experimentální část práce.

V rámci svého postgraduálního studia jsem se účastnila dvou výzkumných studií s cílem zhodnotit možnosti použití BIS u kriticky nemocných pacientů a dále u těhotných žen. Bylo zjištěno, že u obou sledovaných skupin je metoda s výhodou použitelná k hodnocení vývoje tělesných tekutin.

Pro těžce zraněné polytraumatizované pacienty s typickým stavem převodnění je výhodou BIS, že mohou být vyšetřeni přímo na lůžku oddělení JIP a není nutná žádná složitá manipulace pacienta s často mnohočetnými bolestivými frakturami. BIS prokázala statisticky významné navýšení extracelulární tekutiny oproti zdravým jedincům, které je detekovatelné touto metodou i v době, kdy pacient dosáhne negativní tekutinové bilance. Navíc se během hospitalizace množství přijatých tekutin podílelo na navýšení ECW, nikoliv ICW. Výsledky práce naznačují, že by BIS mohla napomoci v managementu podávání tekutin a v indikaci diuretické léčby, zejména dle parametru převodnění, který má dle výzkumné práce také jistou prognostickou hodnotu. Konkrétně čím bylo převodnění změřené BIS větší, tím byl pacient déle na umělé plicní ventilaci. Důležitým výsledkem je také korelace mezi energetickým výdejem polytraumatizovaných pacientů s nutriční podporou a hodnotami tělesných tekutin měřenými BIS, které souvisejí také s oxidací jednotlivých nutričních substrátů. Metoda BIS by mohla být v budoucnu použitelná k nastavení individuální nutriční podpory polytraumatizovaného pacienta.

Ve studii těhotných žen se prokázalo, že BIS nejen umožňuje hodnotit vývoj tělesných tekutin a tím nepřímou kvalitu přizpůsobení se mateřského organismu na gestaci, ale podobně jako u PP souvisí množství tekutin s EE gravidních žen v průběhu těhotenství. Bioimpedanční parametry, zejména hodnota extracelulární rezistence, statisticky významně korelují s délkou těhotenství a dobou do porodu. Studie přináší zcela nové informace týkající se souvislostí mezi parametry BIS a délkou latentního období u pacientek po předčasném odtoku plodové vody, což, bude-li verifikováno, by bylo možné aplikovat k načasování kortikosteroidní terapie u konkrétní ženy k ovlivnění maturace plic plodu ve snaze minimalizovat rizika této léčby.

Pokud se závěry z této práce ověří, mohla by metoda BIS přispět k personalizaci léčby polytraumatizovaných pacientů a těhotných žen po předčasném odtoku plodové vody.

9. POUŽITÉ ZKRATKY

zkratka	význam zkratky	český význam
AKI	<i>Acute Kidney Injury</i>	akutní selhání ledvin
BCM	<i>Body Composition Monitor</i>	-
BIS	<i>Bioimpedance Spectroscopy</i>	bioimpedanční spektroskopie
BMI	<i>Body Mass Index</i>	index tělesné hmotnosti
cFB	<i>Cumulative Fluid Balance</i>	kumulativní tekutinová bilance
ECW	<i>Extracellular Water</i>	extracelulární tekutina
EE	<i>Energy Expenditure</i>	energetický výdej
ESPEN	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>	Evropská společnost klinické výživy a metabolismu
FB	<i>Fluid Balance</i>	tekutinová bilance
FE (OH)	<i>Fluid Excess (Overhydration)</i>	převodnění
FFM	<i>Fat Free Mass</i>	netučná hmota
FFMI	<i>Fat Free Mass Index</i>	index netučné hmoty
FI	<i>Fluid Intake</i>	příjem tekutin
FM	<i>Fat Mass</i>	tuková hmota
FNHK	-	Fakultní nemocnice Hradec Králové
GH	<i>Growth Hormone</i>	růstový hormon
IC	<i>Indirect Calorimetry</i>	indirektní kalorimetrie
ICW	<i>Intracellular Water</i>	intracelulární tekutina
ISS	<i>Injury Severity Score</i>	hodnocení vážnosti polytraumatu
JIP	-	jednotka intenzivní péče
KS	<i>Corticosteroids</i>	kortikosteroidy
PA	<i>Phase Angle</i>	fázový úhel
PP	<i>Polytrauma Patients</i>	polytraumatizovaní pacienti
pPROM	<i>Preterm Premature Rupture of Membranes</i>	předtermínový předčasný odtok plodové vody
R	<i>Resistance</i>	rezistence
SGA	<i>Small for Gestational Age</i>	dítě malé na gestační věk
TBW	<i>Total Body Water</i>	celková tělesná tekutina
TWG	<i>Total Weight Gain</i>	celkový nárůst hmotnosti
WG	<i>Weight Gain</i>	nárůst váhy
Xc	<i>Reactance</i>	reaktance
Z	<i>Impedance</i>	impedance

10. SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Přesnost měření tělesných tekutin přístrojem BCM	13
Tabulka 2 Naměřené tekutiny ve studii Dewitte et al.....	17
Tabulka 3 Doporučené přírůstky váhy v těhotenství dle BMI kategorizace	28
Tabulka 4 Průměrné hodnoty tělesných tekutin v průběhu gravidity	33
Tabulka 5 Průměrné hodnoty tělesných tekutin u zdravých těhotných, těhotných s hypertenzí, těhotných, které porodily malé dítě v jednotlivých trimestrech	34
Tabulka 6 Vývoj množství celkové tělesné tekutiny dle BMI	34
Tabulka 7 Nárůst váhy, tělesné tekutiny a tukové hmoty žen ve studii Lederman et al.	35
Tabulka 8 Základní charakteristika subjektů studie	45
Tabulka 9 Shrnutí rovnováhy tekutin během hospitalizace na JIP.....	46
Tabulka 10 Bioimpedanční spektroskopie měřena u polytraumatizovaných pacientů v jednotlivých obdobích hospitalizace na JIP a u zdravých jedinců	48
Tabulka 11 Korelační analýza tekutin mezi parametry měřeními BIS a tekutinové bilance zaznamenávaných ve zdravotnické dokumentaci.....	50
Tabulka 12 Výsledky indirektní kalorimetrie u polytraumatizovaných pacientů nalačno, s výživou a u kontrolní skupiny zdravých jedinců při prvním vyšetření.....	52
Tabulka 13 Korelační analýza BIS parametrů s hodnotou energetického výdeje polytraumatizovaných pacientů v jednotlivých stádiích hospitalizace na JIP.....	53
Tabulka 14 Koreláty energetického výdeje a oxidace nutričních substrátů	54
Tabulka 15 Základní charakteristika zdravých těhotných žen v jednotlivých obdobích gravidity a kontrolní skupiny zdravých netěhotných žen	61
Tabulka 16 Váhové přírůstky v jednotlivých fázích těhotenství celkově a na týden gravidity ...	62
Tabulka 17 Výsledky korelační analýzy mezi nárůstem váhy a změnami v množství tělesných tekutin v průběhu gravidity.....	63
Tabulka 18 Vývoj množství a distribuce tělesných tekutin během fyziologické gravidity a 24 hodin po porodu	64
Tabulka 19 Rozdílnost mezi parametry tekutin dané softwarem přístroje BCM a vypočtené rovnici pro gravidní ženy	65
Tabulka 20 Změna v množství celkové tělesné tekutiny v průběhu gravidity, vypočítáno Lukaskiho rovnicí validovanou pro gravidní ženy	65
Tabulka 21 Porovnání množství tělesných tekutin ve vyšetřovacím období IV u žen, které rodily vaginálně a císařským řezem.....	66
Tabulka 22 Porovnání množství tělesných tekutin ve vyšetřovacím období V u žen, které rodily vaginálně a císařským řezem.....	66
Tabulka 23 Porovnání tělesných tekutin těhotných a netěhotných žen	68
Tabulka 24 Výsledky korelační analýzy tekutin s gestačním stářím matky a počtem zbývajících dnů do porodu	69
Tabulka 25 Výsledky korelační analýzy BIS parametrů s gestačním stářím matky a počtem zbývajících dnů do porodu	70
Tabulka 26 Korelační analýza klidového energetického výdeje s obvodou těla zdravých těhotných žen	73

Tabulka 27 Korelační analýza klidového energetického výdeje s šířkou kožních řas zdravých těhotných žen	73
Tabulka 28 Základní charakteristika, množství a distribuce tělesných tekutin u žen po předčasném odtoku plodové vody v 1. den hospitalizace a u zdravých těhotných žen v daném gestačním stádiu	76
Tabulka 29 Časový interval mezi odtokem plodové vody a porodem u pacientek s diagnózou pPROM	77
Tabulka 30 Hodnoty rezistence extracelulární tekutiny těhotných žen po předčasném odtoku plodové vody a u zdravých těhotných žen.....	78

11. SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Základní parametry měřené metodou bioimpedanční spektroskopie	10
Obrázek 2 Princip stanovení extracelulární a celkové tělesné tekutiny	11
Obrázek 3 Odvození množství intracelulární tekutiny	11
Obrázek 4 Body composition monitor (Fresenius Medical Care)	12
Obrázek 5 Správné umístění elektrod.....	14
Obrázek 6 Porovnání stanovení TBW, ECW v průběhu hospitalizace na JIP diluční metodou a bioimpedanční spektroskopii	17
Obrázek 7 Jednotlivé složky průměrného nárůstu váhy během těhotenství	27
Obrázek 8 Dynamika nárůstu váhy během fyziologického těhotenství.....	30
Obrázek 9 Nárůst váhy a jejích komponent v průběhu gravidity dle BMI	36
Obrázek 10 Pomůcky používané pro stanovení váhy a výšky pacientů	42
Obrázek 11 Vývoj tekutinových bilancí u jednotlivých polytraumatizovaných pacientů během hospitalizace na JIP	46
Obrázek 12 Závislost celkové bilance tekutin na příjmu tekutin v průběhu 11 dní hospitalizace na JIP	47
Obrázek 13 Změny v tělesných tekutinách v jednotlivých obdobích hospitalizace na JIP a u kontrolní skupiny zdravých jedinců.....	49
Obrázek 14 Lineární regrese mezi převodněním a kumulativní tekutinovou bilancí	50
Obrázek 15 A Rozdílnost v míře převodnění u ventilovaných a spontánně dýchajících pacientů; B Rozdílnost v míře převodnění u pacientů ventilovaných déle nebo méně než 306 hodin.....	51
Obrázek 16 Porovnání měřeného a predikovaného energetického výdeje pacientů a kontrolní skupiny	52
Obrázek 17 Četnost gravidních žen dle hodnoty BMI před graviditou	59
Obrázek 18 Tělesné tekutiny v průběhu fyziologické gravidity	64
Obrázek 19 Množství a distribuce tělesných tekutin zdravých netěhotných žen.....	67
Obrázek 20 A Rezistence extracelulární tekutiny v poměru k obvodu pasu v jednotlivých fázích gravidity; B Rezistence celkové tekutiny v poměru k obvodu pasu v jednotlivých fázích gravidity	70
Obrázek 21 Množství tukové hmoty v jednotlivých vyšetřeních – měřeno metodou kaliperace	71
Obrázek 22 Vývoj obvodových měř v průběhu gravidity	71
Obrázek 23 Vývoj šířky kožních řas v průběhu gravidity.....	72
Obrázek 24 Četnost žen s pPROM dle parity gravidity	74
Obrázek 25 Procentuální zastoupení žen rozdělených dle latentního období	75
Obrázek 26 Hodnoty rezistence u žen po předčasném odtoku plodové vody v závislosti na termínu porodu.....	78
Obrázek 27 Rozdíl mezi zdravými těhotnými ženami v první polovině třetího trimestru a ženami stejného gestačního stáří po pPROM, které rodí.....	79

12. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI

12.1 PUBLIKACE V ČASOPISECH S IMPAKTNÍM FAKTOREM

Joskova V, Patkova A, Havel E, Najpaverova S, Uramova D, Kovarik M, Zadak Z, Hronek M. The Bioimpedance Spectroscopy as Useful Tool for Measuring the Fluid Excess and Fluid Management in Severe Polytrauma Patients. *Physiol. Res.* Article in press. IF: 1.324.

Joskova V, Patkova A, Havel E, Najpaverova S, Uramova D, Kovarik M, Zadak Z, Hronek M. Critical evaluation of muscle mass loss as a prognostic marker of morbidity in critically ill patients and methods for its determination. *J Rehabil Med.* 2018;50(8):696-704. IF: 1.802.

Patkova A, Joskova V, Havel E, Najpaverova S, Uramova D, Kovarik M, Zadak Z, Hronek M. Prognostic Value of Respiratory Quotients in Severe Polytrauma Patients with Nutritional Support. *Nutrition.* 2018;49:90-5. IF: 3.420.

Patkova A, Joskova V, Havel E, Kovarik M, Kucharova M, Zadak Z, Hronek M. Energy, Protein, Carbohydrate, and Lipid Intakes and Their Effects on Morbidity and Mortality in Critically Ill Adult Patients: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2017;14;8(4):624-634. IF: 5.233.

Kovarik M, Joskova V, Patkova A, Koblizek V, Zadak Z, Hronek M. Hand Grip Endurance Test Relates to Clinical State and Prognosis in COPD Patients Better than 6-minute Walk Test Distance. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3429-3435. IF: 3.157.

Kuchařová M, Hronek M, Rybáková K, Zadák Z, Štětina R, Josková V, Patková A. Comet assay and its use for evaluating oxidative DNA damage in some pathological states. *Physiol. Res.* Article in press. IF: 1.324.

Pregraduální vědecká činnost:

Marek J, Joskova V, Doležal R, Soukup O, Benkova M, Fucikova A, Malinak D, Bostikova V, Kuca K. Synthesis, antimicrobial effect and surface properties of hydroxymethyl-substituted pyridinium salts. *Letters in Drug Design & Discovery.* 2018;15:828-842. IF: 0.924.

12.2 PUBLIKACE V OSTATNÍCH ČASOPISECH

Hronek M, Josková V, Patková A. Význam příjmu kalcia u žen v postmenopauzálním období. *Klimakterická medicína* 2015; 20(3):14-17.

Hronek M, Patková A, Josková V. Význam příjmu kalcia v době gravidity a laktace a možnosti jeho suplementace. *Praktická gynekologie* 2015; 19(2):97-100.

Hronek M, Patková A, Josková V. Nutriční příjem železa a jeho suplementace v období gravidity. Gynekolog 2016; 25:111-115.

12.3 ABSTRAKTA

Joskova V, Patkova A, Havel E, Kovarik M, Zadak Z, Hronek M. The Effect of Fluid Intake on Fluid Balance and Prognosis in Polytrauma Patients in ICU. Abstract ESPEN, Clinical Nutrition 2017, Vol. 36, S186.

Patkova A, Joskova V, Havel E, Kovarik M, Zadak Z, Hronek M. The Effect of Energy and Nutritional Substrate Intake on their Oxidation and the Energy Expenditure in Polytrauma Patients in ICU. Abstract ESPEN, Clinical Nutrition 2016, Vol. 35, S49-S50.

Hronek M, Kovarik M, Havel E, Patkova A, Joskova V, Rybakova K, Zadak Z. The Resting Energy Expenditure and Utilization of Nutritive Substrates in Polytrauma Patients in the ICU. Abstract ESPEN, Clinical Nutrition 2015, Vol. 34, S46-S47.

13. PREZENTACE NA KONFERENCÍCH

13.1 POSTERY

Josková V, Patková A, Hronek M, Havel E, Kovařík M, Pavlíčková Aimová P, Zadák Z. Hodnocení vybraných parametrů u polytraumatizovaných pacientů v hyper-, normo- a hypo-metabolickém stavu vzhledem k nutriční podpoře. 92. Fyziologické dny, České Budějovice, Česká republika, 2. – 4. února 2016.

Josková V, Patková A, Hronek M, Havel E, Kovařík M, Zadák Z. Klinické využití bioimpedanční spektroskopie ke stanovení množství tělesných tekutin a vhodnému dávkování nutriční podpory na jednotce intenzivní péče. XVIII. Symposium klinické farmacie René Macha, Mikulov, Česká republika, 25. – 26. listopadu 2016.

Josková V, Patková A, Hronek M, Havel E, Kovařík M, Zadák Z. Pozitivní tekutinová bilance a její vliv na prognózu polytraumatizovaných pacientů na JIP. XXXIII. Mezinárodní kongres SKVIMP, Hradec Králové, Česká republika 30. března – 1. dubna 2017.

Joskova V, Patkova A, Havel E, Kovarik M, Zadak Z, Hronek M. The Effect of Fluid Intake on Fluid Balance and Prognosis in Polytrauma Patients in ICU. 39th ESPEN Congress, The Hague, The Netherlands, 9. – 12. September 2017.

Josková V, Najpaverová S, Patková A, Kacerovský M, Kovařík M, Hronek M. Klinické využití bioimpedanční spektroskopie k indikaci kortikosteroidní terapie u těhotných žen po předčasném odtoku plodové vody – pilotní studie. XX. Symposium klinické farmacie René Macha, Mikulov, Česká republika, 23. – 24. listopadu 2018.

Patková A, Josková V, Hronek M, Havel E, Kovařík M, Zadák Z. Uplatnění farmaceuta ve výzkumu nutriční farmakologie na jednotce intenzivní péče. XVII. Sympozium klinické farmacie René Macha, Mikulov, Česká republika, 20. – 21. listopadu 2015.

Patkova A, Joskova V, Havel E, Kovarik M, Zadak Z, Hronek M. The Effect of Energy and Nutritional Substrate Intake on Their Oxidation and the Energy Expenditure in Polytrauma Patients in ICU. 38th ESPEN Congress, Copenhagen, Denmark, 17. – 20. September 2016.

Hronek M, Kovarik M, Havel E, Patkova A, Joskova V, Rybakova K, Zadak Z. The Resting Energy Expenditure and Utilization of Nutritive Substrates in Polytrauma Patients in the ICU. 37th ESPEN Congress, Lisbon, Portugal, 5. – 8. September 2015.

13.2 ÚSTNÍ PREZENTACE

Joskova V, Patkova A, Havel E, Kovarik M, Pavlicková Aimova P, Zadak Z, Hronek M. The Effect of Nutritional Support on the Body Fluid Volumes and on Clinically Significant Anthropometric Parameters in Critically Ill Patients. 6. Postgraduální a 4. Postdoktorandská vědecká konference FAF UK, Hradec Králové, Česká republika, 9. – 10. února 2016.

Joskova V, Patkova A, Havel E, Kovarik M, Zadak Z, Hronek M. The Effect of Fluid Intake on the Fluid Balance in Critically Ill Patients. 7. Postgraduální a 5. Postdoktorandská vědecká konference FAF UK, Hradec Králové, Česká republika, 7. – 8. února 2017.

Josková V. Nutriční podpora u kriticky nemocných pacientů – uplatnění farmaceuta, praxe, výzkum. 101. Přednáškový večer Spolku farmaceutů, Hradec Králové, Česká republika, 8. března 2017.

Joskova V, Patkova A, Havel E, Kovarik M, Zadak Z, Hronek M. The Bioimpedance Spectroscopy Application in Pregnant Women with Preterm Premature Rupture of Membranes. 8. Postgraduální a 6. Postdoktorandská vědecká konference FAF UK, Hradec Králové, Česká republika, 24. – 25. ledna 2018.

Patkova A, Joskova V, Havel E, Kovarik M, Pavlicková Aimova P, Zadak Z, Hronek M. The Effect of Energy and Nutritional Substrates Intake on Their Oxidation and the Energy Expenditure in Polytrauma Patients. 6. Postgraduální a 4. Postdoktorandská vědecká konference FAF UK, Hradec Králové, Česká republika, 9. – 10. února 2016.

Patkova A, Joskova V, Havel E, Kovarik M, Zadak Z, Hronek M. Respiratory Quotient as a Prognostic Factor of Intensive Care Unit Length of Stay in Polytrauma Patients. 7. Postgraduální a 5. Postdoktorandská vědecká konference FAF UK, Hradec Králové, Česká republika, 7. – 8. února 2017.

Patková A, Josková V, Havel E, Kovařík M, Zadák Z, Hronek M. Klinické využití respiračního kvocientu z nepřímé kalrimetrie u kriticky nemocných pacientů na jednotce intenzivní péče. XIX. Symposium klinické farmacie René Macha, Mikulov, Česká republika, 24. – 25. listopadu 2017.

Patkova A, Joskova V, Havel E, Kovarik M, Zadak Z, Hronek M. Adjustments in Energy Expenditure and Substrate Oxidation during Pregnancy. 8. Postgraduální a 6. Postdoktorandská vědecká konference FAF UK, Hradec Králové, Česká republika, 24. – 25. ledna 2018.

Kovařík M, Hronek M, Koblížek V, Josková V, Patková A, Rybáková K. Stanovení dynamometrických parametrů u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. 91. Fyziologické dny, Brno, Česká republika, 3. – 5. února 2015.

Hronek M, Kovařík M, Koblížek V, Josková V, Patková A, Rybáková A, Zadák Z. Stanovení množství tukuprosté hmoty u pacientů s obstrukční plicní nemocí. 91. Fyziologické dny, Brno, Česká republika, 3. – 5. února 2015.

Hronek M, Kovařík M, Havel E, Patkova A, Josková V, Rybáková K, Zadák Z. Klidový energetický výdej a utilizace nutričních substrátů u polytraumatizovaných pacientů na chirurgické JIP. 20. Konference patologické a klinické fyziologie, Plzeň, Česká republika, 22. – 24. září 2015.

Hronek M, Kovařík M, Patkova A, Josková V, Aimová Pavlíčková P, Havel E, Zadák Z. Tělesná hmotnost jako determinanta klidového energetického výdeje u polytrumatizovaných pacientů na chirurgické JIP. 92. Fyziologické dny, České Budějovice, Česká republika, 2. – 4. února 2016.

Kovařík M, Hronek M, Koblížek V, Josková V, Patková A, Aimová Pavlíčková P, Zadák Z. Energetický metabolismus a utilizace nutričních substrátů u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. 92. Fyziologické dny, České Budějovice, Česká republika, 2. – 4. února 2016.

Hronek M, Patková A, Josková V, Havel E, Kovařík M, Najpaverová S, Uramová D, Zadák Z. Nutričně prognostický význam měření energetického výdeje pomocí nepřímé kalrimetrie u kriticky nemocných pacientů na JIP. 94. Fyziologické dny, Plzeň, Česká republika, 6. – 8. února 2018.

Kovařík M, Pospíšilová M, Voplakalová S, Josková V, Patková A, Hronek M. Hodnocení souvislosti denního energetického výdeje s parametry svalové síly a výdrže. 94. Fyziologické dny, Plzeň, Česká republika, 6. – 8. února 2018.

14. DALŠÍ ODBORNÉ AKTIVITY

14.1 Oponentura bakalářských prací

1. Šárka Kowalíková, Histologické metody používané v diagnostice kolorektálního karcinomu. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, 2016.
2. Ilona Sejkorová, Očkování proti rakovině děložního čípku – zdravotní přínos, nebo komerční tlak? Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, 2016.

15. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol*. 1969;27(4):531-4.
2. Jaffrin MY. Body composition determination by bioimpedance: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(5):482-6.
3. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1226-43.
4. Onofriescu M, Hogas S, Voroneanu L, Apetrii M, Nistor I, Kanbay M, et al. Bioimpedance-guided fluid management in maintenance hemodialysis: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(1):111-8.
5. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev*. 2000;80(2):649-80.
6. Joskova V, Patkova A, Havel E, Najpaverova S, Uramova D, Kovarik M, et al. Critical evaluation of muscle mass loss as a prognostic marker of morbidity in critically ill patients and methods for its determination. *J Rehabil Med*. 2018;50(8):696-704.
7. Frankenfield DC, Cooney RN, Smith JS, Rowe WA. Bioelectrical impedance plethysmographic analysis of body composition in critically injured and healthy subjects. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(3):426-31.
8. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr*. 1985;41(4):810-7.
9. Brodie D, Moscrip V, Hutcheon R. Body composition measurement: a review of hydrodensitometry, anthropometry, and impedance methods. *Nutrition*. 1998;14(3):296-310.
10. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004;23(6):1430-53.
11. Widen EM, Gallagher D. Body composition changes in pregnancy: measurement, predictors and outcomes. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(6):643-52.
12. Matthie JR. Bioimpedance measurements of human body composition: critical analysis and outlook. *Expert Rev Med Devices*. 2008;5(2):239-61.
13. Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors (Basel)*. 2014;14(6):10895-928.
14. Lukaski HC. Biological indexes considered in the derivation of the bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(3 Suppl):397S-404S.
15. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr*. 2004;92(6):957-62.
16. Kyle UG, Genton L, Pichard C. Low phase angle determined by bioelectrical impedance analysis is associated with malnutrition and nutritional risk at hospital admission. *Clin Nutr*. 2013;32(2):294-9.
17. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005;8(3):311-7.
18. Earthman C, Traughber D, Dobratz J, Howell W. Bioimpedance spectroscopy for clinical assessment of fluid distribution and body cell mass. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(4):389-405.
19. GmbH FMCD. BCM - Body Composition Monitor [cited 2018 31.03.]. Available from: <http://www.bcm-fresenius.com/index.html>.
20. Piccoli A, Pastori G, Guizzo M, Rebeschini M, Naso A, Cascone C. Equivalence of information from single versus multiple frequency bioimpedance vector analysis in hemodialysis. *Kidney Int*. 2005;67(1):301-13.

21. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bony-Westphal A, et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas*. 2006;27(9):921-33.
22. Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, Muller MJ, Bony-Westphal A, Korth O, et al. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):80-9.
23. Lopot F. [Bioimpedometry and its utilization in dialysis therapy]. *Vnitr Lek*. 2016;62(Supplementum 6):47-54.
24. Gudivaka R, Schoeller DA, Kushner RF, Bolt MJ. Single- and multifrequency models for bioelectrical impedance analysis of body water compartments. *J Appl Physiol* (1985). 1999;87(3):1087-96.
25. Kyle UG, Genton L, Mentha G, Nicod L, Slosman DO, Pichard C. Reliable bioelectrical impedance analysis estimate of fat-free mass in liver, lung, and heart transplant patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2001;25(2):45-51.
26. Elia M. The bioimpedance 'craze'. *Eur J Clin Nutr*. 1993;47(12):825-7.
27. Heitmann BL. Impedance: a valid method in assessment of body composition? *Eur J Clin Nutr*. 1994;48(4):228-40.
28. Pichler GP, Amouzadeh-Ghadikolai O, Leis A, Skrabal F. A critical analysis of whole body bioimpedance spectroscopy (BIS) for the estimation of body compartments in health and disease. *Med Eng Phys*. 2013;35(5):616-25.
29. Buendia R, Bogonez-Franco P, Nescolarde L, Seoane F. Influence of electrode mismatch on Cole parameter estimation from total right side electrical bioimpedance spectroscopy measurements. *Med Eng Phys*. 2012;34(7):1024-8.
30. Kushner RF, Kunigk A, Alspaugh M, Andronis PT, Leitch CA, Schoeller DA. Validation of bioelectrical-impedance analysis as a measurement of change in body composition in obesity. *Am J Clin Nutr*. 1990;52(2):219-23.
31. Tedner B, Lins LE. Fluid volume monitoring with electrical impedance technique during hemodialysis. *Artif Organs*. 1984;8(1):66-71.
32. Zillikens MC, van den Berg JW, Wilson JH, Swart GR. Whole-body and segmental bioelectrical-impedance analysis in patients with cirrhosis of the liver: changes after treatment of ascites. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(3):621-5.
33. Guglielmi FW, Contento F, Laddaga L, Panella C, Francavilla A. Bioelectric impedance analysis: experience with male patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1991;13(5):892-5.
34. Larciprete G, Valensise H, Vasapollo B, Altomare F, Sorge R, Casalino B, et al. Body composition during normal pregnancy: reference ranges. *Acta Diabetol*. 2003;40 Suppl 1:S225-32.
35. Fjeld CR, Freundt-Thurne J, Schoeller DA. Total body water measured by 18-O dilution and bioelectrical impedance in well and malnourished children. *Pediatr Res*. 1990;27(1):98-102.
36. Lukaski HC, Siders WA, Nielsen EJ, Hall CB. Total body water in pregnancy: assessment by using bioelectrical impedance. *Am J Clin Nutr*. 1994;59(3):578-85.
37. Mulasi U, Kuchnia AJ, Cole AJ, Earthman CP. Bioimpedance at the bedside: current applications, limitations, and opportunities. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(2):180-93.
38. Ott M, Fischer H, Polat H, Helm EB, Frenz M, Caspary WF, et al. Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995;9(1):20-5.
39. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol*. 2002;86(6):509-16.
40. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF, et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer*. 2008;8:249.

41. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2009;9:37.
42. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, King J, Vashi PG, Grutsch JF, et al. The relationship between bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in advanced colorectal cancer. *Nutr J*. 2008;7:19.
43. Colin-Ramirez E, Castillo-Martinez L, Orea-Tejeda A, Vazquez-Duran M, Rodriguez AE, Keirns-Davis C. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic marker in chronic heart failure. *Nutrition*. 2012;28(9):901-5.
44. Maggiore Q, Nigrelli S, Ciccarelli C, Grimaldi C, Rossi GA, Michelassi C. Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1996;50(6):2103-8.
45. Kuhlmann MK, Zhu F, Seibert E, Levin NW. Bioimpedance, dry weight and blood pressure control: new methods and consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14(6):543-9.
46. Zhou YL, Liu J, Sun F, Ma LJ, Han B, Shen Y, et al. Calf bioimpedance ratio improves dry weight assessment and blood pressure control in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2010;32(2):109-16.
47. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(5):1574-9.
48. Rutter N. Clinical consequences of an immature barrier. *Semin Neonatol*. 2000;5(4):281-7.
49. Novak I, Davies PS, Elliott MJ. Noninvasive estimation of total body water in critically ill children after cardiac operations. Validation of a bioelectric impedance method. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;104(3):585-9.
50. Mayfield SR, Uauy R, Waidelich D. Body composition of low-birth-weight infants determined by using bioelectrical resistance and reactance. *Am J Clin Nutr*. 1991;54(2):296-303.
51. Tang W, Ridout D, Modi N. Assessment of total body water using bioelectrical impedance analysis in neonates receiving intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;77(2):F123-6.
52. Raghavan CV, Super DM, Chatburn RL, Savin SM, Fanaroff AA, Kalhan SC. Estimation of total body water in very-low-birth-weight infants by using anthropometry with and without bioelectrical impedance and H₂[(18)O]. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(3):668-74.
53. Wilson DC, Baird T, Scrimgeour CM, Halliday HL, Reid M, McClure G, et al. Total body water measurement by bioelectrical impedance in the extremely low birth weight infant. *Basic Life Sci*. 1993;60:185-8.
54. Lingwood BE. Bioelectrical impedance analysis for assessment of fluid status and body composition in neonates--the good, the bad and the unknown. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67 Suppl 1:S28-33.
55. Lingwood BE, Coghlan JP, Ward LC, Charles BG, Colditz PB. Prediction of aminoglycoside distribution space in neonates by multiple frequency bioelectrical impedance analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55(9):671-6.
56. Sidhu JS, Charles BG, Triggs EJ, Tudehope DI, Gray PH, Steer PA. Assessment of bioelectrical impedance for individualizing gentamicin therapy in neonates. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993;44(3):253-8.
57. Malbrain ML, Huygh J, Dabrowski W, De Waele JJ, Staelens A, Wauters J. The use of bio-electrical impedance analysis (BIA) to guide fluid management, resuscitation and deresuscitation in critically ill patients: a bench-to-bedside review. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014;46(5):381-91.

58. Plank LD, Monk DN, Woollard GA, Hill GL. Evaluation of multifrequency bioimpedance spectroscopy for measurement of the extracellular water space in critically ill patients. *Appl Radiat Isot.* 1998;49(5-6):481-3.
59. Finn PJ, Plank LD, Clark MA, Connolly AB, Hill GL. Progressive cellular dehydration and proteolysis in critically ill patients. *Lancet.* 1996;347(9002):654-6.
60. Hannan WJ, Cowen SJ, Plester CE, Fearon KC, deBeau A. Comparison of bio-impedance spectroscopy and multi-frequency bio-impedance analysis for the assessment of extracellular and total body water in surgical patients. *Clin Sci (Lond).* 1995;89(6):651-8.
61. Plank LD, Hill GL. Similarity of changes in body composition in intensive care patients following severe sepsis or major blunt injury. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;904:592-602.
62. Hannan WJ, Cowen SJ, Plester C, Fearon KC. Proximal and distal measurements of extracellular and total body water by multi-frequency bio-impedance analysis in surgical patients. *Appl Radiat Isot.* 1998;49(5-6):621-2.
63. Dewitte A, Carles P, Joannes-Boyau O, Fleureau C, Roze H, Combe C, et al. Bioelectrical impedance spectroscopy to estimate fluid balance in critically ill patients. *J Clin Monit Comput.* 2016;30(2):227-33.
64. Balik M, Sedivy J, Waldauf P, Kolar M, Smejkalova V, Pahl J. Can bioimpedance determine the volume of distribution of antibiotics in sepsis? *Anaesth Intensive Care.* 2005;33(3):345-50.
65. Dabrowski W, Kotlinska-Hasiec E, Schneditz D, Zaluska W, Rzecki Z, De Keulenaer B, et al. Continuous veno-venous hemofiltration to adjust fluid volume excess in septic shock patients reduces intra-abdominal pressure. *Clin Nephrol.* 2014;82(1):41-50.
66. Yang SF, Tseng CM, Liu IF, Tsai SH, Kuo WS, Tsao TP. Clinical Significance of Bioimpedance Spectroscopy in Critically Ill Patients. *J Intensive Care Med.* 2017:885066617702591.
67. Pichard C, Kyle UG, Morabia A, Perrier A, Vermeulen B, Unger P. Nutritional assessment: lean body mass depletion at hospital admission is associated with an increased length of stay. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(4):613-8.
68. Joskova V, Patkova A, Havel E, Najpaverova S, Uramova D, Kovarik M, et al. The Bioimpedance Spectroscopy as Useful Tool for Measuring the Fluid Excess and Fluid Management in Severe Polytrauma Patients. *Physiol Res.* Article in press.
69. Savalle M, Gillaizeau F, Maruani G, Puymirat E, Bellenfant F, Houillier P, et al. Assessment of body cell mass at bedside in critically ill patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;303(3):E389-96.
70. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol (1985).* 2000;89(2):465-71.
71. van Oppen AC, van der Tweel I, Alsbach GP, Heethaar RM, Bruinse HW. A longitudinal study of maternal hemodynamics during normal pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1996;88(1):40-6.
72. Berlit S, Stojakowits M, Tuschy B, Weiss C, Leweling H, Sutterlin M, et al. Bioelectrical impedance analysis in the assessment of pre-eclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(1):31-8.
73. Lof M, Forsum E. Evaluation of bioimpedance spectroscopy for measurements of body water distribution in healthy women before, during, and after pregnancy. *J Appl Physiol (1985).* 2004;96(3):967-73.
74. Valensise H, Andreoli A, Lello S, Magnani F, Romanini C, De Lorenzo A. Multifrequency bioelectrical impedance analysis in women with a normal and hypertensive pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):780-3.
75. Ghezzi F, Franchi M, Balestreri D, Lischetti B, Mele MC, Alberico S, et al. Bioelectrical impedance analysis during pregnancy and neonatal birth weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;98(2):171-6.

76. Staelens AS, Vonck S, Molenberghs G, Malbrain ML, Gyselaers W. Maternal body fluid composition in uncomplicated pregnancies and preeclampsia: a bioelectrical impedance analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;204:69-73.
77. da Silva EG, Carvalhaes MA, Hirakawa HS, da Silva EG, Peracoli JC. Bioimpedance in pregnant women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2010;29(4):357-65.
78. Yasuda R, Takeuchi K, Funakoshi T, Maruo T. Bioelectrical impedance analysis in the clinical management of preeclamptic women with edema. *J Perinat Med.* 2003;31(4):275-80.
79. Piuri G, Ferrazzi E, Bulfoni C, Masticci L, Di Martino D, Speciani AF. Longitudinal changes and correlations of bioimpedance and anthropometric measurements in pregnancy: Simple possible bed-side tools to assess pregnancy evolution. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(23):2824-30.
80. Gagliardi G, Tiralongo GM, LoPresti D, Pisani I, Farsetti D, Vasapollo B, et al. Screening for pre-eclampsia in the first trimester: role of maternal hemodynamics and bioimpedance in non-obese patients. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(5):584-8.
81. Valensise H, Larciprete G, Vasapollo B, Novelli G, Altomare F, Andreoli A, et al. Nifedipine-induced changes in body composition in hypertensive patients at term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;106(2):139-43.
82. Morita H, Takeuchi K, Funakoshi T, Mizutori M, Maruo T. Potential use of bioelectrical impedance analysis in the assessment of edema in pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1999;26(3-4):151-4.
83. Larciprete G, Valensise H, Vasapollo B, Di Pierro G, Menghini S, Magnani F, et al. Maternal body composition at term gestation and birth weight: is there a link? *Acta Diabetol.* 2003;40 Suppl 1:S222-4.
84. Simsek T, Simsek HU, Canturk NZ. Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism. *Ulus Cerrahi Derg.* 2014;30(3):153-9.
85. Harris T, Thomas GO, Brohi K. Early fluid resuscitation in severe trauma. *BMJ.* 2012;345:e5752.
86. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Jr., Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma.* 1974;14(3):187-96.
87. Weissman C. Nutrition in the intensive care unit. *Crit Care.* 1999;3(5):R67-75.
88. Investigators N-SS, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-97.
89. Elwyn DH, Kinney JM, Jeevanandam M, Gump FE, Broell JR. Influence of increasing carbohydrate intake on glucose kinetics in injured patients. *Ann Surg.* 1979;190(1):117-27.
90. Tappy L, Chioloro R. Substrate utilization in sepsis and multiple organ failure. *Crit Care Med.* 2007;35(9 Suppl):S531-4.
91. McHoney M, Eaton S, Pierro A. Metabolic response to surgery in infants and children. *Eur J Pediatr Surg.* 2009;19(5):275-85.
92. Van den Berghe GH. Acute and prolonged critical illness are two distinct neuroendocrine paradigms. *Verh K Acad Geneesk Belg.* 1998;60(6):487-518; discussion -20.
93. Weijs PJ, Cynober L, DeLegge M, Kreyman G, Wernerman J, Wolfe RR. Proteins and amino acids are fundamental to optimal nutrition support in critically ill patients. *Crit Care.* 2014;18(6):591.
94. Essen P, McNurlan MA, Gamrin L, Hunter K, Calder G, Garlick PJ, et al. Tissue protein synthesis rates in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1998;26(1):92-100.
95. Rennie MJ. Muscle protein turnover and the wasting due to injury and disease. *Br Med Bull.* 1985;41(3):257-64.
96. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA.* 2013;310(15):1591-600.

97. Casaer MP, Langouche L, Coudyzer W, Vanbeckevoort D, De Dobbelaer B, Guiza FG, et al. Impact of early parenteral nutrition on muscle and adipose tissue compartments during critical illness. *Crit Care Med*. 2013;41(10):2298-309.
98. Monk DN, Plank LD, Franch-Arcas G, Finn PJ, Streat SJ, Hill GL. Sequential changes in the metabolic response in critically injured patients during the first 25 days after blunt trauma. *Ann Surg*. 1996;223(4):395-405.
99. Reid CL, Campbell IT, Little RA. Muscle wasting and energy balance in critical illness. *Clin Nutr*. 2004;23(2):273-80.
100. Campbell IT, Watt T, Withers D, England R, Sukumar S, Keegan MA, et al. Muscle thickness, measured with ultrasound, may be an indicator of lean tissue wasting in multiple organ failure in the presence of edema. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(3):533-9.
101. Gruther W, Benesch T, Zorn C, Paternostro-Sluga T, Quittan M, Fialka-Moser V, et al. Muscle wasting in intensive care patients: ultrasound observation of the M. quadriceps femoris muscle layer. *J Rehabil Med*. 2008;40(3):185-9.
102. Moisey LL, Mourtzakis M, Cotton BA, Premji T, Heyland DK, Wade CE, et al. Skeletal muscle predicts ventilator-free days, ICU-free days, and mortality in elderly ICU patients. *Crit Care*. 2013;17(5):R206.
103. Holte K. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid management in elective surgery. *Dan Med Bull*. 2010;57(7):B4156.
104. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000;85(1):109-17.
105. Cotton BA, Guy JS, Morris JA, Jr., Abumrad NN. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock*. 2006;26(2):115-21.
106. Upadya A, Tilluckdharry L, Muralidharan V, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Fluid balance and weaning outcomes. *Intensive Care Med*. 2005;31(12):1643-7.
107. Boulain T, Boisrame-Helms J, Ehrmann S, Lascarrou JB, Bougle A, Chiche A, et al. Volume expansion in the first 4 days of shock: a prospective multicentre study in 19 French intensive care units. *Intensive Care Med*. 2015;41(2):248-56.
108. Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi XM, Beijing Acute Kidney Injury Trial W. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. *Crit Care*. 2015;19:371.
109. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care*. 2008;12(3):R74.
110. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD, National Heart L, et al. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):966-73.
111. Teixeira C, Garzotto F, Piccinni P, Brienza N, Iannuzzi M, Gramaticopolo S, et al. Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. *Crit Care*. 2013;17(1):R14.
112. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: a retrospective pilot study. *Chest*. 2000;117(6):1749-54.
113. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(9):877-87.
114. McArdle GT, Price G, Lewis A, Hood JM, McKinley A, Blair PH, et al. Positive fluid balance is associated with complications after elective open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;34(5):522-7.
115. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest*. 2005;128(5):3098-108.

116. Elofson KA, Eiferman DS, Porter K, Murphy CV. Impact of late fluid balance on clinical outcomes in the critically ill surgical and trauma population. *J Crit Care.* 2015;30(6):1338-43.
117. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):344-53.
118. Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest.* 2009;136(1):102-9.
119. Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, Bartlett RH, Network NNA. Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J Intensive Care Med.* 2009;24(1):35-46.
120. Rivers EP. Fluid-management strategies in acute lung injury--liberal, conservative, or both? *N Engl J Med.* 2006;354(24):2598-600.
121. Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Huber W, et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care.* 2012;2(Suppl 1 Diagnosis and management of intra-abdominal hyperten):S1.
122. Barmparas G, Liou D, Lee D, Fierro N, Bloom M, Ley E, et al. Impact of positive fluid balance on critically ill surgical patients: a prospective observational study. *J Crit Care.* 2014;29(6):936-41.
123. Shim HJ, Jang JY, Lee SH, Lee JG. The effect of positive balance on the outcomes of critically ill noncardiac postsurgical patients: a retrospective cohort study. *J Crit Care.* 2014;29(1):43-8.
124. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mehta R, Vincent JL, Yates D, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth.* 2014;113(5):740-7.
125. National Heart L, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials N, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2564-75.
126. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(5):990-8.
127. Jia FJ, Yan QY, Sun Q, Tuxun T, Liu H, Shao L. Liberal versus restrictive fluid management in abdominal surgery: a meta-analysis. *Surg Today.* 2017;47(3):344-56.
128. Kayilioglu SI, Dinc T, Sozen I, Bostanoglu A, Cete M, Coskun F. Postoperative fluid management. *World J Crit Care Med.* 2015;4(3):192-201.
129. Goiburu ME, Goiburu MM, Bianco H, Diaz JR, Alderete F, Palacios MC, et al. The impact of malnutrition on morbidity, mortality and length of hospital stay in trauma patients. *Nutr Hosp.* 2006;21(5):604-10.
130. Hejazi N, Mazloom Z, Zand F, Rezaianzadeh A, Amini A. Nutritional Assessment in Critically Ill Patients. *Iran J Med Sci.* 2016;41(3):171-9.
131. Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr.* 2003;22(3):235-9.
132. Martin CM, Doig GS, Heyland DK, Morrison T, Sibbald WJ, Southwestern Ontario Critical Care Research N. Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *CMAJ.* 2004;170(2):197-204.
133. Wooley JA. Indirect calorimetry: applications in practice. *Respir Care Clin N Am.* 2006;12(4):619-33.
134. Fung EB. Estimating energy expenditure in critically ill adults and children. *AACN Clin Issues.* 2000;11(4):480-97.

135. Flancbaum L, Choban PS, Sambucco S, Verducci J, Burge JC. Comparison of indirect calorimetry, the Fick method, and prediction equations in estimating the energy requirements of critically ill patients. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(3):461-6.
136. Haugen HA, Chan LN, Li F. Indirect calorimetry: a practical guide for clinicians. *Nutr Clin Pract.* 2007;22(4):377-88.
137. Guttormsen AB, Pichard C. Determining energy requirements in the ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(2):171-6.
138. Wischmeyer PE. The evolution of nutrition in critical care: how much, how soon? *Crit Care.* 2013;17 Suppl 1:S7.
139. Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clin Nutr.* 2006;25(1):37-44.
140. Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD, Revelly JP, Cayeux RNM, Delarue J, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr.* 2005;24(4):502-9.
141. Izquierdo Fuentes MT, Miranda Parlon MC, Diaz Nunez J, Mora Muniz V, Martinez Estalella G, Bueno Corral JM. [Assessment of changes in body composition in critically ill patients]. *Enferm Intensiva.* 2010;21(3):113-9.
142. Boullata J, Williams J, Cottrell F, Hudson L, Compher C. Accurate determination of energy needs in hospitalized patients. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(3):393-401.
143. Miles JM. Energy expenditure in hospitalized patients: implications for nutritional support. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(6):809-16.
144. Giovannini I, Chiarla C, Boldrini G, Castiglioni GC, Castagneto M. Calorimetric response to amino acid infusion in sepsis and critical illness. *Crit Care Med.* 1988;16(7):667-70.
145. Patkova A, Joskova V, Havel E, Najpaverova S, Uramova D, Kovarik M, et al. Prognostic value of respiratory quotients in severe polytrauma patients with nutritional support. *Nutrition.* 2018;49:90-5.
146. Hoffer LJ. Protein and energy provision in critical illness. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(5):906-11.
147. Patkova A, Joskova V, Havel E, Kovarik M, Kucharova M, Zadak Z, et al. Energy, Protein, Carbohydrate, and Lipid Intakes and Their Effects on Morbidity and Mortality in Critically Ill Adult Patients: A Systematic Review. *Advances in Nutrition.* 2017;8(4):624-34.
148. Pitkin RM. Nutritional support in obstetrics and gynecology. *Clin Obstet Gynecol.* 1976;19(3):489-513.
149. Lederman SA, Paxton A, Heymsfield SB, Wang J, Thornton J, Pierson RN, Jr. Body fat and water changes during pregnancy in women with different body weight and weight gain. *Obstet Gynecol.* 1997;90(4 Pt 1):483-8.
150. Butte NF, Ellis KJ, Wong WW, Hopkinson JM, Smith EO. Composition of gestational weight gain impacts maternal fat retention and infant birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(5):1423-32.
151. In: Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines.* The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC)2009.
152. Cedergren M. Effects of gestational weight gain and body mass index on obstetric outcome in Sweden. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;93(3):269-74.
153. Nohr EA, Bech BH, Vaeth M, Rasmussen KM, Henriksen TB, Olsen J. Obesity, gestational weight gain and preterm birth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21(1):5-14.
154. Claesson IM, Sydsjo G, Brynhildsen J, Cedergren M, Jeppsson A, Nystrom F, et al. Weight gain restriction for obese pregnant women: a case-control intervention study. *BJOG.* 2008;115(1):44-50.
155. Drehmer M, Duncan BB, Kac G, Schmidt MI. Association of second and third trimester weight gain in pregnancy with maternal and fetal outcomes. *PLoS One.* 2013;8(1):e54704.

156. Viswanathan M, Siega-Riz AM, Moos MK, Deierlein A, Mumford S, Knaack J, et al. Outcomes of maternal weight gain. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2008(168):1-223.
157. Margerison Zilko CE, Rehkopf D, Abrams B. Association of maternal gestational weight gain with short- and long-term maternal and child health outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6):574 e1-8.
158. Berggren EK, Groh-Wargo S, Presley L, Hauguel-de Mouzon S, Catalano PM. Maternal fat, but not lean, mass is increased among overweight/obese women with excess gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(6):745 e1-5.
159. Nutrition During Pregnancy: Part I Weight Gain: Part II Nutrient Supplements. Washington (DC)1990.
160. Carmichael S, Abrams B, Selvin S. The association of pattern of maternal weight gain with length of gestation and risk of spontaneous preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1997;11(4):392-406.
161. Siega-Riz AM, Adair LS, Hobel CJ. Maternal underweight status and inadequate rate of weight gain during the third trimester of pregnancy increases the risk of preterm delivery. *J Nutr*. 1996;126(1):146-53.
162. Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, Hoffman HJ, Goldenberg RL. Prenatal weight gain patterns and spontaneous preterm birth among nonobese black and white women. *Obstet Gynecol*. 1995;85(6):909-14.
163. Hutcheon JA, Platt RW, Abrams B, Himes KP, Simhan HN, Bodnar LM. A weight-gain-for-gestational-age z score chart for the assessment of maternal weight gain in pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(5):1062-7.
164. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. Phenotype of infants of mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S156-60.
165. Harvey NC, Poole JR, Javaid MK, Dennison EM, Robinson S, Inskip HM, et al. Parental determinants of neonatal body composition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):523-6.
166. Durnwald C, Huston-Presley L, Amini S, Catalano P. Evaluation of body composition of large-for-gestational-age infants of women with gestational diabetes mellitus compared with women with normal glucose tolerance levels. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(3):804-8.
167. Lindsay CA, Thomas AJ, Catalano PM. The effect of smoking tobacco on neonatal body composition. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(5):1124-8.
168. Catalano PM, Ehrenberg HM. The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *BJOG*. 2006;113(10):1126-33.
169. Farah N, Stuart B, Donnelly V, Kennelly MM, Turner MJ. The influence of maternal body composition on birth weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;157(1):14-7.
170. Mardones-Santander F, Salazar G, Rosso P, Villarroel L. Maternal body composition near term and birth weight. *Obstet Gynecol*. 1998;91(6):873-7.
171. Klebanoff MA, Mednick BR, Schulsinger C, Secher NJ, Shiono PH. Father's effect on infant birth weight. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(5):1022-6.
172. Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Factors affecting fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(5):1459-63.
173. Ibanez L, Sebastiani G, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Gomez-Roig MD, de Zegher F. Gender specificity of body adiposity and circulating adiponectin, visfatin, insulin, and insulin growth factor-I at term birth: relation to prenatal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2774-8.
174. Koo WW, Walters JC, Hockman EM. Body composition in human infants at birth and postnatally. *J Nutr*. 2000;130(9):2188-94.
175. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(6):1698-704.
176. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr*. 1982;35(5 Suppl):1169-75.

177. Friis-Hansen BJ, Holiday M, Stapleton T, Wallace WM. Total body water in children. *Pediatrics*. 1951;7(3):321-7.
178. Meio MD, Sichieri R, Soares FV, Moreira ME. Total body water in small- and appropriate- for gestational age newborns. *J Perinat Med*. 2008;36(4):354-8.
179. Abramovich DR. The weight of placenta and membranes in early pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1969;76(6):523-6.
180. Challier JC, Basu S, Bintein T, Minium J, Hotmire K, Catalano PM, et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta*. 2008;29(3):274-81.
181. Forsum E, Sadurskis A, Wager J. Resting metabolic rate and body composition of healthy Swedish women during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 1988;47(6):942-7.
182. Lof M, Forsum E. Hydration of fat-free mass in healthy women with special reference to the effect of pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(4):960-5.
183. Hytten FE, Thomson AM, Taggart N. Total body water in normal pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1966;73(4):553-61.
184. Emerson K, Jr., Poindexter EL, Kothari M. Changes in total body composition during normal and diabetic pregnancy. Relation to oxygen consumption. *Obstet Gynecol*. 1975;45(5):505-11.
185. Pipe NG, Smith T, Halliday D, Edmonds CJ, Williams C, Coltart TM. Changes in fat, fat-free mass and body water in human normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1979;86(12):929-40.
186. Gernand AD, Christian P, Schulze KJ, Shaikh S, Labrique AB, Shamim AA, et al. Maternal nutritional status in early pregnancy is associated with body water and plasma volume changes in a pregnancy cohort in rural Bangladesh. *J Nutr*. 2012;142(6):1109-15.
187. Carlin A, Alfievic Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(5):801-23.
188. Rosso P, Donoso E, Braun S, Espinoza R, Salas SP. Hemodynamic changes in underweight pregnant women. *Obstet Gynecol*. 1992;79(6):908-12.
189. Khoigani MG, Goli S, Hasanzadeh A. The relationship of hemoglobin and hematocrit in the first and second half of pregnancy with pregnancy outcome. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2012;17(2 Suppl 1):S165-70.
190. Sohlstrom A, Forsum E. Changes in adipose tissue volume and distribution during reproduction in Swedish women as assessed by magnetic resonance imaging. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(2):287-95.
191. Taggart NR, Holliday RM, Billewicz WZ, Hytten FE, Thomson AM. Changes in skinfolds during pregnancy. *Br J Nutr*. 1967;21(2):439-51.
192. Medina TM, Hill DA. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2006;73(4):659-64.
193. Simhan HN, Canavan TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG*. 2005;112 Suppl 1:32-7.
194. Zhong Y, Cahill AG, Macones GA, Zhu F, Odibo AO. The association between prepregnancy maternal body mass index and preterm delivery. *Am J Perinatol*. 2010;27(4):293-8.
195. Mercer B, Milluzzi C, Collin M. Periviable birth at 20 to 26 weeks of gestation: proximate causes, previous obstetric history and recurrence risk. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3 Pt 2):1175-80.
196. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(3):230-40.
197. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA*. 1997;278(12):989-95.

198. Schucker JL, Mercer BM. Midtrimester premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol.* 1996;20(5):389-400.
199. Kathir V, Maurya D, Keepanasseril A. Transvaginal sonographic assessment of cervix in prediction of admission to delivery interval in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017:1-4.
200. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, Group OC. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet.* 2001;357(9261):979-88.
201. Ovalle A, Martinez MA, Kakarieka E, Gomez R, Rubio R, Valderrama O, et al. Antibiotic administration in patients with preterm premature rupture of membranes reduces the rate of histological chorioamnionitis: a prospective, randomized, controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12(1):35-41.
202. Lovett SM, Weiss JD, Diogo MJ, Williams PT, Garite TJ. A prospective, double-blind, randomized, controlled clinical trial of ampicillin-sulbactam for preterm premature rupture of membranes in women receiving antenatal corticosteroid therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(5):1030-8.
203. Christmas JT, Cox SM, Andrews W, Dax J, Leveno KJ, Gilstrap LC. Expectant management of preterm ruptured membranes: effects of antimicrobial therapy. *Obstet Gynecol.* 1992;80(5):759-62.
204. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 2003;101(1):178-93.
205. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Grimes-Dennis J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(10):CD007062.
206. Meller CH, Izbizky G, Otano L. Update on the use of magnesium sulphate for fetal neuroprotection in preterm birth. *Arch Argent Pediatr.* 2015;113(4):345-51.
207. Vermillion ST, Soper DE, Bland ML, Newman RB. Effectiveness of antenatal corticosteroid administration after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(4):925-9.
208. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(2):131-9.
209. Lewis DF, Fontenot MT, Brooks GG, Wise R, Perkins MB, Heymann AR. Latency period after preterm premature rupture of membranes: a comparison of ampicillin with and without sulbactam. *Obstet Gynecol.* 1995;86(3):392-5.
210. Vidaeff AC, Doyle NM, Gilstrap LC, 3rd. Antenatal corticosteroids for fetal maturation in women at risk for preterm delivery. *Clin Perinatol.* 2003;30(4):825-40, vii.
211. Vidaeff AC, Belfort MA, Steer PJ. Antenatal corticosteroids: a time for more careful scrutiny of the indications? *BJOG.* 2016;123(7):1067-9.
212. Asztalos EV, Murphy KE, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, Saigal S, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). *JAMA Pediatr.* 2013;167(12):1102-10.
213. Eriksson L, Haglund B, Ewald U, Odland V, Kieler H. Health consequences of prophylactic exposure to antenatal corticosteroids among children born late preterm or term. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(12):1415-21.
214. Alexander N, Rosenlocher F, Stalder T, Linke J, Distler W, Morgner J, et al. Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity in term-born children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3538-44.
215. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med.* 2016;375(5):486-7.
216. Practice Bulletin No. 160: Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2016;127(1):e39-51.

217. Haddad R, Tromp G, Kuivaniemi H, Chaiworapongsa T, Kim YM, Mazor M, et al. Human spontaneous labor without histologic chorioamnionitis is characterized by an acute inflammation gene expression signature. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(2):394 e1-24.
218. Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):75-83.
219. Weiner CP, Sabbagha RE, Vaisrub N, Depp R. A hypothetical model suggesting suboptimal intrauterine growth in infants delivered preterm. *Obstet Gynecol.* 1985;65(3):323-6.
220. Daskalakis GJ, Papantoniou NE, Koutsodimas NB, Papapanagiotou A, Antsaklis AJ. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth. *J Obstet Gynaecol.* 2000;20(4):347-53.
221. Nunes V, Cross J, Speich JE, Morgan DR, Strauss JF, 3rd, Ramus RM. Fetal membrane imaging and the prediction of preterm birth: a systematic review, current issues, and future directions. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):387.
222. Thraikill KM, Clemmons DR, Busby WH, Jr., Handwerger S. Differential regulation of insulin-like growth factor binding protein secretion from human decidual cells by IGF-I, insulin, and relaxin. *J Clin Invest.* 1990;86(3):878-83.
223. Schober L, Radnai D, Schmitt E, Mahnke K, Sohn C, Steinborn A. Term and preterm labor: decreased suppressive activity and changes in composition of the regulatory T-cell pool. *Immunol Cell Biol.* 2012;90(10):935-44.
224. Prins JR, Boelens HM, Heimweg J, Van der Heide S, Dubois AE, Van Oosterhout AJ, et al. Preeclampsia is associated with lower percentages of regulatory T cells in maternal blood. *Hypertens Pregnancy.* 2009;28(3):300-11.
225. Winger EE, Reed JL. Low circulating CD4(+) CD25(+) Foxp3(+) T regulatory cell levels predict miscarriage risk in newly pregnant women with a history of failure. *Am J Reprod Immunol.* 2011;66(4):320-8.
226. Lee JY, Kim YL, Jeong JE, Ahn JW. Prediction of pregnancy complication occurrence using fetal cardiac output assessments made by ultrasonography at 20 to 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol Sci.* 2017;60(4):336-42.
227. Ekin A, Gezer C, Kulhan G, Avci ME, Taner CE. Can platelet count and mean platelet volume during the first trimester of pregnancy predict preterm premature rupture of membranes? *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(1):23-8.
228. Hassanzadeh A, Paknahad Z, Khoigani MG. The relationship between macro- and micro-nutrients intake and risk of preterm premature rupture of membranes in pregnant women of Isfahan. *Adv Biomed Res.* 2016;5:155.
229. Gupta R, Nagarsenkar A. Using Sonographically Estimated Myometrial Thickness in Prediction of Latency Interval in Cases of Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM). *J Obstet Gynaecol India.* 2016;66(6):431-5.
230. Han TS, Lean ME. Lower leg length as an index of stature in adults. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996;20(1):21-7.
231. zdravotnické váhy [cited 2018 03.04.]. Available from: <https://www.zdravotnicke-vahy.cz/img/fotogalerie/specialni-vahy/max/4TVLA12-200.jpg>.
232. antropometr [cited 2018 31.03.]. Available from: http://www.trystom.cz/imgcache/datafiles-antropometr-mg-6187_733_550_19068.jpg.
233. Malbrain ML, Huygh J, Wauters J. The Role for Bio-Electrical Impedance Analysis in Critically Ill Patients. *ICU Management & Practice.* 2014;14(3).
234. Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol.* 1949;109(1-2):1-9.
235. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1918;4(12):370-3.

236. van Raaij JM, Peek ME, Vermaat-Miedema SH, Schonk CM, Hautvast JG. New equations for estimating body fat mass in pregnancy from body density or total body water. *Am J Clin Nutr.* 1988;48(1):24-9.
237. Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc.* 1980;12(3):175-81.
238. Streat SJ, Beddoe AH, Hill GL. Measurement of total body water in intensive care patients with fluid overload. *Metabolism.* 1985;34(7):688-94.
239. El Mestoui Z, Jalalzadeh H, Giannakopoulos GF, Zuidema WP. Incidence and etiology of mortality in polytrauma patients in a Dutch level I trauma center. *Eur J Emerg Med.* 2017;24(1):49-54.
240. Investigators RRTS, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, et al. An observational study fluid balance and patient outcomes in the Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy trial. *Crit Care Med.* 2012;40(6):1753-60.
241. Claire-Del Granado R, Mehta RL. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):109.
242. Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2005;33(8):1681-7.
243. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2002;30(10):2175-82.
244. Jaffrin MY, Morel H. Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods. *Med Eng Phys.* 2008;30(10):1257-69.
245. Buchholz AC, Bartok C, Schoeller DA. The validity of bioelectrical impedance models in clinical populations. *Nutr Clin Pract.* 2004;19(5):433-46.
246. Huygh J, DeVos J, Hofkens P-J. Comparison of bio-electrical impedance analysis in healthy volunteers and critically ill patients. *Fluids.* 2013;2(2):185-6.
247. Kreimeier U. Pathophysiology of fluid imbalance. *Crit Care.* 2000;4 Suppl 2:S3-7.
248. Uehara M, Plank LD, Hill GL. Components of energy expenditure in patients with severe sepsis and major trauma: a basis for clinical care. *Crit Care Med.* 1999;27(7):1295-302.
249. Frankenfield D, Hise M, Malone A, Russell M, Gradwell E, Compher C, et al. Prediction of resting metabolic rate in critically ill adult patients: results of a systematic review of the evidence. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(9):1552-61.
250. Ismael S, Savalle M, Trivin C, Gillaizeau F, D'Auzac C, Faisy C. The consequences of sudden fluid shifts on body composition in critically ill patients. *Crit Care.* 2014;18(2):R49.
251. Hronek M, Klemera P, Tosner J, Hrniciarikova D, Zadak Z. Anthropometric measured fat-free mass as essential determinant of resting energy expenditure for pregnant and non-pregnant women. *Nutrition.* 2011;27(9):885-90.
252. Lof M, Olausson H, Bostrom K, Janerot-Sjoberg B, Sohlstrom A, Forsum E. Changes in basal metabolic rate during pregnancy in relation to changes in body weight and composition, cardiac output, insulin-like growth factor I, and thyroid hormones and in relation to fetal growth. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(3):678-85.
253. Butte NF, Wong WW, Treuth MS, Ellis KJ, O'Brian Smith E. Energy requirements during pregnancy based on total energy expenditure and energy deposition. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(6):1078-87.
254. Ajjimaporn A, Somprasit C, Chaunchaiyakul R. A Cross-sectional Study of Resting Cardio-respiratory and Metabolic Changes in Pregnant Women. *J Phys Ther Sci.* 2014;26(5):779-82.
255. Dodrill P, Cleghorn G, Donovan T, Davies P. Growth patterns in preterm infants born appropriate for gestational age. *J Paediatr Child Health.* 2008;44(6):332-7.

256. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR, et al. The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(6):F492-500.
257. Ramel SE, Gray HL, Ode KL, Younge N, Georgieff MK, Demerath EW. Body composition changes in preterm infants following hospital discharge: comparison with term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(3):333-8.
258. Gianni ML, Roggero P, Mosca F. [Growth and body composition in the premature infant]. *Minerva Pediatr.* 2010;62(3 Suppl 1):83-5.