

Oponentský posudok habilitačnej práce

MUDr. Michal Koucký, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze, 1. Lékařská fakulta

**Současný pohled na pozadí a management spontánního předčasného porodu**

Vypracoval:

Prof. MUDr. Jozef Záhumenský, Ph.D.

II. Gynekologicko pôrodnická klinika LFUK a UNB

Nemocnica Ružinov

Ružinovská 6

821 06 Bratislava

## Obsah a formálna stránka

Práca má celkovo 207 strán, z toho 82 strán tvorí teoretický úvod do problematiky a podrobná analýza súčasných poznatkov o predčasnom pôrode. Vlastný príspevok k problematike tvorí 73 strán textu, ktorý je koncipovaný ako súbor komentovaných prác autora. Celkovo obsahuje 6 pôvodných vedeckých prác publikovaných v medzinárodných časopisoch s impact faktorom (IF).

Nasleduje diskusia, v ktorej autor kriticky hodnotí svoje publikované práce a ich prínos pre poznanie patomechanizmu predčasného pôrodu, ale aj možnosti jeho managementu predovšetkým na hranici viability plodu.

Napriek faktu, že sa jedná o súbor publikovaných a komentovaných štúdií, habilitačná práca ako celok pôsobí veľmi kompaktné a kapitoly logicky na seba nadväzujú. Prináša komplexný ucelený pohľad na problematiku spontánneho predčasného pôrodu od molekulárnej úrovne až po klinický management. Jazyk práce je zrozumiteľný, komentáre tvoria logické prepojenie medzi publikovanými prácami. V práci som nenašiel preklepy ani vážne gramatické chyby. Text sa číta dobre, jazyk je pútavý a zrozumiteľný. Práca je veľmi bohato zazdrojovaná obsahuje 505 citácií, ktoré sú citované podľa výskytu v texte. V zozname literatúry je jedna nejednotnosť, názvy zdrojových časopisov sú písané väčšinou italicom, niektoré však normálnym fontom. Literatúra je v texte citovaná v hranatých zátvorkách s medzerou medzi zátvorkou a číslom citácie, čo pôsobí rušivo, pretože pri zarovnávaní riadkov sa medzera nejednotne zväčšuje. Autor robí medzery medzi zátvorkou a textom aj v iných prípadoch, našiel som aj nejednotnosť pri písaní, ale nie vo všetkých prípadoch, našiel som v texte aj medzery pred bodkou a čiarkou. Tento drobný rušivý moment by isto odstránila poctivá jazyková korektúra.

Inak citácie sú recentné, z relevantných zdrojov, našiel som medzi nimi v podstate všetky relevantné práce, ktoré sa týkajú danej problematiky. Citácie sú použité predovšetkým v úvode publikácie, v ktorej sa problematika spontánneho predčasného pôrodu rozoberá veľmi podrobne a vyčerpávajúco.

Práca obsahuje v úvodnej časti aj 6 grafov, ktoré sú prehľadné a vhodne dopĺňajú text.

V prvej časti samotnej vlastnej práce autor komentuje svoje dve publikácie týkajúce sa úlohy T regulačných lymfocytov v patogenéze predčasného pôrodu. V prácach bolo dokázané, že nízke hladiny T reg lymfocytov v spojení so skráteným krčkom maternice zvyšujú riziko predčasného pôrodu až 35 násobne. Pretože doteraz nie sú k dispozícii citlivé prediktívne faktory, ktoré by zvyšovali špecifitu cervikometrie, sledovanie hladín T regulačných lymfocytov by v budúcnosti mohlo znamenať výrazne lepšiu selekciu žien, ktoré vyžadujú nejakú medicínsku akciu (hospitalizácia, tokolyza, kortikoidy) pri zistení skráteného krčka maternice. Rovnako z týchto prác vyplynulo prvé zistenie, že vaginálne podávanie progesterónu štatisticky nevýznamne zvyšuje hladinu T regulačných lymfocytov, čo by mohlo ukazovať aj na celkové efekt tohto preventívneho opatrenia.

Vaginálnej aplikácií progesterónu sa autor venuje aj v druhej časti práce. Hoci sa predpokladá priamy pozitívny vplyv vaginálneho progesterónu na expresiu vlastných receptorov v tkanive cervixu a tým vyšší supresívny potenciál cirkulujúceho progesterónu na jeho remodelačné zmeny a predčasný pôrod, v druhej časti práce autor prináša aj zaujímavé zistenie, že vaginálna aplikácia progesterónu má vplyv aj na zmenu intracervikálneho mikrobiómu v zmysle nižšej kolonizácia baktériou

ureaplazma urealyticum, ktorej prítomnosť v cervikovaginálnom sekréte je asociovaná s vyšším rizikom predčasného pôrodu. Je známy fakt, že antibiotická liečba nie je úspešná pri eradikácii ureaplaziem ani pri znižovaní rizika predčasného pôrodu. Zistenie, že vaginálne podávanie progesterónu môže mať pozitívny vplyv aj na samotnú kolonizáciu by po overení ďalšími prácami mohlo rozšíriť spektrum žien, ktoré majú benefit z vaginálneho podávania progesterónu pri prevencii predčasného pôrodu.

V ďalších dvoch prácach sa autor venuje úlohe jednej z dráh aktivácie komplementu pri výskyte niektorých tehotenských komplikácií. Pretože predčasný pôrod, ale aj opakované potrácanie a preeklampsia sú považované za tehotenské komplikácie spojené so zápalom, autor vo svojich prácach prináša dôkazy, že abnormálne hladiny manosa-binding lectinu, ktorý je zodpovedný za aktiváciu komplementu pri bakteriálnej infekcii môžu mať vzťah k týmto patológiám. Pri predčasnom pôrode je táto asociácia pomerne silná, pri ostatných patológiách výsledky nedosiahli štatistickú významnosť.

V poslednej časti práce sa autor venuje kontroverznej a veľmi diskutovanej téme, a to starostlivosti o novorodencov narodených v tzv. šedej zóne viability, medzi 22. a 26. týždňom tehotnosti. Analýzou pomerne veľkého súboru 166 novorodencov potvrdili, že prežívanie bez morbidít je spojené predovšetkým s predĺžením gestačného týždňa tehotnosti a s prenatálnym podaním kompletnej kúry kortikosteroidov. Tieto dáta sú veľmi cenné aj pri plnom informovaní rodičov o prognóze takto nezrelých novorodencov.

### **Aktuálnosť práce a prínos pre vedu a pre prax**

Predčasný pôrod patrí medzi tzv. veľké tehotenské syndrómy, ktoré svojimi následkami výrazne ovplyvňujú perinatálne výsledky. Napriek dlhoročnému výskumu a snahe sa nedarí v západných krajinách znižovať prevalenciu predčasných pôrodov, naopak ich výskyt stále mierne narastá. Vďaka obrovským pokrokom v neonatologickej starostlivosti sa zvyšuje prežívanie detí aj s extrémne nízkou pôrodnou hmotnosťou, rapídne stúpa aj počet detí prežívajúcich bez žiadneho handicapu. Starostlivosť o predčasne narodené deti spotrebúva viac ako 30% prostriedkov vynaložených na starostlivosť o deti do 1 roku života, pritom predčasne narodené deti tvoria iba 7% tejto populácie. Predčasný pôrod je najdôležitejšou príčinou dlhodobých porúch neuromotorického vývoja detí.

Klinické známky predčasného pôrodu sú v tehotnosti pomerne časté, jedná sa o jeden z najčastejších pôrodných dôvodov na hospitalizáciu v tehotnosti. Avšak ani u zjavných známkach predčasného pôrodu (kontrakcie, zmena vaginálneho nálezu) minimálne polovica žien predčasne neporodí a v podstate nevyžaduje žiadnu akciu. V súčasnosti však chýba jasné kritérium, ktoré by presne oddelilo ženy a novorodencov, ktoré budú mať výhodu z iatrogénnych zásahov (tokolýza, kortikoidy, eventuálne transfer in utero) a u ktorých sa jedná o overtreatment. Práve publikované práce MUDr. Kouckého o význame cytoflowmetrického stanovenia zastúpenia subtypove T lymfocytov v materskom obehú otvárajú nové možnosti presnejšej diferenciacie týchto žien.

Práca prináša viaceré konkrétne poznatky, ktoré rozširujú naše teoretické vedomosti o patomechanizme predčasného pôrodu, ale dáva aj námety pre ďalšie štúdie o ich využití priamo v medicínskej praxi.

### **Vyjadrenie k originalite**

Na základe podkladov spracovaných predsedom habilitačnej komisie prof. MUDr. Marianom Kacerovským, Ph.D., konštatujem, že habilitačná práca MUDr. Michala Kouckého, Ph.D. spĺňa kritériá originality v plnej miere bez akýchkoľvek známkov plagiátorstva.

### **Pripomienky k práci a otázky**

K práci nemám žiadne zásadné pripomienky.

Otázka:

Vo Vašej práci ste zistili, že ženy užívajúce vaginálny progesterón pre známky predčasného pôrodu majú nižší výskyt cervikovaginálnej kolonizácie ureaplasma urealyticum a zároveň ženy s negatívnym sterom mali nižšie riziko predčasného pôrodu. Nazdávate sa, že vaginálny progesterón skutočne takto priaznivo ovplyvňuje cervikálny mikrobióm a teoreticky možno uvažovať, že by mal efekt aj u žien s pozitívnou kolonizáciou bez iných rizikových faktorov (cervikometria, anamnéza)?

### **Záver**

Habilitačná práca MUDr. Michala Kouckého, Ph.D. prináša jednoznačne nové významné vedecké poznatky rozširujúce naše vedomosti nielen o patomechanizme predčasného pôrodu, ale aj o možnostiach jeho predikcie u tehotných žien. Preto odporúčam prácu prijať v predloženej forme a na jej základe doporučujem udeliť titul docent pre odbor gynekológia a pôrodnictvo.

V Bratislave 23.4.2021

Prof. MUDr. Jozef Záhumenský, Ph.D.