

Oponentský posudek disertační práce

Název: **Ultrazukové markery infekčních komplikací u předčasného odtoku plodové vody**

Autor: MUDr. Richard Špaček

Školitel: prof. MUDr. Marian Kacerovský, Ph.D.

Studijní obor: Gynekologie a porodnictví

Místo, rok předložení: Hradec Králové, 2022

Předložená dizertační práce MUDr. Richarda Špačka má 87 stran vlastního textu včetně názorných tabulek, obrázků a grafů. Práce je rozdělena do 8 kapitol, kterým předchází souhrn v českém a anglickém jazyce. První kapitola je tvořena úvodem s aktuálním souhrnem současných poznatků na dané téma, dále je uvedena hypotéza samotné vědecké práce autora, popis souboru a metodiky, popis statistického zpracování, dosažené výsledky vědecké práce, diskuse a závěr. Součástí disertační práce je také obsáhlý seznam citované literatury.

V 1. kapitole autor přehledně shrnuje problematiku předčasného porodu, incidenci a klinické členění dle gestačního stáří a příčiny. V dalším textu se zaměřuje na problematiku předčasného odtoku plodové vody (PPROM) před 37. týdnem těhotenství. Stručně jsou vyjmenovány nejčastější rizikové faktory spojené s PPRM a je konstatováno, že se jedná o nepredikovatelnou a nepreventabilní komplikaci, což významně stěžuje identifikaci a implementaci diagnostických a preventivních postupů. Stran diagnostiky PPRM autor velmi správně zdůrazňuje význam klinického vyšetření a vizualizace odtoku plodové vody jako zlatého standardu. Současné klinické postupy zohledňují fakt, že nejdůležitější determinantou neonatální morbidity a mortality je gestační stáří. V případě volby konzervativního postupu autor zdůrazňuje význam znalosti intraamniálního prostředí.

V dalším textu autor vysvětluje pojem mikrobiální intraamniální invaze (MIAC) a intraamniální zánět (IAI). Srozumitelně vysvětluje rozdíl mezi těmito dvěma klinickými jednotkami, jejich možné příčiny a současné možnosti diagnostiky. V souvislosti s průkazem MIAC a IAI autor podrobně rozebírá 4 základní situace, které je možné v případě PPRM popsat.

V závěru 1. kapitoly se autor zabývá současnými možnostmi diagnostiky infekčních a zánětlivých komplikací PPRM. Zdůrazňuje význam hledání neinvazivních metod diagnostiky a uvádí přehled potenciálně využitelných laboratorních markerů a ultrazukového vyšetření.

Ve 2. a 3. kapitole se autor věnuje hypotézám a specifickým cílům vlastní vědecké práce. Klade si otázky, zda přítomnost intraamniálního zánětu (IAI) u plodů s PPRM ovlivňuje krevní tok v portálním systému plodu, zda se liší stav intraamniální infekce a sterilního intraamniálního zánětu u plodů s PPRM v koncentraci zánětlivých mediátorů v plodové vodě a konečně zda stanovení krevních toků v portálním systému plodu a stanovení zánětlivých mediátorů v plodové vodě lze využít v diagnostice IAI a jeho subtypů.

Ve 4. kapitole autor popisuje charakteristiku souboru a metodiku vlastní vědecké práce. V případě ultrazukové diagnostiky zaměřené na dopplerometrii portálního systému a venózního duktů plodu se jednalo se o prospektivní studii s nábořem pacientek ze dvou pracovišť s potvrzenou diagnózou PPRM. Studie byla schválena etickou komisí ve fakultní nemocnici Ostrava i ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. V případě využití stanovení koncentrace granzymu A v plodové vodě u plodů s PPRM

se jednalo o retrospektivní kohortovou studii, kdy soubor tvořili pacientky diagnostikované ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové. Sběr vzorků plodové vody za účelem dalšího vědeckého využití byl schválen etickou komisí.

Metodika vlastní vědecké práce je detailně popsána včetně přesných definic jednotlivých klinických stavů a popisu metod použitých pro statistickou analýzu.

V kapitole číslo 5 jsou uvedeny výsledky vlastní vědecké práce formou tabulek a grafů se slovním komentářem. V rámci studie zaměřené na využití dopplerometrie portálního systému se na souboru 81 těhotných žen s PPROM podařilo autorovi prokázat korelaci mezi průtokem slezinnou žílou plodu a průkazem intraamniálního zánětu v případech s prokázaným PPROM. Tyto plody mají vyšší hodnoty pulzatilního indexu ve slezinné žíle. U ostatních cév portálního systému nebyla korelace prokázána. Na základě výsledků studie autor stanovil optimální hraniční hodnotu pulzatilního indexu ve slezinné žíle. V rámci studie zaměřené na koncentraci extracelulárního granzymu A v plodové vodě se autorovi na souboru 166 těhotných žen s diagnostikovaným PPROM podařilo prokázat rozdíl mezi případy se sterilním intraamniálním zánětem a ostatními klinickými stavy. Na základě těchto výsledků autor stanovil optimální hraniční hodnotu koncentrace granzymu A pro identifikaci intraamniálního zánětu.

Šestá kapitola je věnována diskusi včetně výčtu silných a slabých stránek obou studií. V sedmé kapitole autor přehledně formuluje závěry obou studií.

Aktuálnost zvoleného tématu:

Téma neinvazivního průkazu infekčních a zánětlivých komplikací u gravidit s PPROM je téma vysoce aktuální. Tomuto tématu se věnuje řada výzkumných týmů po celém světě. Pracoviště v Hradci Králové patří ke světově uznávaným centrům, které tuto problematiku dlouhodobě úspěšně rozvíjí. Zlatým standardem v diagnostice intraamniální infekce i intraamniálního zánětu zůstává stále průkaz ze vzorku plodové vody. Amniocentéza je nicméně invazivním výkonem, zatíženým diskomfortem pro pacientku, ale také rizikem komplikací, které nelze zcela eliminovat u žádného invazivního výkonu. Proto pokračuje intenzivní snaha o identifikaci dostatečně senzitivního neinvazivního vyšetření, které by aminocentézu bylo schopné adekvátně nahradit.

Splnění sledovaných cílů:

Autor dokázal srozumitelně a smysluplně formulovat vědecké hypotézy a cíle. Těmto cílům přizpůsobil metodiku dvou samostatných studií. Formulované cíle byly beze zbytku splněny a to na dostatečně velkých souborech těhotných žen. Bylo využito pokročilých metod statistického zpracování, které byly pro jednotlivé hodnocené parametry vhodně zvoleny. Výsledky obou studií byly publikovány jak v českých odborných periodících, tak v renomovaných zahraničních časopisech s vysokým IF.

Přínos práce pro vědu a pro praxi:

Autorovi práce se podařilo odpovědět na otázku možného využití dopplerometrie portálního systému plodu u gravidit komplikovaných PPROM pro průkaz intraamniální infekce a intraamniálního zánětu. Byla prokázána významná korelace mezi průtokem slezinnou žílou u plodu a přítomností intraamniálního zánětu. Současně byla díky dostatečně velkému počtu měřených vzorků stanovena hraniční hodnota pulzatilního indexu. Tento poznatek lze plně využít v klinické praxi a nahradit tak u

části pacientek invazivní odběr plodové vody. V případě stanovení granzymu A v plodové vodě se podařilo autorovi prokázat významnou korelaci při existenci sterilního intraamniálního zánětu. Stanovenou hraniční hodnotu granzymu A lze taktéž využít v klinické praxi a rozšířit tak spektrum vyšetřovaných markerů, což ve svém důsledku povede k dalšímu zpřesnění diagnostiky. Vědecký přínos obou uvedených klinických studií je vysoký a má potenciál přispět k rozšíření diagnostiky infekčních a zánětlivých komplikací u těhotenství komplikovaných PPRM.

Otázky na autora:

1. V metodice své práce, která se týká využití dopplerometrie u plodu při prokázaném PPRM uvádíte, že bylo ultrazvukové vyšetření plodu provedeno vždy před podáním kortikosteroidů, antibiotik a tokolýzy. Jaký vliv na dopplerometrii portálního systému by dle vašeho názoru podání těchto léků mohlo mít a jak by mohlo ovlivnit diagnostiku intraamniálního zánětu, případně po jaké době od podání uvedené medikace?
2. Jak obtížné je měření dopplerometrie portálního systému plodu? Lze vyšetření provést u všech pacientek? Kolik pacientek je nutné vyšetřit pro plné zvládnutí metodiky měření? Jsou známy jiné okolnosti u plodu, které mohou průtok portálním systémem ovlivňovat a které je tedy nutno při hodnocení vzít v úvahu?
3. Jak je finančně náročné vyšetření granzymu A z plodové vody? Je známo, jaké jiné stavy mohou výsledek vyšetření ovlivnit nebo zkreslit?

Závěr:

Konstatuji, že MUDr. Richard Špaček prokázal v předložené disertační práci, že je schopen samostatné vědecké práce, formulování hypotéz a cílů, stanovení metodiky a zpracování klinických dat, včetně jejich hodnocení a klinické interpretace výsledků. Publikační aktivita je více než dostatečná.

Disertační práce MUDr. Richarda Špačka splňuje požadavky standardně kladené na disertační práci v oboru porodnictví a gynekologie.

Na základě výše uvedeného doporučuji MUDr. Richardu Špačkovi po úspěšné obhajobě disertační práce udělení akademického titulu philosophiae doctor ve zkratce Ph.D.

V Brně dne 5.8.2022

doc. MUDr. Lukáš Hruban, Ph.D., MBA