

UNIVERZITA KARLOVA
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



AUTOREFERÁT DISERTAČNÍ PRÁCE
MUDr. Lubomír Hašík

Praha 1. 9. 2022

MUDr. Lubomír Hašík

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor:	Preventivní medicína a epidemiologie
Předseda oborové rady:	doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D.
Školící pracoviště:	Ústav pro péči o matku a dítě
Autor:	MUDr. Lubomír Hašík
Školitel:	prof. MUDr. Ladislav Krofta, CSc., MBA
Oponenti:	prof. MUDr. Marek Ľubušký, Ph.D., MHA prof. MUDr. Jozef Záhumenský, Ph.D.

Obsah

1. Abstrakt	4
2. Abstract	5
3. Souhrn disertační práce	6
4. Summary of dissertation	7
5. Hypotézy a cíle práce	9
6. Materiál a metodika	10
7. Výsledky	13
8. Diskuse	15
9. Závěr	19
10. Seznam publikací autora	22
11. Životopis autora	26

1. Abstrakt

Úvod:

Průkaz in vitro simulace akutní feto-fetální transfuze monochoriálních (MC) dvojčat s fyziologickým průběhem gravidity.

Metodika:

Prospektivní studie analyzující 99 monochoriálních placent s fyziologickým průběhem. Pro přípravu a analýzu placent byl použit speciálně navržený protokol. Simulace byla prováděna pomocí kanylace umbilikálních arterií propojených na pár infuzních setů a fixovaných pomocí mechanické rtuťové manžety tonometru. Tonometr byl natlakován na 30 a 40 mmHg simulující střední arteriální tlak plodu odpovídající druhému a třetímu trimestru. Pozitivní nález akutní feto-fetální transfuze (FFTR) byl stanoven jako množství barviva převyšující 1 ml, které vyteklo z pupečnickového pahýlu simulujícího mrtvý plod. Ve vztahu k akutní FFTR byl statisticky analyzován počet a typ placentárních anastomóz, charakter a vzdálenosti úponů pupečnicků a rozsah placentárních ploch u obou plodů.

Výsledky:

Celkem bylo prokázáno 49/99 (49,5 %) případů akutní FFTR s průměrnou dobou transfuze 1 ml 30 s (19-46 s). FFTR byla přítomna u 49/78 (62,8 %) placent s arterio-arteriální (A-A) anastomózou. Střední průměr A-A anastomóz s pozitivním a negativním průkazem FFTR byl 2,0 mm, respektive 1,0 mm. Prokázaná interfetální transfuze byla 8 %, 31 % a 61 % u A-A anastomóz s průměrem pod 0,5 mm, 0,5-1,5 mm a nad 1,5 mm ($p < 0,001$). A-A anastomózy s průměrem $>1,5$ mm vykazovaly OR 44,2 (95% CI 5,54-352,39). V případě koexistence A-A anastomózy a vzdálenosti pupečnicku ≤ 5 . percentil byl výskyt pozitivního nálezu FFTR v 90,9 %.

Závěr:

Potenciální riziko akutní FFTR u MC dvojčat je způsobeno především přítomností a povahou A-A anastomóz. Zásadní roli hraje průměr a délka cév, která klinicky souvisí se vzdáleností úponů pupečnicků.

2. Abstract

Introduction:

Thanks to shared circulation in monochorionic twins, single intrauterine fetal death (IUD) may lead to acute fetofetal transfusion (FFTR). The objective of the study was to describe our model of FFTR simulation after IUD in monochorionic (MC) twins.

Methods: Prospective study analyzed 99 fresh MC placentas with the physiological course. A specially designed protocol was used for the preparation and analysis of the placentas. A pair of infusion sets fixed together using a mechanical mercury sphygmomanometer cuff was connected to the cannulated umbilical arteries. The tonometer was pressurized up to 30 and 40 mmHg. A positive finding of FFTR was determined as the amount exceeding 1 ml of dye flowed out of the umbilical cord simulating a dead fetus. The number and types of anastomoses, types, and distances between cords insertions, and the size of the placental areas for each fetus were also statistically analyzed. The placental angioarchitecture with and without proven FFTR was statistically compared, odds ratio (OR) and multivariable logistic analysis were performed.

Results: A total of 49/99 (49.5%) cases of FFTR was proven, and the average transfusion time of 1 ml was 30 s (19-46 s). FFTR was present in 49/78 (62.8%) of placentas with arterio-arterial (A-A) anastomosis. The median diameter of A-A anastomoses with the present, and absent FFTR was 2.0 mm and 1.0 mm, respectively. The proven interfetal transfusion was 8%, 31%, and 61% in A-A anastomoses with a diameter below 0,5 mm, 0,5-1,5 mm, and above 1,5 mm, respectively ($p < 0,001$). A-A anastomoses diameter >1.5 mm had OR of 44.2 (95% CI 5.54-352.39). In the case of coexistence of A-A anastomosis and umbilical cord distance \leq 5th percentile, the FFTR occurred in 90.9%.

Discussion: The potential risk of FFTR in monochorionic twins is mainly due to the presence and nature of A-A anastomoses. The diameter and length of the vessels play a crucial role, which is clinically related to the distance of the umbilical cords insertions.

3. Souhrn disertační práce

Disertační práce představuje pilotní studii demonstrující in vitro simulaci procesu akutní FFTR monochooriálních (MC) dvojčat s fyziologickým průběhem těhotenství. Simulace byla prováděna na porozených monochooriálních placentách dle stanoveného protokolu a podmínek. Primárním cílem studie bylo stanovit bazální rizika pro akutní FFTR v případě úmrtí jednoho z plodů. Sekundárními cíli byla analýza placentární vaskulární sítě se zaměřením na interfetální anastomózy v souvislosti s placentárními teritorii, charakterem úponů pupečnicků včetně jejich vzájemné vzdálenosti.

Hlavním patofyziologickým podkladem pro vznik akutní FFTR je arterio-arteriální (A-A) anastomóza. Prokázaná akutní FFTR byla u 49,5 % MC těhotenství se střední dobou transfuze 1 ml / 30 sekund (18,8-46,3 s). Průměrná šíře A-A anastomóz u skupiny s pozitivní a negativní akutní FFTR byla 2,0 mm, respektive 1,0 mm. Riziko akutní FFTR se významně zvyšovalo se zvyšujícím se průměrem cévy. Přítomnost A-A anastomóz s průměrem > 1,5 mm byla spojena s rizikem interfetální transfuze s OR 44,2. Délka anastomóz nebyla z hlediska akutní FFTR statisticky významná. S klesající vzdáleností se naopak riziko výrazně zvyšovalo.

Celkový podíl paracentrálních, marginálních a velamentózních úponů pupečnicku byl u 66 %, 31 % a 3 % případů. Blízký úpon pupečnicku byl stanoven na 4 cm (5. percentil) vykazující prakticky 100% riziko akutní FFTR. Vzdálenost úponů pupečnicků nepřímo souvisela s průměrem A-A anastomóz. Přítomnost anastomóz A-A, veno-venózních (V-V) a arterio-venózních (A-V) byla v 88,9 %, 78,8 % a 16,2 % případů. A-V a V-V anastomózy, na rozdíl od A-A anastomóz, významně nezvyšují riziko akutní FFTR.

Data získaná z in vitro simulací pomáhají pochopit proces a charakter akutní fetofetální transfuze a tím určit rizika pro jednotlivé podskupiny MC dvojčat v případě jejich nitroděložního odúmrtí. Naštěstí reálné riziko morbidity a mortality pro přeživší plod je mírně sníženo několika faktory odrážejícími fetoplacentární stav mrtvého plodu. Výsledky pilotní studie simulace akutní FFTR u MC těhotenství s fyziologickým průběhem mohou být odrazovým můstkem pro stanovení doporučených postupů v péči o MC gravidity, dále pak stanovení rizik pro ostatní klinické patologické subtypy MC dvojčat jako jsou MC těhotenství s izolovanou genetickou či morfologickou vrozenou vývojovou vadou, twin-to-twin syndrome (TTTS), různé typy selektivní růstové restrikce, twin anemia-polycythemia sequence (TAPS) a twin reversed arterial

perfusion (TRAP). Z literatury je známo, že každá tato podskupina má variabilní přítomnost a průměr A-A anastomóz do značné míry určující jejich klinický průběh. Proto vzhledem k různému podílu a charakteru A-A anastomóz u jednotlivých subtypů MC těhotenství se velmi pravděpodobně bude lišit i riziko akutní FFTR.

4. Summary of dissertation

The dissertation presents a pilot study demonstrating in vitro simulation of the process of acute fetofetal transfusion of monochorionic twins. The simulation was performed on MC placentas in connection with a known clinical course. The study was performed on MC twins with a physiological course. The primary objective of the study was to determine the basal risk of acute FFTR for this subgroup. Secondary objectives were the determination of basal risks for other subtypes of MC twins, analysis of the placental vascular net with a focus on interfetal anastomoses, placental areas, and the nature of umbilical cord attachments, including their mutual distance. The acute type of interfetal transfusion differs fundamentally from the chronic one, which is typical for the TTTS and TAPS subgroup not only in the representation of the transfusions but also in clinical course, reversibility, and type of anastomoses that each type of transfusion causes.

The main pathophysiological basis of acute FFTR is A-A anastomosis. The presence of this vascular junction varies between subgroups of MC twins and largely determines their clinical course. Due to the different proportions of A-A anastomoses in individual subtypes of MC pregnancies, the risk of acute FFTR also differs. A-A anastomosis also has a protective effect and a certain compensatory ability to balance the pressure differences of the fetoplacental areas of both fetuses due to its low-resistant nature. The third feature of A-A anastomoses is a rescue anastomosis for the smaller fetuses in the case of sFGR.

The baseline risk of FFTR for the physiological course of MC pregnancies was 49.5 % with a median transfusion time of 1 ml 30 seconds (18.8-46.3 s). The mean diameter of A-A anastomoses in proven and absent FFTR was 2.0 mm and 1.0 mm, respectively. The risk of acute FFTR increased significantly with increasing vessel diameter. The presence of A-A anastomoses > 1.5 mm in diameter was associated with interfetal transfusion with OR 44.2. The length of anastomoses was not statistically

significant in terms of FFTR. On the contrary, as the distance decreases, the risk increased significantly.

The overall proportion of paracentral, marginal, and velamentous insertions of the umbilical cords was 66 %, 31 %, and 3 % of cases. Close umbilical cord attachment was determined to be 4 cm (5th percentile) and showed almost 100% risk of FFTR. The close attachment of the umbilical cords was indirectly related to the diameter of the A-A anastomoses. The presence of A-A, V-V, and A-V anastomoses was in 88.9 %, 78.8 %, and 16.2 % of cases. A-V and V-V anastomoses, in contrast to A-A anastomoses, do not significantly increase the risk of FFTR.

Data obtained from in vitro simulations help to understand the process and nature of acute fetofetal transfusion and thus determine the risks for individual subgroups of MC twins in case of intrauterine death one of the twin. Fortunately, the real risk of morbidity and mortality for the surviving fetus is slightly reduced by several factors reflecting the fetoplacental status of the dead fetus. The results of a pilot study of the simulation of acute FFTR in MC pregnancies with a physiological course can be a trigger point for determining guidelines of MC pregnancies, as well as determining risks for other clinical pathological subtypes of MC twins, such as MC pregnancies with an isolated genetic or morphological congenital developmental defect, twin-to-twin syndrome (TTTS), various types with selective growth restriction, twin anemia-polycythemia sequence (TAPS) and twin reversed arterial perfusion (TRAP). Each of these subgroups has a variable presence and diameter of A-A anastomoses largely determining their clinical course. Therefore, due to the different proportion and character of A-A anastomoses in individual subtypes of MC pregnancy, the risk of acute FFTR will very likely also differ.

5. Hypotézy a cíle práce

Předložená práce je věnována problematice jednovaječných dvojčat sdílející jednu placentu. Společné sdílení jednoho placentárního parenchymu a cirkulace dvěma plody vytváří podmínku pro rozvoj specifických komplikací, které postihují až 20 % MC dvojčat. Sdílená cirkulace je důvodem, proč je v případě úmrtí jednoho plodu ohrožen i plod druhý. Míra ohrožení přeživšího plodu se pohybuje v rozsahu psychomotorického handicapu až k nitroděložnímu úmrtí. Těhotenství, které je komplikované nitroděložním úmrtím, představuje pro každou ženu životní katastrofu, která má své medicínské, psychické, sociální a konečně i ekonomické konsekvence. Řada MC těhotenství je následkem technik asistované reprodukce.

Z pohledu preventivní medicíny představují prenatalně diagnostické metody sledování MC dvojčat sekundární prevenci. Snahou je zavést takové postupy, které selektují rizikovou kohortu, a v případě rozvoje komplikace je řeší.

Práce si klade za cíl simulaci akutní FFTR prostřednictvím in vitro modelu a na základě analýzy vlastních modelových dat a pozorování doplnit současný stav vědění o rizicích vzniku a průběhu akutní FFTR u MC dvojčat. Byly stanoveny následující specifické cíle:

1.1 Tvorba simulačního modelu akutní FFTR

V této části jsme se zaměřili na možnost simulace akutní FFTR na kohortě placent získaných porodem monochoriálních těhotenství s fyziologickým průběhem. Průběh simulace probíhal v následujících bodech:

- příprava a zpracování MC placenty po porodu
- kanylace pupečnickových cév
- kolorace (barvení) choriálních cévních struktur nástřikem
- technologie plnění placentárního řečiště s cílem simulace akutní FFTR

1.2 Stanovení prediktorů akutní FFTR

V této části jsme se zaměřili, za pomoci analýzy angioarchitektury MC placent, na určení faktorů majících vliv na vznik a rychlost průběhu akutní FFTR. Důraz byl kladen na následující oblasti:

- kvantifikace placentárních teritorií mezi plody
 - umístění pupečnicků
 - kvantifikace jednotlivých typů anastomóz
 - četnost průkazu a rychlost akutní FFTR
 - vztah mezi inzercí pupečnicků a choriální angioarchitekturou
- v rámci tohoto bodu jsme si stanovili následující nulové hypotézy u placent s prokázanou akutní FFTR

H₀: Dojde-li k průkazu FFTR není tato ovlivněna placentární angioarchitekturou

6. Materiál a metodika

Studie probíhala v období mezi lednem 2015 a prosincem 2018. Placenty byly vyšetřeny v rámci prospektivní studie gravidit MC dvojčat, které podstoupily I. trimestrální screeningové vyšetření v Ústavu pro péči o matku a dítě v Praze. Návrh studie byl schválen vědeckou a etickou komisí. Písemný souhlas byl získán od všech účastníků, kteří splnily kritéria zařazení.

Do simulace akutní FFTR byly zahrnuty pouze placenty z nekomplikovaných klinických průběhů MC gravidit se dvěma živě narozenými novorozenci. Všechny parametry ultrasonografického sledování byly v normě. Ultrazvuková vyšetření byla prováděna ve dvoutýdenních intervalech, v případě potřeby i častěji. Všechny monochoriální placenty po fetoskopických zákrocích, případy s nitroděložním odúmrtním plodu, vrozenými abnormalitami (včetně TRAP sekvencí) a závažným poškozením placentární tkáně byly ze studie vyloučeny. Informace o výsledku těhotenství, gestačním věku při porodu a porodní hmotnosti obou plodů byly vyplněny do navrženého formuláře.

Ultrazvuková diagnostika a management: Data byla zaznamenávána prospektivně a vkládána do databáze pro následnou analýzu. Základem každého ultrazvukového vyšetření bylo hodnocení dynamiky růstu, dopplerovských parametrů umbilikální arterie, fetálního žilního systému a arterie cerebri media. Měřilo se také nejhlubší vertikální depo plodové vody u každého dvojčete.

a. Metodika přípravy placentární tkáně

Všechny placenty byly analyzovány do 48 hodin po porodu. Z toho bylo 63 (64 %) placent analyzováno bezprostředně po porodu, 17 (17 %) a 19 (19 %) do 24 a 48 hodin po porodu. Materiál byl skladován ve vodotěsné nádobě bez fixace v chladničce při 4 °C. Naší interní analýzou u takto skladované placentární tkáně nebyly zjištěny žádné významné histopatologické změny v souvislosti s uchováváním placent do 48 hodin. Zaměřili jsme se především na přítomnost autolytických změn, které by mohly ovlivnit především cévy choria. Stejná část placenty byla analyzována ihned po porodu, následně pak po 24 a 48 hodinách. Vzorky určené k pozdější analýze po 24 a 48 hodinách byly až do vyšetření skladovány bez fixace v histologických boxech v lednici při 4 °C. Naše histopatologické nálezy, které jasně nevykazují zásadní změny v placentární tkáni, potvrdily i další studie prokazující nezávislost změn na podmínkách skladování. Z choriového povrchu byly odstraněny amniové membrány, pupečníky byly zkráceny pod svorkami a z pupečnicků vytlačena krev a koagula.

b. Metodika kanylace cév pahýlu pupečnicků

Pahýl pupečnicku byl pro obě tepny kanylován 3,5 Fr katétrem a 4 Fr katétrem pro žílu (Vygon, Francie). Cévy byly propláchnuty fyziologickým roztokem při pokojové teplotě s konečnou insufací krevních cév vzduchem za použití injekční stříkačky pro kompletní evakuaci krve a sraženin. Před aplikací barviva byly všechny makroskopicky viditelné placentární cévy průsvitné bez krve a sraženin. Standardně byl jako zástupce přeživšího plodu ohroženého FFTR vybrán pupečnickový pahýl, kterému náležela větší placentární plocha. Druhý pahýl představoval pupečník mrtvého plodu. 20 ml uzavřená odběrová část injekční stříkačky byla připevněna k pahýlu k měření objemu případné transfuze. Pár infuzních setů spojených se 100 ml fyziologického roztoku v kombinaci s 10 ml histologického barviva (Davidson Marking system, Bradley Product Inc., USA) byl fixován dohromady pomocí mechanické rtuťové manžety tonometru.

c. Metodika simulace akutní FFTR

Celý systém byl napojen na již připravené, kanylované umbilikální arterie. Kanylovaná pupeční žíla byla naplněna po simulaci FFTR pouze pro vizualizaci žilní vaskulární oblasti. Tonometr byl natlakován až na 30 a 40 mm Hg, pro simulaci středního arteriálního tlaku odpovídajícímu druhému a třetímu trimestru. Tyto tlaky představují již známé hodnoty střední arteriální tlaku plodu v těchto obdobích gravidity. Současně se spustil časovač. Pozitivní nález FFTR byl stanoven jako množství převyšující 1 ml barviva, které vyteklo z pahýlu pupečníku do sběrné části stříkačky simulující mrtvý plod. Čas měřený v sekundách byl zastaven v době náplně 1 ml barviva. Ve všech těchto pozitivních případech transfuze dále pokračovala. Po každé simulaci byly dále analyzovány velikosti placentárních ploch a vaskulární anatomie choria. Všechny simulace byly provedeny autorem práce (L.H.). Analýza vaskulární architektury, placentárních ploch a charakter úponů pupečníků byla provedena pomocí softwaru Image JFX (2015). Všechny injikované placenty byly elektronicky ukládány. Snímky s vysokým rozlišením byly pořízeny kolmo k povrchu placenty za standardních podmínek. Placentární plochy každého plodu byly dány okraji ohraničenými náplní cév barvivem. Placentární plochy byly vyjádřeny jako procento celkové plochy. Měření arterio-venózních, arterio-arteriálních a veno-venózních anastomóz bylo provedeno v místě, kde byl vizuální kontrolou stanoven vaskulární ekvátor. Marginální úpon pupečníku byl definován do 1 cm od okraje placenty. Velamentózní úpon byl lokalizován mimo placentární tkáň.

Výstupní data: Byly zaznamenány následující anatomické placentární proměnné: počet a typ anastomóz, vzdálenost mezi úpony pupečníků, typ inzerce pupečníků (paracentrální, marginální, velamentózní) a velikost placentární plochy pro každý plod. Bylo vypočteno referenční rozmezí (5. a 10. percentil) pro vzdálenost mezi inzercí pupečníků v průběhu gestace mezi 25. až 38. gestačním týdnem. Směr toku v AV anastomózách nebyl analyzován. Významná placentární disproporce byla definována jako rozdíl placentární plochy o více jak 25 %. Významná váhová disproporce byla identifikována jako rozdíl v porodní hmotnosti 25 %, vypočítaná pomocí následujícího vzorce: $(\text{birth weight (BW) většího novorozence} - \text{BW menšího novorozence}) / \text{BW většího novorozence} \times 100 \%$. Primárním cílem práce bylo popsat naši metodologii in vitro simulačního modelu akutní FFTR u nekomplikovaných MCDA těhotenství. Jako

sekundární výsledek jsme zkoumali výskyt FFTR, a její případnou rychlost ve vztahu k placentární angioarchitektuře a úponům pupečnicků.

7. Výsledky

Do studie bylo zahrnuto celkem 105 MC placent, ve všech případech se jednalo o MCDA dvojčetné gravidity. Šest z nich nebylo možné analyzovat z důvodu porušení tkáně, defektů choriové plotny, příliš krátkého nebo utrženého pupečnicku, perforace choriových cév a pro technické potíže spojené s nemožností kanylace. Výsledná analýza se týkala 99 případů.

Průměrný věk těhotných s MCDA graviditou činil 31.2 let. Medián jejich BMI dosahoval hodnoty 24,5 kg/m². Po technikách asistované reprodukce otěhotnělo 15 (15,2 %) žen ze souboru. Medián gestačního týdne porodu byl 35,0. V 87 (87.9 %) bylo těhotenství ukončeno v období stanovené doporučeným postupem pro monochoriální dvojčata, což svědčí nekomplikovanou kohortu MC gravidit. U jednoho (1,0 %) případu byl důvodem předčasný odtok plodové vody a v 11 (11,1 %) případech předčasný nástup děložní činnosti. V 99 % byl porod ukončen císařským řezem. Medián porodní hmotnosti u menšího novorozence činil 1885,6 g a u většího 2075 g. Průměrný váhový rozdíl byl 9,3 %.

Průměrná plocha placenty většího plodu byla 55 % u menšího 45 %. Celkové zastoupení paracentrálních, marginálních a velamentózních úponů pupečnicku bylo 66 %, 31 % a 3 % případů. U menších placentárních ploch byl výrazně vyšší podíl marginálních a velamentózních úponů pupečnicků.

Vzdálenost mezi inzercí pupečnicků se pohybovala od 1 do 30 cm. Referenční rozsah pro vzdálenost mezi inzercemi pupečnicků v průběhu gestace mezi 25. a 38. týdnem byl vypočten podle rovnice: $Vzdálenost (cm) = 17,045 - 0,00366 \times \text{gestační věk (GA) (týdny)}$ ($R^2 = 1,371E-06$ $P = 0,99$). Křivka proložení SD byla následující: $SD (cm) = 14,53 - 0,256 \times \text{gestační věk (GA) (týdny)}$ ($R^2 = 0,019$ $P = 0,173$). 5. a 10. percentil v průběhu gestace mezi 25. a 38. gestačním týdnem byly vypočteny pomocí rovnice: a) pro 5. percentil: $-11,435 + 0,499 \times \text{gestační věk (GA) (týdny)}$ hodnota K 1,96 (rozsah od 1 cm do 7,5 cm), b) pro 10. percentil = $-1,55 + 0,324 \times \text{gestační věk (GA) (týdny)}$. Hodnota K 1,28 (výťažnost v rozmezí od 6,56 cm do 10,8 cm).

Interfetální anastomózy jsme prokázali u 95 (96,0 %) MC placent. V Přítomnost anastomóz A-A, V-V a A-V byla prokázána v 78 (78,8 %), 16 (16,2 %) a 88 (88,9 %) a případech. Nejpočetněji byly zastoupeny A-V anastomózy.

Celkem bylo prokázáno 49/99 (49,5 %) případů akutní FFTR a medián doby transfuze 1ml barviva činil 30 sekund (18,8-46,3). Medián průměru A-A anastomóz u prokázané a neprokázané FFTR byl 2,0 mm, respektive 1,0 mm. S rostoucím průměrem cévy se riziko akutní FFTR významně zvyšovalo. Prokázaná akutní FFTR byla prokázána u 8,2 % (4/49), 30,6 % (15/49) a 61,2 % (30/49) A-A anastomóz s průměrem $\leq 0,5$ mm, $>0,5-1,5$ mm a $> 1,5$ mm. Přítomnost A-A anastomózy o průměru $>1,5$ mm je spojena s rozvojem FFTR s OR 44,2 (95 % CI 5,54-352,39). Medián délky A-A anastomóz v MC placentách s prokázanou a neprokázanou FFTR byl 18,0 cm a 21,0 cm (.078). Rozdíl v zasoupeních byl statisticky nevýznamný (.099). Přítomnost A-A anastomózy s délkou kratší než 7 cm je spojena s rozvojem akutní FFTR s OR 22,3 (95 % CI 2,37-208,78). Délka A-A anastomózy v rozmezí 7-23 cm je naopak spojena s nižší šancí pro rozvoj akutní FFTR (OR 3,1 /95 % CI 1,02-9,46/).

V-V anastomózy byly zastoupeny v podstatně menším množství ve srovnání s A-A a A-V anastomózami. Jsou častěji přítomné ve skupině s prokazatelnou akutní FFTR (81,3 % vs. 18,8 %). Jejich přítomnost je spojena s rozvojem akutní FFTR s OR 5,7 (95 % CI 1,49-21,35).

Nejčastějším typem anastomóz byly A-V anastomózy, které se na rozvoji akutní FFTR podílejí jen s OR 1,8 (95 % CI 0,50-6,70).

Vzdálenost inzercí pupečnicků ve skupině s prokázanou akutní FFTR byla významně kratší, 14,7 cm vs. 19,1 cm (.002). Na základě provedené analýzy a určení percentilů pro vzdálenost inzercí pupečnicků mezi 25.-38. týdnem gestace vychází 5. percentil vzdálenosti inzercí pro celé uvedené období na 5 cm. Dále pak 10. percentil odpovídá 10 cm. Vzdálenosti pupečnicku ≤ 5 . nebo ≤ 10 . percentil je spojeno s OR 12,6 (95 % CI 1,54 – 102,41) respektive 9,6 (95 % CI 2,074-44) rozvoje FFTR. Závislost mezi kategoriemi percentilů vzdáleností pupečnicků a průměrem a délkou A-A anastomózy v MC placentách s nekomplikovaným průběhem gestace vykazoval statisticky významnou závislost.

8. Diskuse

Předložená studie popisuje in vitro simulační model akutní FFTR pro případ sIUD jednoho z MCDA dvojčat. Potvrzuje předpoklad přímé závislosti akutní FFTR na placentární angioarchitektuře zvláště pak na přítomnosti A-A a V-V anastomóz. Angioarchitektura MCDA placenty významně souvisí s místy pupečnickových inzercí. Pokud se mezi 25. -38. týdnem gestace inzerce pupečnicků MCDA dvojčat nachází pod 5. percentilem vzdálenosti pro dané gestační stáří, je tento stav spojen s vysokou pravděpodobností přítomnosti A-A anastomóz, které v případě sIUD vedou k rychlému rozvoji akutní FFTR.

V rámci studie proveditelnosti našeho in vitro simulačního modelu akutní FFTR jsme řešili otázku časového intervalu, jak dlouho lze porozenou placentu pro simulaci využít. V některých případech porod probíhal v nočních hodinách a nebylo technicky možné simulaci realizovat bezprostředně po porodu. Všechny placenty byly vyšetřeny v časovém období 0-48 hodin po porodu. Nejprve jsme museli nalézt odpověď na otázku, zda pozdější hodnocení nemůže představovat možné riziko histologických změn v povrchových cévách choria a ovlivnit tak porovnatelnost naměřených výsledků a věrohodnost práce. Námi provedené histopatologické analýzy vaskulárního ekvátoru s vaskulárními anastomózami o průměru od 0,2 do 3 mm neprokázaly povrchové vaskulární změny v uvedených cévách v časovém intervalu 0, 24 a 48 hodin od porodu. Navíc analýza opakovaných simulací pro obě varianty s pozitivními a negativními výsledky byla se stejnými výsledky za 0, 24 a 48 hodin. Výsledky jsou v souladu se studii analýz histologických placentárních změn a skladování. Tyto práce neprokázaly žádné změny na cévních strukturách placenty během 48 hodin (163-165). Luminární abnormality kmenových endoteliálních buněk, tj. multifokální kmenové vilózní nebo rozsáhlé obliterace, začínají nejdříve po 48 hodinách, respektive po 14 dnech (165).

V námi sledované kohortě 99 MCDA placent s nekomplikovaným průběhem těhotenství jsme prokázali prevalenci interfetálních anastomóz 96 % (95/99). Tento údaj je v souladu s publikovanými injekčními studii, které udávají, že u 95-100 % MC placent jsou povrchové anastomózy přítomny (28,30,171). Námi popsaná prevalence jednotlivých typů anastomóz je rovněž v souladu s pracemi, které popisují, že A-A, V-V a A-V anastomózy jsou přítomny u 80 %, 20 % a 95 % nekomplikovaných těhotenství MC dvojčat (31).

Základním předpokladem pro simulaci přítomnosti aFFTR u MCDA placenty je přítomná interfetální vaskulární anastomóza. Ani v jednom případě ze čtyř placent, které neměly prokazatelnou interfetální anastomózu, jsme neprokázali přesun barviva do teritoria druhého plodu. Z celkového počtu 95 placent s anastomózou jsme akutní FFTR prokázali u 49/95 (51,6 %) případů. Medián doby transfuze 1ml činil 30 sekund (18,8-46,3). Z uvedené skutečnosti vyplývá, že individuální angioarchitektura musí hrát roli v pravděpodobnosti rozvoje akutní FFTR. Nestačí samotná přítomnost interfetálních anastomóz.

V námi testovaném in vitro modelu byla existence A-A anastomózy nezbytným předpokladem pro průkaz akutní FFTR. Průměr anastomózy ve skupině s akutní FFTR byl dvojnásobný ve srovnání s kohortou bez FFTR (2,0 vs. 1,0 mm). Pravděpodobnost sledovaného jevu stoupá s průměrem A-A anastomózy. 61,2 % všech A-A anastomóz placent s prokázanou akutní FFTR mělo průměr anastomózy větší než 1,5 mm. V případě průměru A-A anastomózy $\geq 1,5$ mm byla akutní FFTR prokazatelná u 94,7 %. Tento údaj se shoduje s pozorováním Zhaa a kol. (112). Šance rozvoje akutní FFTR u MCDA placenty s A-A anastomózou o průměru $>1,5$ mm v případě sIUD je 44,2krát zvýšena (tab. 9). Šíře A-A anastomózy do určité míry souvisí s její délkou. Zjistili jsme, že MCDA placenty s nekomplikovaným průběhem těhotenství, prokázanou akutní FFTR a s povrchovými A-A anastomózami o délce menší než 7 cm mají riziko rozvoje FFTR v případě sIUD 22,3krát vyšší.

Vzhledem k výše uvedené skutečnosti by bylo výhodné znát prenatálně situaci ohledně A-A anastomóz u MC placent. Ultrazvuková diagnostika A-A anastomóz u MC dvojčat je možná. Vyžaduje však kvalitní technické zázemí a zkušeného sonografistu. Naproti tomu vzdálenost úponů pupečníku je měřitelná relativně snadno. Malá vzdálenost inzercí pupečnicků představuje nepřímý rizikový faktor pro riziko FFTR v případě sIUD (112,105).

V námi sledovaném souboru porozených MCDA dvojčat se 5. percentil vzdálenosti inzercí pupečnicků pro 25. -38. gestační týden pohyboval od 1 cm do 7,5 cm (graf 9). První studie stanovující referenční rozsah pro vzdálenost mezi úpony pupečníku v průběhu gestace u MC dvojčat byla publikována v roce 2015 (112). Zhao a kol. definoval blízkou inzerci pupečnicků jako vzdálenost nižší než 5. percentil. V jeho studii se vzdálenost inzercí pupečnicků pod 5. percentilem pohybovala v rozmezí 3,3 - 4,0 cm napříč jednotlivými gestačními týdny. Naše rozdílná mezní hodnota může souviset s velikostí vzorku, gestačním věkem a vyloučením MC placent s komplikacemi. Z grafu

9 je zřejmé, že pro ukončený 36. gestační týden, kdy by měla být MC dvojčata porozena, odpovídá 5. percentil vzdálenosti inzercí 5 cm, což je hodnota velice blízká výše zmíněné práci. Zhao a kol. navrhl ve své práci fixní nastavení rizikové vzdálenosti inzercí na 4 cm. Tato hodnota však nebyla odvozena z detailnější statistické analýzy, ale vycházela z předběžných dat a empirie. Z praktického hlediska a pro rutinní klinickou práci se jeví použití fixní mezní vzdálenosti inzercí pupečnicků výhodnější než hodnocení daného parametru v závislosti na gestačním stáří. V našem souboru byl průměr hodnot proximálních inzercí 3,2 cm. S ohledem na tuto hodnotu navrhuje v souladu s prací Zhaa, označit za rizikovou vzdálenost inzercí 4 cm. V případě, že pracujeme s hodnotou 4 cm, byli jsme schopni prokázat ve 100 % MCDA placent s průkaznou akutní FFTR přítomnost A-A anastomóz. V případě V-V a A-V anastomóz jsme tento náleznepozorovali. Placenty s inzercí pupečnicku pod 5. percentilem měly V-V a A-V anastomózy přítomné v 45,5 %, resp. 81,8 %.

Naše studie prokázala nízký počet V-V anastomóz (16,2 %), což je v souladu s jejich sníženou prevalencí v jiných studiích (28 %) (110). V-V anastomózy, stejně jako A-A anastomózy, jsou povrchové s potenciálním obousměrným průtokem krve (103). Na rozdíl od arteriálního systému vykazuje žilní oběh za normálních podmínek nízkotlaký gradient. Mnoho studií neprokazuje souvislost mezi V-V anastomózami a zvýšenou perinatální mortalitou, ačkoli Denbow a kol. zmínil jejich negativní roli při akutní FFTR. Námi určené OR 5,7 rozvoje akutní FFTR u MCDA placenty s V-V pravděpodobně demonstruje potencující účinek V-V anastomóz s dominantní vlivem A-A anastomóz. Tyto výsledky podporují pozorování publikované Denbowem a kol. (28). Uvedl souvislost mezi V-V anastomózami a sníženým perinatálním přežitím. Autoři spekulují, že změny ve fetálním žilním tlaku mohou vést k urychlení shuntingu krve přes placentu v přítomnosti A-A anastomóz.

Prevalence A-V anastomóz v našem souboru byla 88,9 %. Jednosměrné A-V anastomózy jsou nejčastější interfetální vaskulární anastomózou ze všech klinických podtypů monochoriálních dvojčat. Představují klinické pozadí pro TTTS a TAPS a způsobují chronické interfetální transfuze s přibližně 5 ml a 15 ml/24 hodin pro TAPS a TTTS (173-175). V naší studii jsme zjistili, že přítomnost A-V anastomóz stanoví OR rozvoje akutní FFTR u MCDA dvojčat v případě sIUD na hodnotu 1,8. Možným vysvětlením, proč A-V anastomózy zásadně nepřispívají nárůstu akutní FFTR, je potřeba vysokotlakého gradientu na kapilární úrovni, který je nutný k zajištění průtoku krve A-V anastomózou.

Náš metodický přístup k in vitro simulaci akutní FFTR má několik limitací, nicméně se domníváme, že by se mohlo jednat o velice reálný model použitelný k odhadu rizik akutní FFTR na podkladě angioarchitektury MCDA placent. První limitací je absence reziduálního odporu v pupečnicku a těle mrtvého plodu. Proto také předpokládáme a data z mnoha prací tomu také nasvědčují, že reziduální tělesný a cévní odpor pupečnicku a placenty v důsledku možného cévního spasmu a trombotizace u mrtvého plodu redukuje skutečnou exsanguinaci. Za druhé, kontinuální aplikace středního arteriálního tlaku místo pulzního toku zředěného histologického barviva při pokojové teplotě nemá stejné reologické vlastnosti jako fetální krev. Kontinuální tok naředěné histologické barvy přesně neodráží skutečný stav in vivo, ale tato skutečnost by neměla být rozhodující pro stanovení potenciálního rizika akutní FFTR. Histologické barvy navíc detailně zobrazují preferenční průtok placentárními cévami s nízkou rezistencí. Třetí limitací je absence mateřského oběhu. Vzhledem k tomu, že akutní transfuze probíhá v povrchové vrstvě placentárních cév velkého kalibru, je nepravděpodobné, že by eliminace hluboké fetomaternální oblasti hrála zásadní roli v průkazu aFFTR.

Studie představila popis in vitro modelu, kde byly prezentovány potenciální vaskulární rizikové faktory akutní FFTR u nekomplikovaných MCDA dvojčat. Mezi klíčové rizikovými faktory pro aFFTR patří přítomnost povrchových A-A s nízkou rezistencí a blízké inzerce pupečnicku. MC placenty s inzerací pupečnicku pod 5. percentilem mají vysokou pravděpodobnost přítomnosti vysokokapacitní nízkorezistentní anastomózy A-A. Na základě stávajících znalostí je vhodné použít pevnou mezní hodnotu vzdálenosti inzerce pupečnicků. Tato odpovídá 4 cm. Uvedené poznatky jsou klíčové pro lepší pochopení mechanismu akutní FFTR u případů MCDA dvojčat s příhodou sIUD a lze je pravděpodobně aplikovat i na MCMA dvojčata. Závěry předložené studie by mohly být využity v rámci diskuse o optimálním načasování porodu u jinak nekomplikovaného průběhu MCDA dvojčat.

9. Závěr

MC dvojčata představují specifickou rizikovou kategorii dvoučetných těhotenství co se incidence a typu možných komplikací týče. Vedle běžných komplikací, které můžeme pozorovat v menší míře u dvojčat DC, jsou dále zatížena specifickými komplikacemi. Mohou postihovat až 20 % případů MC dvojčat. Komplikace vázané na MC placentární komponentu jsou specifické. Mohou vést ke kompromitaci jednoho z plodů s následným rizikem nitroděložního úmrtí. Nitroděložní úmrtí jednoho z plodů MC gravidity má zásadní vliv na druhý přežívající plod. Spektrum možných obtíží se široké. Od nulového negativního ovlivnění, přes abnormální psychomotorický postnatální vývoj, až po nitroděložní úmrtí. S ohledem na techniky asistované reprodukce a metody preimplantační diagnostiky lze očekávat, že se počty MC dvojčat nebudou snižovat, spíše naopak. Z tohoto důvodu je problematika selekce rizikových MC dvojčat aktuální včetně hledání nových neinvazivních prenatalně diagnostických postupů, které možná rizika detekují s předstihem.

Cílem práce bylo představit in vitro model simulace akutní FFTR, která pokud nekontrolovaně nastane, má za následek výrazně nepříznivý perinatální outcome.

Akutní FFTR se liší od chronické transfuze klinicky známé u MC dvojčat jako TTTS či TAPS. Odlišnost spočívá v rychlosti transfuze a klinickém průběhu. Chronický průběh transfuze, v případě včasné diagnostiky, je rovněž většinou dobře řešitelný vybranými typy intrauterinních intervencí. Oproti tomu je akutní FFTR situace náhlá, probíhá v krátkém časovém intervalu po události sIUD a často k ní dochází i u MC gravidity se zcela nekomplikovaným průběhem. Řešení pomocí dostupných intrauterinních intervencí je obtížné a důsledky mohou být katastrofální.

Základním patofyziologickým předpokladem vzniku akutní FFTR je přítomnost A-A anastomózy. Ty většinou bývají solitární, přibližně v 5% zdvojené. Jedná se o nízkorezistentní cévní anastomózy choria, které spojují obě arteriální řečiště plodů. Jednotlivé zastoupení A-A anastomóz se liší v závislosti na typu komplikací MC dvojčat. Vzhledem k výše uvedenému musí zákonitě existovat i rozdílné riziko rozvoje akutní FFTR pro tyto jednotlivé subtypy MC gravidit.

Nejvyšší zastoupení u všech MC dvojčat mají A-V anastomózy, které se vyskytují v průměrném počtu 3,5 na jednu MC placentu, jejich vzájemný poměr mezi jednotlivými subtypy je přibližně stejný. Vzhledem k rozdílným tlakům jsou zodpovědné za pomalou transfuzi, která je přibližně u 15 ml za 24 hodin u TTTS a 5 ml za 24 hodin

u TAPS. Pokud se A-V anastomózy vyskytují samostatně, existuje reálné riziko těchto syndromů v závislosti na převažujícím směru. Většinou jsou ale kompenzovány přítomnou A-A anastomózou, která brání jejich rozvoji a vyskytuje se u více jak 85 % všech placent s fyziologickým průběhem. Tomu odpovídá i frekvence 10-15 % výskytu případů TTTS.

Nejmenší klinický význam mají V-V anastomózy. Jejich klinický význam je sporný. Na rozdíl od A-A spojují nízkotlaká řečiště obou plodů s podobnými tlaky. Nemají protektivní efekt vůči rozvoji TTTS. V našem souboru vykazuje jejich přítomnost vyšší riziko rozvoje akutní FFTR. Tento efekt je maskován současnou přítomností A-A anastomózy u blízkých úponů pupečnicků.

Inzerce pupečnicků, a především jejich vzájemná vzdálenost, určuje charakter interfetálního vaskulárního spojení. Platí nepřímý vztah, čím kratší vzdálenost, tím významnější A-A anastomóza. V naší studii odpovídal 5. percentil interumbilikální vzdálenosti mezi 25. -36. gestačním týdnem 5 cm. Významná skupina MCDA placent vykazovala přítomnost vysokokapacitní A-A anastomózu při vzdálenostech ≤ 5 cm. Ve snaze sjednotit naše data s publikovanými literárními údaji, s cílem stanovit jednu senzitivní vzdálenost inzercí pupečnicků, lze uvažovat o 4 cm pro celé těhotenství. Při této hodnotě vzdálenosti inzercí 100 % MCDA placent našeho souboru mělo významnou A-A anastomózu. Dalším faktorem určujícím charakter A-A spojení je typ inzerce pupečnicků. U plodů s marginálním a velamentózním úponem pupečnicků často nalézáme dominantní tzv. rescue A-A anastomózu. Ta bývá přítomna typicky u případů sFGR I. a II. typu. Tato anastomóza na jednu stranu zajišťuje transport živin a O_2 menšího z plodů pomocí reziduálního zásobení od většího plodu (tzv. rescue anastomóza), na druhou stranu bývá příčinou akutní FFTR v případě sIUD. V případě kombinace rescue anastomózy s marginálním či velamentózním pupečnickovým úponem vykazuje A-A anastomóza často monopodiální větvení preferující kmenový tok, což dále potencuje riziko akutní FFTR.

Placentární plochy určují především váhový potenciál obou plodů a pouze nepřímo a v malé míře se podílejí na průběhu akutní FFTR. Při nerovnoměrném rozložení placentárních ploch je často průběh gravidity charakteru sFGR s nejvyšším zastoupením A-A anastomóz, často v kombinaci s marginálním či velamentózním úponem pupečnicku.

Předložená studie má, na základě zjištěných výsledků, potenciál vyselektovat skupinu těhotných žen s nekomplikovaným průběhem těhotenství, které by mohly profitovat

z intenzivnějšího sledování mezi 30.-36. týdnem gestace a na základě zjištěných rizik pro akutní FFTR k případnému dřívějšímu ukončení gravidity.

10. Seznam publikací autora

HANÁČEK, Jiří; HEŘMAN, Hynek; KŘEPELKA, Petr; HAŠLÍK, Lubomír; BRANDEJSOVÁ, Anna; KROFTA, Ladislav. Gravidita v jizvě po císařském řezu. *Česká gynekologie*. 2022, 87(3), 193-197. ISSN 1210-7832. e-ISSN 1805-4455.

HAŠLÍK, Lubomír; VOJTĚCH, Jiří; HANULÍKOVÁ, Petra; KŘEPELKA, Petr; FEYEREISL, Jaroslav; KROFTA, Ladislav. In vitro simulation of acute fetofetal transfusion in case of single intrauterine fetal death in monochorionic twins. *Placenta*. 2021, 111(August), 26-32. ISSN 0143-4004. e-ISSN 1532-3102. DOI: [10.1016/j.placenta.2021.05.004](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.05.004). IF: 3.287/2021.

DOLNÁ, Zdenka; HAŠLÍK, Lubomír; FRYDRYCH, Jaromír; DRAHOŇOVSKÝ, Jan; HANÁČEK, Jiří. Porovnání ultrazvuku a magnetické rezonance v diagnostice hluboké infiltrující endometriózy. *Gynekologie a porodnictví*. 2020, 4(3), 149-153. ISSN 2533-4689.

HAŠLÍK, Lubomír; DRAHOŇOVSKÝ, Jan; HANÁČEK, Jiří; DOLNÁ, Zdenka; KROFTA, Ladislav; HEŘMAN, Hynek; FEYEREISL, Jaroslav. Ultrazvukové "soft markery" v diagnostice hluboké pánevní endometriózy. *Gynekologie a porodnictví*. 2020, 4(3), 146-148. ISSN 2533-4689.

HAŠLÍK, Lubomír; KROFTA, Ladislav; VOJTĚCH, Jiří; HANULÍKOVÁ, Petra; POCK, Radovan; HEŘMAN, Hynek; STRAŇÁK, Zbyněk; FEYEREISL, Jaroslav. Výsledky intrauterinních intervencí Centra fetální medicíny ÚPMD za šestileté období (2012-2018). *Gynekologie a porodnictví*. 2019, 3(2), 84-87. ISSN 2533-4689.

HANULÍKOVÁ, Petra; HAŠLÍK, Lubomír. Diferenciální diagnostika ovariálních tumorů. *Gynekologie a porodnictví*. 2018, 2(2), 98-102. ISSN 2533-4689.

POCK, Radovan; STRAŇÁK, Zbyněk; VOJTĚCH, Jiří; HAŠLÍK, Lubomír; FEYEREISL, Jaroslav; KROFTA, Ladislav. Bronchopulmonary Sequestration with Fetal Hydrops in a Monochorionic Twin Successfully Treated with Multiple Courses of

Betamethasone. *AJP Reports*. 2018, 8(4), e359-e361. ISSN 2157-6998. e-ISSN 2157-7005. DOI: [10.1055/s-0038-1676339](https://doi.org/10.1055/s-0038-1676339).

BĚHÁVKOVÁ, Kateřina; KROFTA, Ladislav; MACKOVÁ, Kateřina; VOJTĚCH, Jiří; HAŠLÍK, Lubomír; POCK, Radovan; HYMPÁNOVÁ, Lucie; KUČEROVÁ, Magdaléna; HEŘMAN, Hynek; STRAŇÁK, Zbyněk; FEYEREISL, Jaroslav. Analýza případů monochoriálních dvojčat porozených v Ústavu pro péči o matku a dítě ve čtyřletém období (2012-2015). *Česká gynekologie*. 2017, 82(3), 180-189. ISSN 1210-7832. e-ISSN 1805-4455.

BĚHÁVKOVÁ, Kateřina; KROFTA, Ladislav; MACKOVÁ, Kateřina; VOJTĚCH, Jiří; HAŠLÍK, Lubomír; POCK, Radovan; VELEBIL, Petr; STRAŇÁK, Zbyněk; FEYEREISL, Jaroslav. Epidemiologie dvojčat ve vyspělých zemích. *Gynekologie a porodnictví*. 2017, 1(1), 6-9. ISSN 2533-4689.

BERKA, Ivan; ŠEBKOVÁ, Sylva; FEYEREISLOVÁ, Simona; ŠČAMBUROVÁ, Jaroslava; HAŠLÍK, Lubomír; STRAŇÁK, Zbyněk. Anestezie a analgezie plodu při intervencích in utero. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. 2017, 28(5), 275-281. ISSN 1214-2158. e-ISSN 1805-4412.

DVOŘÁK, Vladimír; VOJTĚCH, Jiří; HAŠLÍK, Lubomír; KROFTA, Ladislav; FEYEREISL, Jaroslav. Monochoriální dvojčata - specifika a komplikace. *Gynekologie a porodnictví*. 2017, 1(2), 74-79. ISSN 2533-4689.

HAŠLÍK, Lubomír; KROFTA, Ladislav; VOJTĚCH, Jiří; POCK, Radovan; HANULÍKOVÁ, Petra; HEŘMAN, Hynek; FEYEREISL, Jaroslav. Mrtvorozenost: mnoho vykonáno, mnohem více je třeba ještě udělat. *Gynekologie a porodnictví*. 2017, 1(4), 203-206. ISSN 2533-4689.

POCK, Radovan; VOJTĚCH, Jiří; DVOŘÁK, Vladimír; HAŠLÍK, Lubomír; HANULÍKOVÁ, Petra; HEŘMAN, Hynek; STRAŇÁK, Zbyněk; KROFTA, Ladislav; FEYEREISL, Jaroslav. Monochoriální dvojčata - průvodce graviditou. *Gynekologie a porodnictví*. 2017, 1(3), 146-152. ISSN 2533-4689.

STRAŇÁK, Zbyněk; KROFTA, Ladislav; HAAK, Lucia A.; VOJTĚCH, Jiří; HAŠLÍK, Lubomír; RYGL, Michal; PÝCHA, Karel; FEYEREISL, Jaroslav. Antenatal assessment of liver position, rather than lung-to-head ratio (LHR) or observed/expected LHR, is predictive of outcome in fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017, 30(1), 74-78. ISSN 1476-7058. e-ISSN 1476-4954. DOI: [10.3109/14767058.2016.1163539](https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1163539). IF: 1.493/2017.

VOJTĚCH, Jiří; HAŠLÍK, Lubomír; POCK, Radovan; BĚHÁVKOVÁ, Kateřina; MACKOVÁ, Kateřina; HANULÍKOVÁ, Petra; HEŘMAN, Hynek; KROFTA, Ladislav. Selektivní fotoredukce u monochoriálních gravidit komplikovaných vrozenou vývojovou vadou jednoho z plodů: management a výsledky péče. *Česká gynekologie*. 2017, 82(5), 345-350. ISSN 1210-7832. e-ISSN 1805-4455.

KÖNIGOVÁ, Dita; POCK, Radovan; HAŠLÍK, Lubomír; VOJTĚCH, Jiří; KROFTA, Ladislav; FEYEREISL, Jaroslav. Současný pohled na chirurgické řešení spina bifida aperta. *Postgraduální medicína*. 2016, 18(4), 314-318. ISSN 1212-4184.

KROFTA, Ladislav; HAŠLÍK, Lubomír; VOJTĚCH, Jiří; POCK, Radovan. Základní principy sonografické diagnostiky dvojčat. *Gynekologie a porodnictví*. 2016, 1(1), 40-46. ISSN 2533-4689.

STUDNIČKOVÁ, Martina; VOJTĚCH, Jiří; VELEBIL, Petr; MARKOVÁ, Ivana; HAŠLÍK, Lubomír; KROFTA, Ladislav; L'UBUŠKÝ, Marek. Komplikace vícečetného těhotenství. *Postgraduální medicína*. 2016, 18(4), 375-380. ISSN 1212-4184.

FRÜHAUF, Filip; DVOŘÁK, Martin; HAAK, Lucia A.; HAŠLÍK, Lubomír; HERBOLTOVÁ, Petra; CHALOUPKOVÁ, B.; KOŽNAROVÁ, Jana; KUBEŠOVÁ, Barbora; LUKÁČOVÁ, Ivana; MAREK, Radim; NEUMANNOVÁ, Helena; PESCHOUT, Roman; PŘIBYL, Vít; SEDLÁKOVÁ, Iva; SMAŽINKA, Martin; SVOBODOVÁ, Pavla; VANČO, Marcel; VLASÁK, Pavel; WEINBERGER, Vít; ZIKÁN, Michal; FISCHEROVÁ, Daniela. Ultrazvukový staging karcinomu endometria -

doporučená metodika vyšetření. *Česká gynekologie*. 2014, 79(6), 466-476. ISSN 1210-7832. e-ISSN 1805-4455.

ĽUBUŠKÝ, Marek; KROFTA, Ladislav; HAŠLÍK, Lubomír; MARKOVÁ, Ivana.
Doporučená ultrazvuková vyšetření v těhotenství. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2014.
158 s. ISBN 978-80-204-3083-0.

ĽUBUŠKÝ, Marek; KROFTA, Ladislav; HAŠLÍK, Lubomír; MARKOVÁ, Ivana.
Podrobné hodnocení morfologie plodu při ultrazvukovém vyšetření ve 20.-22. týdnu těhotenství: doporučený postup. *Česká gynekologie*. 2014, 79(2), 169-170, 87. ISSN 1210-7832. e-ISSN 1805-4455.

VOJTĚCH, Jiří; HAŠLÍK, Lubomír; KROFTA, Ladislav; FEYEREISL, Jaroslav.
Riziková dvojčetná gravidita. Základy ultrazvukové diagnostiky a predikce rizikových skupin dvojčetných gravidit v prvním trimestru. *Postgraduální medicína*. 2014, 16(5), 470-473. ISSN 1212-4184.

WEINBERGER, Vít; DVOŘÁK, Martin; HAAK, Lucia A.; HAŠLÍK, Lubomír;
HERBOLTOVÁ, Petra; CHALOUPKOVÁ, B.; KOŽNAROVÁ, Jana; KUBEŠOVÁ,
Barbora; LUKÁČOVÁ, Ivana; MAREK, Radim; NEUMANNOVÁ, Helena;
PESCHOUT, Roman; PŘIBYL, Vít; SEDLÁKOVÁ, Iva; SMAŽINKA, Martin;
SVOBODOVÁ, Pavla; VANČO, Marcel; VLASÁK, Pavel; FISCHEROVÁ, Daniela;
ZIKÁN, Michal. Ultrazvukový staging karcinomu děložního hrdla - návrh standardního postupu. *Česká gynekologie*. 2014, 79(6), 447-455. ISSN 1210-7832. e-ISSN 1805-4455.

VOJTĚCH, Jiří; ZMRHALOVÁ, Barbora; HAŠLÍK, Lubomír; MELICHAROVÁ, Lucie;
KRČMÁŘ, Michal; HEŘMAN, Hynek; KROFTA, Ladislav; FEYEREISL, Jaroslav.
Obezita a maternální morbidita. *Postgraduální medicína*. 2013, 15(1), 20-23. ISSN

11. Životopis autora

Osobní údaje:

Jméno: MUDr. Lubomír Hašík

Datum narození: 6.2. 1978

e-mail: lubomir.haslik@upmd.eu

Pracovní zkušenosti:

9/2015 – dosud Vedoucí lékař Centra prenatální diagnostiky ÚPMD

2/2015 – dosud Vedoucí lékař Centra fetální medicíny ÚPMD

2/2012 – dosud Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

8/2011 – 3/2013 Gest s.r.o., Praha

9/2004 – 1/2012 Gynekologicko - porodnická klinika 1.LFUK a VFN, Praha

Vzdělání:

4/2014 nástavbová atestace z perinatologie a fetomaternální medicíny

11/2010 evropská atestace v oboru gynekologie a porodnictví s pochvalou komise (specializovaná způsobilost dle zákona c. 95/2004 Sb.)

Licence vedoucího lékaře a primáře ve zdravotnickém zařízení v oboru gynekologie a porodnictví

Licence k výkonu soukromé lékařské praxe, pro výkon funkce lektor v lékařské praxi, pro výkon funkce odborného zástupce a pro poskytování poradenských služeb v oboru

1996-2004 1. LFUK, Praha

1992-1996 Gymnázium Přípotoční, Praha

Zahraniční stáže:

5/2015 fetomaternální medicína a perinatologie, Barcelona, Sant Joan de Déu

1/2003–7/2003 „Diseases of mother and child“ Rikkhospital, Oslo, Norsko

Získané certifikáty a ocenění:

Expert in Imaging in Maternal-Fetal Medicine (Fetal I+D Education, Univerzita Barcelona)

Newborn Life Support – Resuscitace novorozence, ÚPMD Praha

Výroční cena Sekce ultrazvukové diagnostiky za nejlepší aktivní sdělení na
Celostátní konferenci Sekce ultrazvukové diagnostiky ČGPS ČLS JEP 10/2016, Brno
Advanced VISUS 3D Certificate (Vienna International School of 3D Ultrasonography)

Certifikace Fetal Medicine Foundation (Londýn):

- 11-13th week scan
- 18-22th week scan
- Nasal bone assessment
- Tricuspid flow assessment
- Ductus venosus assessment
- Uterine doppler assessment
- Cervical length assessment
- Doppler certification
- Fetal echocardiography course

Přednášková činnost:

9/2021 Vrozené vývojové vady ve III. Trimestru, společný kongres ČGPS ČLS JEP a
SGPS SLS, Karlovy Vary

4/2019 XXXVI. Celostátní konference perinatologie a fetomaternální medicíny, Valeč
u Hrotovic

11/2018 Komplikace monochoriálních dvojčat, SNGP, 8. konference nemocničních
gynekologů a porodníků, Mikulov

10/2018 Predikce rizika rozvoje TTTS u monochoriálních biamniálních dvojčat –
police alarm sign – pilotní studie. 39. konference Sekce ultrazvukové diagnostiky
ČGPS JEP, Brno

4/2018 Simulace fetu-fetální transfuze u jednotlivých subtypů monochoriálních
dvojčat, XXXV. Celostátní konference perinatologie a fetomaternální medicíny,
Mikulov

3/2018 Feto-fetal transfusion simulation in monochorionic diamniotic twins, EBCOG,
Paříž

1/2018 Late onset FRG, Fetální růst – seminář Perinatologie a fetomaternální
medicíny, Praha

11/2017 Simulace feto-fetální transfuze monochoriálních dvojčat, SNGP, České Budějovice

11/2017 Simulace feto fetální transfuze monochoriálních dvojčat, Moravská konference nemocničních gynekologů, Zlín

10/2017 Výsledky fetálního centra ÚPMD, Nemocnice Frýdek-Místek

10/2017 Simulace feto-fetální transfuze, 38. konference Sekce ultrazvukové diagnostiky ČGPS JEP, Brno

9/2017 Simulace feto-fetální transfuze, Čechova konference – Ultrazvuk a zobrazování v gynekologii a porodnictví, Olomouc

9/2017 Feto-fetal transfusion simulation of monochorionic diamniotic twins, 27th World ISUOG Congress, Vídeň

5/2017 Laser v managementu monochoriálních vícečetných gravidit, IV. konference SGPS a ČGPS JEP, Incheba Bratislava

2/2017 Výsledky Centra fetální medicíny ÚPMD, Příbram

1/2017 Laser v managementu komplikací monochoriálních vícečetných těhotenství, 17. konference Fetální medicíny ČSUPG ČLS JEP, Praha

11/2016 Variabilita klinického průběhu monochoriálních dvojčat v závislosti na vaskulární architektuře, placentárním sdílením a úponech pupečnicků; Výsledky Centra fetální medicíny ÚPMD, 6. konference nemocničních gynekologů a porodníků, Valeč u Hrotovic

10/2016 Variabilita klinického průběhu monochoriálních dvojčat v závislosti na vaskulární architektuře, placentárním sdílením a úponech pupečnicků, 37. konference Sekce ultrazvukové diagnostiky ČGPS JEP, Brno

9/2016 Clinical course variability in monochorionic twins depending on different vascular architecture, ISUOG, Řím, Itálie

9/2016 Management restrikce růstu plodu ve světle nových poznatků, Symposium ČLK 110/16 Fetální medicína, Praha

6/2016 Clinical course variability in monochorionic twins depending on different vascular architecture, XV. World Congress in Fetal Medicine , Palma de Mallorca

5/2016 Vícečetné těhotenství – co víme a umíme, Levret, Praha

4/2016 Ultrazvuková diagnostika endometriózy, Traplův večer, Lékařský dům

11/2015 Management plodů early onset IUGR, 7. ročník Moravské konference fetomaternální medicíny, Olomouc (invited speaker)

10/2015 Klinický průběh těhotenství s monochoriální komponentou, 36. konference Sekce ultrazvukové diagnostiky ČGPS JEP, Brno

6/2015 Clinical courses variability of monochorionic diamniotic twins, IFMSS, Hersonissos, Kréta

4/2015 Variabilita klinického průběhu těhotenství u monochoriálních dvojčat, XXXII. celostátní konference Sekce perinatální medicíny ČGPS ČLS JEP, Liberec

1/2015 Variabilita klinického průběhu těhotenství u monochoriálních dvojčat, 15. konference fetální medicíny ČSUPG ČLS JEP, nem. Na Homolce

11/2014 Výsledky Fetálního centra ÚPMD, SNGP, Ostrava

10/2014 Fetální tumory, Pětrošův den, 2. ročník, Ostrava

10/2014 Fetální echokardiografie, 35. konference Sekce ultrazvukové diagnostiky ČGPS ČLS JEP, Brno

6/2014 Dopplerovské změny u plodů s intrauterinní růstovou retardací – kurz IPVZ, FN Olomouc

4/2014 Follow up monochoriálních dvojčat po intrauterinních výkonech Fetálního centra ÚPMD, Severočeské sympozium gynekologů zabývajících se ultrazvukovou diagnostikou, Ústí nad Labem

1/2014 Follow up monochoriálních dvojčat po intrauterinních výkonech Fetálního centra ÚPMD, Sekce fetální medicíny ČGPS ČSL JEP, nem. Na Homolce

11/2013 Patofyziologie placenty u monochoriálních dvojčat, SNGP, Plzeň

10/ 2013 Hemodynamické změny u plodů s IUGR, Patofyziologie placenty u monochoriálních dvojčat, Celostátní konference gynekologů zabývajících se ultrazvukovou diagnostikou, Špindlerův Mlýn

9/2013 Celostátní konference SEKCE ULTRAZVUKOVÉ DIAGNOSTIKY ČGPS ČLS JEP – live scan

1/2013 Využití tkáňové dopplerometrie u plodů s poruchou hemodynamiky, XIII. Konference Sekce fetální medicíny ČGPS ČSL JEP, nem. Na Homolce

11/2012 Chyby a omyly při diagnostice plodů s IUGR, IV. Moravská konference fetální medicíny, Olomouc

10/2012 Hemodynamické změny u plodů s IUGR, SNGP, Přerov

10/2012 Využití tkáňového doppleru ve II. a III. trimestru těhotenství u hemodynamicky

nestabilních plodů; 33. Celostátní konference SEKCE ULTRAZVUKOVÉ
DIAGNOSTIKY

ČGPS ČLS JEP

6/2012 The conservative surgical approach in management of pathological
placentation and

heavy uterine bleeding; XXIII. European Congress of Perinatal Medicine, Paříž

1/2010 X. Konference Sekce fetální medicíny ČGPS ČLS JEP, nem. Na Homolce

1/2009 Abnormální postavení končetin plodu; IX. Konference Sekce fetální medicíny
ČGPS

ČLS JEP, nem. Na Homolce

1/2008 Ultrazvuková diagnostika anální atresie; VIII. Konference Sekce fetální
medicíny

ČGPS CLS JEP, nem. Na Homolce

1/2008 Ultrazvuková diagnostika intrakraniálního krvácení u plodu; Klausův večer;
Lékařský

dům

11/2007 Ultrazvuková diagnostika anální atresie; Společnost pro prevenci vrozených
vývojových vad; Lékařský dům

Účast na vzdělávacích aktivitách:

10/2020–9/2021 Expert Expert in Imaging in Maternal Fetal Medicine 2021,
Barcelona

6/2018 17th World Congress in Fetal Medicine, Atény, Řecko

1/2018 Moderní vyšetřovací metody ve screeningu karcinomu děložního čípku a
chromozomálních vad v graviditě, Plzeň

4/2017 XXXIV. Celostátní konference perinatologie a fetomaternální medicíny,
Karlovy Vary

2/2016 Workshop Předčasný odtok plodové vody – management, Hradec Králové

10/2015 Congress of International Society of Ultrasound in Obstetric and
Gynecology, Montréal, Kanada

9/2015 3D Visus course, Brno

9/2015 IV. International Congress of Fetal Growth, Barcelona, Španělsko

3/2015 Fetal echocardiography, ISUOG course, Olomouc

9/2014 Congress of International Society of Ultrasound in Obstetric and Gynecology, Barcelona

7/2014 XIII. World Congress in Fetal Medicine, Nice, Francie

6/2014 kurz fetální echokardiografie, Kardiocentrum FNM

6/2013 XII. World Congress in Fetal Medicine, Marbella, Španělsko

10/2012 Celostátní konference Sekce ultrazvukové diagnostiky, ČGPS ČLS JEP

9/2012 ISUOG, Kodaň, Dánsko

8/2012 Advanced VISUS 3D course, Vídeň, Rakousko

11/2011 3. Moravská konference fetomaternální medicíny

9/2010 ENTOG – Urogynekologie, Vílanec

9/2009 ENTOG – Onkogynekologie, Vílanec

9/2008 29. Konference sekce ultrazvukové diagnostiky

6/2008 VIII. World Congress in Fetal Medicine, Sorrento, Itálie

Dovednosti:

Jazyk: angličtina

Zájmy:

Prenatální ultrazvuková diagnostika

Fetomaternální medicína