

Univerzita Karlova v Praze

3. lékařská fakulta

Disertační práce: **The importance of tissue oxygenation changes in monochorionic twins for predicting severe neonatal morbidity**

Význam změn tkáňové oxygenace u monochoriálních dvojčat v predikci závažné neonatální morbidity

Autor: **MUDr. Peter Korček**

OPONENTSKÝ POSUDEK

Předložená disertační práce je psána v anglickém jazyce a má celkový rozsah 76 stran. Teoretická východiska jsou shrnuta na prvních 26 stranách. Disertace obsahuje 6 tabulek, 18 grafů a 20 obrázků. V seznamu použité literatury je citováno 119 publikací. Členění práce je standardní – po teoretickém úvodu a přehledu současných poznatků následuje stanovení cílů a hypotéz vlastní práce, charakteristika zkoumaného souboru nemocných, použitá metodika, prezentace výsledků, diskuse a závěry.

K disertaci je dále přiloženo osm nejvýznamnějších původních prací uchazeče, publikovaných v časopisech s impakt faktorem.

Autor se ve své práci zaměřil na problematiku vícečetných gravidit - dvojčat, při nichž jsou plody během intrauterinního vývoje ohroženy řadou komplikací. Využil možnosti měření cerebrální oxygenace pomocí metody Near-Infrared Spectroscopy (NIRS), která umožňuje neinvazivní monitoraci perfuze orgánu.. Tato metoda je poměrně rozšířena, nicméně u nezralých dvojčat zatím mnoho pozorování není. Stoupající počty vícečetných gravidit, hlavně dvojčat, s sebou přinášejí nárůst některých rizik. Zejména se jedná o předčasný porod, fetální růstovou retardaci, u monochoriálních dvojčat pak může dojít k feto-fetální transfuzi. Stav je způsoben nerovnoměrnou distribucí intravaskulárního objemu mezi oběma plody. Krev při něm přechází z jednoho plodu společnými placentárními cévami do plodu druhého. Recipient trpí hypervolémií, polyurií, vzniká polyhydramnion. Trvá zvýšená cévní resistence, rozvíjí se hypertrofie myokardu a může dojít až ke kardiálnímu selhání, hydropsu a úmrtí plodu. U donorů dominuje hypovolémie, anémie, růstová retardace a hypoperfúze tkání.

Může dojít až k intrauterinnímu renálnímu selhání, bývá oligohydramnion. Komplikacemi navozené poruchy cerebrální hemodynamiky mohou u recipientů i donorů nadále vyústit v poruchy neuropsychického vývoje. Poruchy fetální cirkulace a nezralý cévní systém vedou hlavně k poškození germinální matrix a periventrikulární bílé hmoty. Význam měření cerebrální oxygenace v časném postnatálním období tedy narůstá.

Ve vlastní práci si autor položil za cíl analyzovat pomocí metody NIRS cerebrální oxygenaci u nezralých mono- či dichoriálních dvojčat v jejich prvních 72 hodinách života a studovat vztahy mezi fetálními komplikacemi a trendy parametrů cerebrální oxygenace v časném poporodním období. Jednalo se o prospektivní observační studii.

Stanovil si pracovní hypotézy (není rozdílů v cerebrální oxygenaci mezi monochoriálními a dichoriálními dvojčaty; není nesoulad v cerebrální oxygenaci u jednotlivých dvojčat; změny v cerebrální oxygenaci mohou předurčovat nepříznivý vývoj zdravotního stavu – intra/periventrikulární krvácení, periventrikulární leukomaláci, poškození neuropsychického vývoje, mozková obrna).

Zkoumanou skupinu představovalo 62 dětí, narozených z vícečetných gravidit před 32. týdnem gestace, avšak nad mezí viability plodu, bez vrozených orgánových a chromozomálních abnormit. Cerebrální oxygenace u nich byla měřena v prvních 72 hodinách života. Na podkladě hlavních fetálních komplikací autor sledoval uvedené děti z pohledu čtyř podskupin: donoři z monochoriální gravidity se syndromem fetó-fetální transfuze, recipienti s týchž gravidit, děti s fetální růstovou retardací a novorozenci bez jakékoli významné fetální komplikace (referenční skupina).

Statistické zpracování (použití analýzy smíšeného modelu, vycházející ze závislosti proměnné mezi jednotlivými subjekty) odpovídá zvolené charakteristice sledovaných parametrů.

Výsledky - mezi sledovanými podskupinami byly nalezeny statisticky významné rozdíly v porodní hmotnosti. Nejnižších hodnot cerebrální oxygenace dosahovali recipienti z gravidit se syndromem fetó-fetální transfuze, nejvyšší hodnoty měli donoři a novorozenci s fetální růstovou retardací. Významné rozdíly odchylek cerebrální oxygenace během sledování byly zastíženy při porovnání podskupiny novorozenců bez fetální komplikace, dětí s fetální růstovou retardací a recipientů při syndromu fetó-fetální transfuze. Rozdíly hodnot referenční skupiny pouze vůči donorům při syndromu fetó-fetální transfuze statistické významnosti nedosahovaly. Mimo to lze konstatovat, že parametry cerebrální oxygenace u donorů

syndromu feto-fetální transfuze byly po 36 hodinách s referenční skupinou srovnatelné. Incidence závažnější novorozenecké morbiditě byla nízká, statisticky významné rozdíly nebyly ani v novorozenecké mortalitě.

V následné diskusi autor rozebírá svá pozorování a provádí jejich rozbor na základě známých literárních údajů. U recipientů syndromu feto-fetální transfuze zvažuje nízké hodnoty cerebrální oxygenace ve vztahu ke snížené funkci myokardu a podílu vasokonstrikce a ischemie částečně zprostředkované endotelinovými receptory. Vyšší hodnoty cerebrální oxygenace u donorů syndromu feto-fetální transfuze mohou tkvět v redistribuci krve při hypovolémii či vzestupu cévní resistance na podkladě aktivace systému renin-angiotensin při renální hypoperfúzi. Změny mohou vést k dysfunkci placenty a fetální růstové restrikci. Díky patologickým anastomózám mají donoři anémii podílející se na hyperdynamické cirkulaci, umožňující odpovídající oxygenaci tkání. U fetální růstové retardace se vyšších hodnot cerebrální oxygenace zřejmě dosahuje odlišným patofyziologickým mechanismem, kdy kardiovaskulární adaptace fetu na chronickou hypoxii udrží perfúzi centrálního nervového systému redistribucí krve. U dětí bez fetální komplikace se parametry cerebrální oxygenace během prvních 36 hodin života postupně zlepšují a posléze stabilizují. To je v souladu se současnými literárními poznatky.

Autor kriticky zvažuje limity vlastní práce a poukazuje na fakt, že mezi sledovanými skupinami dětí není významný rozdíl v morbiditě či v mortalitě. V jednotlivých podskupinách byl počet dětí relativně malý; cerebrální oxygenace neklesla pod kritickou hodnotu, která podle literárních údajů u předčasně narozených dětí představuje 40% - podle animálních studií je bezpečnou hranicí 55%, pokles pod 35% již po několika hodinách vede k apoptóze neuronů.

V závěrech práce autor konstatuje, že cerebrální oxygenace po porodu u předčasně narozených dvojčat významně koreluje s fetální patologií. V lokální cerebrální oxygenaci lze mezi monochoriálními a dichoriálními dvojčaty zastihnout signifikantní rozdíly. K těm také dochází při porovnání cerebrální oxygenace mezi individuálními dvojčaty. Nicméně ve výskytu intra- či periventrikulárního krvácení, rozvoji periventrikulární leukomalácie a celkové mortalitě sledovaných dětí rozdíly statistické významnosti nedosáhly.

Změny v cerebrální oxygenaci mohou u dětí z mnohočetných gravidit přispívat ke zhoršenému neuropsychickému vývoji. Jejich včasná diagnostika je zásadní k potencionálnímu terapeutickému ovlivnění a časně predikci neurologického vývoje.

Závěr

V předložené práci autor demonstuje signifikantní korelaci mezi postnatální cerebrální oxygenací a fetálními komplikacemi u nezralých dětí z monochoriálních a bichoriálních gravidit. Téma je aktuální a pro obor neonatologie přínosem. Zvolené vyšetřovací metody a cíle práce odpovídají jejímu zaměření. Prezentované výsledky objasňují u sledovaných novorozenců alterovanou cerebrální hemodynamiku, která reflektuje vznik a vývoj specifických fetálních komplikací. Závěry jsou formulovány přehledně a věcně.

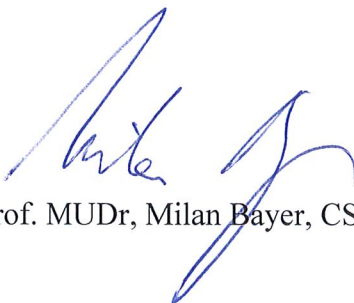
Svým přístupem autor prokázal schopnost systematického vědeckého myšlení a syntézy poznatků. Za přínos lze též považovat pojetí diskuse se zdravě kritickým náhledem k možnostem své vlastní práce.

Na základě výše uvedeného hodnocení předloženou disertační práci

doporučuji

k obhajobě za účelem získání akademického titulu Ph.D. podle § 47 Zákona o vysokých školách č.111/1998 Sb.

V Praze dne 15.7.2020



prof. MUDr, Milan Bayer, CSc