

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni



Autoreferát disertační práce

**Poruchy dýchání ve spánku u rizikových
gravidit**

Sleep-disordered breathing at risk pregnancies

MUDr. Jana Hudecová

Plzeň 2018

Dizertační práce byla vypracována v kombinované formě
postgraduálního doktorského studia na Gynekologicko – porodnické
klinice, LF UK v Plzni.

Uchazeč: MUDr. Jana Hudecová
Gynekologicko – porodnická klinika FN a LF UK v Plzni

Školitel: MUDr. David Slouka, Ph.D., MBA
ORL klinika FN a LF UK v Plzni

Konzultant: doc. MUDr. Zdeněk Novotný, CSc.
Gynekologicko – porodnická klinika FN a LF UK v Plzni

Oponenti:
doc. MUDr. Alena Měchurová, CSc.
ÚPMD Praha Podolí

doc. MUDr. Jaroslav Slípka, CSc.
ORL FN a LF UK v Plzni

Předseda oborové rady: doc. MUDr. Zdeněk Novotný, CSc.
Gynekologicko-porodnická klinika FN a LF UK v Plzni

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba dizertace se koná před komisí pro obhajoby dizertačních prací
v rámci postgraduálního doktorského studia v oboru gynekologie a
porodnictví dne: 11.12.2018
Místo obhajoby: GPK, FN Plzeň

S dizertační prací je možné seznámit se na děkanátě Lékařské fakulty
Univerzity Karlovy, Husova 3, Plzeň

Osnova

1	Souhrn	4
2	Summary.....	4
3	Abstrakt.....	5
4	Hypotézy.....	5
5	Cíle projektu	6
5.1	Krátkodobé cíle	6
5.2	Dlouhodobé cíle	6
6	Materiál a metodika	6
6.1	Materiál	6
6.2	Metodika	7
6.3	Proměnné, které byly zaznamenány a analyzovány:	8
6.4	Statistické metody.....	9
7	Výsledky.....	9
7.1	Věk těhotných v době snímání a AHI index.....	9
7.2	Krevní tlak.....	9
7.3	Gestační diabetes mellitus	10
7.4	BMI	10
7.5	Způsob ukončení gravidity	10
7.6	Přítomnost histologických preeklamptických změn	10
7.7	Přítomnost nízkého pH v pupečnickové krvi	11
7.8	Hodnota PlGf	11
8	Diskuze	11
9	Hodnocení hypotéz.....	13
10	Význam pro praxi.....	13
11	Závěr	14
12	Literatura.....	15
13	Přehled publikační činnosti autorky:.....	18

1 Souhrn

Cílem této dizertační práce je poukázat na závažnost poruch dýchání ve spánku u rizikových gravidit, neboť tyto poruchy zvyšují incidence komplikací během těhotenství a při porodu a mají vysoký podíl na vzniku kardiovaskulárních potíží v pozdějším věku, ve skupině rizikových gravidních pacientek vedou poruchy dýchání ve spánku k vyšší morbiditě jak pacientek tak i novorozenců. V současné době přibývá rizikových faktorů v populaci gravidních žen. Rizikové faktory pro vznik OSAS, které jsou podrobně zkoumány v této dizertační práci u těhotných, jsou BMI, věk, pregestační a gestační hypertenze a diabetes mellitus.

Teoretická část dizertační práce obsahuje poznatky o rizikových graviditách, z nichž nejzávažnější nosologickou jednotkou je preeklampsie. Z toho důvodu je největší pozornost v rámci rizikových gravidit zaměřena na incidenci, etiopatogenezi, diagnostiku a léčbu preeklampsie. Teoretická část dále obsahuje poznatky o poruchách dýchání ve spánku, ze kterých se práce podrobně věnuje OSAS a jeho zdravotním komplikacím. Ve speciální části dizertační práce je provedeno vyhodnocení výsledků souboru rizikových těhotných s přítomností OSAS a bez přítomného OSAS.

Klíčová slova

Preeklampsie, hypertenze, OSAS, gravidita, rizikové faktory

2 Summary

The aim of this thesis is to highlight the severity of sleep-disordered breathing at risk pregnancies, as these disorders have a high share on the occurrence of cardiovascular problems at a later age.

In the group of high-risk pregnant patients, breathing disorders in sleep lead to higher morbidity of patient as well as newborns. Currently, there are increasing risk factors in the population of pregnant women. Risk factors for the development of OSAS, which are examined in detail in this thesis in pregnant women, include BMI, age, pregestational and gestational hypertension and diabetes mellitus.

The theoretical part of the thesis contains the findings of the risk pregnancies. The most serious unit is preeclampsia. For that reason, the greatest attention within high-risk pregnancies is aimed to the incidence, etiopathogenesis, diagnosis and treatment of preeclampsia. Furthermore, the theoretical part includes findings related to sleep-disordered breathing and focuses on OSAS and its health complications. In the special part of the thesis, there is an assessment of results regarding risk pregnant women with the presence of OSAS and without present OSAS.

Keywords

Preeclampsia, hypertension, OSAS, pregnancy, risk factors

3 Abstrakt

Introduction: Podle dostupných pramenů trpí OSAS ve čtvrté dekádě života 1 - 5% ženské populace a více než 90% žen s OSAS o svém problému neví. Cca 15 % obézních těhotných žen má pravděpodobně SAS (sleep apnoe syndrome). (1)

Cílem práce je průzkum výskytu OSAS v populaci rizikově těhotných a průzkum souvislosti OSAS s rizikovými faktory pro těhotenství.

Material: Z 480 sledovaných těhotných bylo zkoumáno 85 a do studie zařazeno 61 rizikově těhotných respondentek.

Methods: Statisticky jsme zhodnotili vztah OSAS k hypertenzi, obezitě, preeklamptickým změnám placenty, nízkému pH pupečnickové krve, nízké hladině PIGF ve skupině rizikově těhotných s $AHI < 5$ a ve skupině s $AHI \geq 5$.

Results: Ve studovaném souboru byla prokázána významná statistická souvislost výskytu OSAS s gestačním diabetem a obezitou u rizikově těhotných. Nebyla prokázána souvislost s výskytem hypertenze. Pro nízký záchyt respondentek s těmito potížemi nebyla statisticky přínosná hodnocení výskytu histomorfologických preeklamptických změn placenty, nízkého pH pupečnickové krve a nízké hladiny PIGF.

Keywords: risky pregnancy, OSAS, hypertension, obesity, preeclampsia

4 Hypotézy

Hypotéza číslo 1 (hlavní):

U rizikových těhotných pacientek se vyskytuje obstrukční syndrom spánkové apnoe minimálně v 30%.

Hypotéza číslo 2 (vedlejší):

Výskyt obstrukčního syndromu spánkové apnoe je spojen se zvýšeným výskytem obezity, gestačního diabetu mellitu a gestační hypertenze.

Hypotéza číslo 3 (vedlejší):

Výskyt obstrukčního syndromu spánkové apnoe je spojen se zvýšeným výskytem histomorfologických změn placenty, nízkého pH pupečnickové krve a snížené hladiny PIGF.

5 Cíle projektu

5.1 Krátkodobé cíle

Za krátkodobé cíle jsme si vytyčili nalezení vztahů mezi rizikovou graviditou a přítomností OSAS.

5.2 Dlouhodobé cíle

Dlouhodobé cíle našeho projektu by měly vést ke zjištění, zda-li by bylo do budoucna vhodné upravit management péče o rizikové těhotné s přítomným OSAS a na základě těchto úprav navrhnout eventuální změnu současného schématu prenatalní péče o rizikové těhotné, což by mělo vést ke zlepšení dlouhodobých výsledků prenatalní a následné neonatální péče.

6 Materiál a metodika

6.1 Materiál

Pro účely naší studie byl použit soubor 480 gravidních pacientek sledovaných na oddělení rizikového a patologického těhotenství Gynekologicko-porodnické kliniky FN v Plzni v letech 3/2014 - 11/2016. Z nich bylo zařazeno do výzkumu 85 rizikově těhotných žen, 24 žen nesplnilo zařazovací kritéria a muselo být vyloučeno. Finálním studovaným souborem bylo 61 těhotných žen. (Tabulka 1,2) Z těchto gravidních žen bylo 21 těhotných (34,43 %) s prokázaným OSAS v průběhu gravidity a 40 těhotných (65,57 %) bez prokázaného OSAS.

Tabulka 1 - Charakteristika studovaného souboru

Celkem rizikových gravidních těhotných	480	Průměrný věk	
Celkem zařazených rizikových těhotných	85	30,88	
Celkem použitý soubor rizikových těhotných	61	31,09 ± 5,83	
Soubor rizikových těhotných s OSAS	21	33,0 ± 5,62	34,4%
Soubor rizikových těhotných bez OSAS	40	30,1 ± 5,77	65,6%

Tabulka 2 - Popisné statistiky kvantitativních proměnných studovaného souboru

Proměnná	Popisné statistiky (unikatni.sta)							
	N platných	Průměr	Medián	Minimum	Maximum	Dolní kvartil	Horní kvartil	Sm.odch.
věk v době snímání	61	31,0984	31,0000	19,00000	44,000	27,00000	35,0000	5,8387
BMI	61	32,2098	31,6000	19,70000	63,900	25,30000	36,5000	9,0590
pH pupeč.krve	36	7,3308	7,3250	7,18000	7,520	7,26500	7,3900	0,0750
AHI index	61	5,2344	3,1000	0,10000	41,000	1,30000	6,4000	6,8015
PIGf (pg/ml)	49	289,4857	117,0000	12,00000	3000,000	21,20000	293,0000	544,9988

Souhlas se zařazením do studie

Do studie byly zařazeny těhotné, kterým byla podrobně a detailně vysvětlena celá problematika OSAS a gravidity a komplikací plynoucích z potvrzení OSAS. Pacientky mohly klást doplňující dotazy. Po podrobně provedeném pohovoru a zodpovězení všech otázek, daly pacientky ústní souhlas se zařazením do studie.

Přístroj k měření změn ve spánku

K nočnímu screeningovému měření eventuálních poruch dýchání ve spánku u rizikových těhotných jsme použili screeningový přístroj MiniScreen 4.

6.2 Metodika

Cílem této práce byla monocentrická prospektivní kohortová skupina rizikových těhotných žen a následné statistické vyhodnocení naměřených výsledků. Naměřené údaje byly porovnávány mezi skupinou rizikových těhotných žen s přítomným OSAS a skupinou rizikových těhotných žen bez OSAS. Statistické hodnocení bylo provedeno u 61 rizikově těhotných zařazených do studie. K osobním datům těhotných zařazených do studie měl přístup pouze oprávněný zdravotnický personál a soubor těchto dat byl před finálním hodnocením zcela anonymní.

61 rizikových těhotných zařazených do studie bylo rozděleno na dvě skupiny.

1. skupina rizikových těhotných s přítomným OSAS dle definované hodnoty AHI ≥ 5 , která obsahovala 21 těhotných.
2. skupina rizikových těhotných bez prokázaného OSAS, což odpovídalo hodnotě AHI < 5 a počtu 40 těhotných.

Hlavní sledované parametry mezi oběma skupinami byly změny krevního tlaku (normotenze, pregestační a gestační hypertenze), gestační diabetes mellitus a rozdíl hodnot BMI. Vedlejší sledované parametry bylo srovnání perinatálního a neonatálního outcome u obou skupin. (Tabulka 4)

Tabulka 4 - Sledované parametry studie

Hlavní sledované parametry	Vedlejší sledované parametry
Změny krevního tlaku (normotenze, pregestační a gestační hypertenze)	Perinatální outcome (způsob ukončení těhotenství, histomorfologické změny v placentě, nízká hodnota PlGF)
Gestační diabetes mellitus	Neonatální outcome (nízké pH pupečnickové krve)
Rozdíl hodnot BMI	

Tabulka 5 – Zařazovací a vyřazovací kritéria studie

Zařazovací kritéria	Vyřazovací kritéria
riziková gravidita	vícečetná gravidita
screeningový záznam nočního spánku	nevalidní screeningový záznam nočního spánku
kompletní záznam vstupních dat včetně BMI, změn krevního tlaku (normotenze, pregestační a gestační hypertenze), gestačního diabetu mellitu, perinatálního a neonatálního outcome	špatná spolupráce
	chybějící vstupní data

6.3 Proměnné, které byly zaznamenány a analyzovány:

- **Hypertenze** byla definována jako krevní tlak 140/90 mmHg a vyšší při dvou měřeních po sobě v rozmezí 6 hodin nebo zvýší-li se systolický TK o 30 mm Hg a diastolický TK o 15 mm Hg. (2)
- **BMI** (body mass index) byl definován jako podíl tělesné hmotnosti (v kg) a tělesné výšky (v m na druhou).
- **AHI** (apnea-hypopnea index) byl definován jako průměr počtu apnoí a hypopnoí za hodinu spánku. (3)
- **Histomorfologické (preeklamptické) změny placenty** byly definovány jako poruchy cévní struktury v oblasti spirálních arterií a tvorby aterózy cév placenty, která omezuje průtok cévního lumen a tím způsobuje trombózu mateřských cév a infarzaci určité části placenty.
- **Nízké pH pupečnickové krve** bylo definován jako $X \leq 7,25$
- **Nízká hodnota PlGF** byla definována jako $X < 12$

- **Gestační diabetes mellitus** je definován jako porucha metabolismu glukózy různého stupně, která se objeví v těhotenství a spontánně odezní v průběhu šestinedělí. (WHO 2013) (4) GDM v užším slova smyslu je nově definován jako diabetes zachycený ve II. až III. trimestru těhotenství u žen, u kterých nebyl přítomen zjevný diabetes před těhotenstvím. (ADA 2017) (5)

6.4 Statistické metody

Základní statistika

Shapiro-Wilkovův test ukazuje významně nepravidelné rozdělení většiny kvantitativních proměnných, pro následnou analýzu byly použity neparametrické testy. Testovaný vztah parametrů AHI versus věk, BMI, GDM, histomorfologické změny placenty, nízká hladina PlGF, nízká hladina pH byl porovnáván u rizikových skupin těhotných s $AHI \geq 5$ a $AHI < 5$ pomocí Mann-Whitney U testu. Vzájemné korelace mezi kvantitativními proměnnými byly analyzovány pomocí Spearmanova korelačního koeficientu. U všech uváděných hodnot p byla úroveň statistické významnosti nastavena na $\alpha = 0,05$.

Základní statistická analýza byla provedena v programu STATISTICA (StatSoft, Inc.2013. Version 12. www.statsoft.com).

Etická komise Fakultní nemocnice Plzeň schválila analýzu dat.

7 Výsledky

7.1 Věk těhotných v době snímání a AHI index

Do studie bylo zařazeno 61 těhotných. Průměrný věk těhotných z obou skupin byl 31,0984 roku, median 31,0. Nejmladší těhotná zařazená do studie byla 19 letá a nejstarší těhotná 44 letá se směrodatnou odchylkou 5,8387. **AHI index** byl hodnocen u všech 61 těhotných zařazených do studie. Průměrná hodnota AHI indexu byla 5,2344, median 3,1. Minimum naměřené hodnoty bylo 0,1 a maximálně naměřené hodnoty AHI indexu 41 se směrodatnou odchylkou 6,8015. (Tabulka 6) Průměrný věk v 1. skupině těhotných s OSAS ($AHI \geq 5$) byl 33,0 let se směrodatnou odchylkou 5,621388. Průměrný věk ve 2. skupině těhotných bez OSAS ($AHI < 5$) byl 30,1 let se směrodatnou odchylkou 5,768171. Dle statistického vyhodnocení lze pozorovat mírnou (28 %) pozitivní korelaci mezi AHI a věkem. To znamená, že čím starší těhotné, tím vyšší AHI.

7.2 Krevní tlak

Z 1. skupiny těhotných s prokázaným OSAS bylo 10 těhotných normotenzních, 8 těhotných s gestační hypertenzí a 3 těhotné s pregestační hypertenzí. Ve 2. skupině těhotných bez prokázaného OSAS bylo 25 těhotných normotenzních, 13 těhotných s gestační hypertenzí a 2 těhotné s pregestační hypertenzí. Při celkově pozorované četnosti jsme normotenzní v obou skupinách naměřili u 35 těhotných s relativní

četností 57,38 %, gestační hypertenzi u 21 těhotných s relativní četností 34,43 % a pregestační hypertenzi u 5 těhotných s relativní četností 8,20 %. Dle statistického hlediska nejsou pozorovány žádné rozdíly u obou definovaných skupin

7.3 Gestační diabetes mellitus

Z 1. skupiny těhotných s OSAS měly diagnostikovaný libovolný GDM (na dietě či na inzulinoterapii) 4 těhotné. Z 2. skupiny těhotných bez OSAS mělo diagnostikovaný libovolný GDM 1 těhotná. Dle statistického hlediska se jedná o významnou závislost libovolného GDM na AHI. V rámci celkově pozorované četnosti v obou skupinách se libovolný GDM objevil u 5 těhotných s relativní četností 8,20 % a u 56 těhotných, s relativní četností 91,80 %, nebyl GDM v graviditě diagnostikován. Dalším faktorem, který by mohl způsobovat závislost GDM na AHI je obezita. Z tohoto důvodu bylo statisticky testován vztah mezi BMI a GDM k ověření counfoundingu obezitou. Dle statistického hodnocení je pozorován vyšší BMI u těhotných s GDM, ale výsledek je na hraně statistické významnosti, z důvodu malého počtu těhotných s prokázaným GDM.

7.4 BMI

Hodnota BMI byla hodnocena u všech 61 těhotných. Průměrné BMI pro obě skupiny bylo 32,2098, medián 31,6. Minimální hodnota BMI byla 19,7 a maximálně naměřená hodnota BMI ve studii byla 63,9 se směrodatnou odchylkou 9,0590. Ve vztahu BMI a AHI se statisticky prokázala významná korelace. To znamená, že čím vyšší BMI, tím vyšší výskyt AHI ≥ 5 a tudíž vyšší výskyt OSAS. Z 1. skupiny těhotných s prokázaným OSAS bylo BMI > 30 u 16 těhotných a 5 těhotných mělo BMI < 30 . Z 2. skupiny těhotných bez prokázaného OSAS bylo BMI > 30 u 19 těhotných a 21 těhotných mělo BMI < 30 . Na celkové četnosti se BMI > 30 podílí u 35 těhotných s relativní četností 57,37 % a BMI < 30 bylo u 26 těhotných s relativní četností 42,62 %.

7.5 Způsob ukončení gravidity

V obou skupinách gravidních žen jsme se zaměřili i na způsob ukončení gravidity. V 1. skupině těhotných s prokázaným OSAS bylo provedeno ukončení gravidity 12x císařským řezem, 1x pomocí vacuumextraktoru a 7x porodily těhotné z této skupiny vaginálně. V 2. skupině těhotných bez prokázaného OSAS bylo provedeno ukončení gravidity 22x císařským řezem, 2x pomocí vacuumextraktoru a 11x porodily tyto těhotné vaginálně. Dle statistického hlediska nebyl nalezen významný rozdíl v obou skupinách. V obou skupinách byl proveden císařský řez u 34 těhotných s relativní četností 55,73 %, vacuumextrakce u 3 těhotných s relativní četností 4,92 % a spontánně porodilo 18 těhotných s relativní četností 29,51 %.

7.6 Přítomnost histologických preeklamptických změn

V 1. skupině těhotných s prokázaným OSAS byly zachyceny dvě placenty, které vykazovaly histologické změny přítomné u klinické diagnózy preeklampsie. V 2. skupině těhotných bez prokázaného OSAS byla zachycena pouze jedna placenta s

těmito změnami. Dle statistického hodnocení nebyl pro velmi malý počet takto postižených placent nalezen významný rozdíl v obou skupinách. Dle pozorované četnosti přítomnosti histologických preeklamptických změn byly v obou skupinách nalezeny pouze tři placenty, které tyto změny vykazovaly s relativní četností 4,92 %.

7.7 Přítomnost nízkého pH v pupečnickové krvi

Hodnotu pH pupečnickové krve jsme sledovali pouze u 36 těhotných z 61 zařazených do studie. U 25 těhotných nebyla hodnota pH vyšetřena. V 1. skupině rizikových těhotných s prokázaným OSAS bylo nízké pH pupečnickové krve naměřeno u 4 těhotných a ve 2. skupině rizikových těhotných bez OSAS bylo nízké pH pupečnickové krve naměřeno u 2 těhotných. Průměrná hodnota pH pupečnickové krve v obou skupinách těhotných byla 7,3308, medián 7,325. Minimální hodnota pH pupečnickové krve byla zaznamenána 7,18 a maximální hodnota 7,52 se směrodatnou odchylkou 0,0750. Dle statistického hodnocení se nejedná o významnou závislost. Dle pozorované četnosti z obou skupin byla zachycena u 6 těhotných nízká hodnota pH pod 7,25 s relativní četností 9,83 %.

7.8 Hodnota PlGF

Hodnota PlGF byla vyšetřena u 49 těhotných z 61 zařazených do studie, zbylých 12 těhotných nemělo hodnotu PlGF vyšetřenou z technických důvodů. Hodnota PlGF více než 12 byla u 41 těhotných s relativní četností 67,21 % a hodnota PlGF nižší než 12 byla naměřena u 8 těhotných s relativní četností 13,11 %. V 1. skupině rizikových těhotných s prokázaným OSAS bylo nízké PlGF naměřeno u 4 těhotných a ve 2. skupině rizikových těhotných bez OSAS bylo naměřeno také u 4 těhotných. Průměrná hodnota PlGF byla 289,4857, medián 117. Nejnižší naměřená hodnota byla 12, což by odpovídalo rizikové graviditě predisponující ke vzniku preeklamptických změn v průběhu gravidity. Maximální naměřená hodnota byla 3000. Směrodatná odchylka 544,9988. Dle statistických dat nebyl tudíž neprokázán žádný významný rozdíl.

8 Diskuze

Ze zahraničních studií vyplývá, že OSAS je asociován s vyšším výskytem hypertenzních chorob, gestačního diabetu mellitu, obezitou, preeklampsií. (6,7) Dále je asociován s vyšším výskytem komplikací v průběhu gravidity nejčastěji ve formě poruch uteroplacentární jednotky a tudíž poruchy růstu plodu a předčasného porodu a vyšším výskytem komplikací při ukončení gravidity, kde bylo zaznamenáno větší procento císařských řezů. (1)

V rámci neonatální morbidity byly u novorozenců matek s OSAS popisovány nízké pH pupečnickových krví, Apgar score v 5. minutě < 7, častější pobyt na neonatologických jednotkách intenzivní péče a častější perinatální úmrtí. (6) Z toho vyplývá, že mateřské poruchy dýchání ve spánku jsou asociovány s rostoucím rizikem intrapartálních a perinatálních morbidit matek i novorozenců.

Incidence rizikových těhotenství stoupá a tím i náročnost péče o tyto pacientky a následně tak i nepřímou stoupají finanční náklady na tuto péči. (8) Současně stoupá i

výskyt OSAS v populaci gravidních žen. (9) Podle některých autorů OSAS postihuje přes 1/3 gravidních v 3. trimestru těhotenství (10), což koreluje se zjištěním z našeho souboru těhotných, kde se OSAS vyskytoval v 34,4 %. V posledních letech lze vysledovat též vzestupnou četnost výskytu rizikových faktorů v populaci těhotných vedoucích k preeklampsii. Včasné odhalení těchto rizikových faktorů a samotné preeklampsie a její léčba jsou nejen prevencí závažných komplikací typu orgánových postižení (např. jater, ledvin), ale i úmrtí matek či poškození plodu. (11) Dalším podstatným faktem je, že u matek s preeklampií je i vyšší riziko kardiovaskulárních chorob v pozdějším životě ženy. (12,13, 14,15)

V současné době se zvyšuje věk rodiček, což samo o sobě může mít negativní vliv na vznik a rozvoj přidružených onemocnění. (8) Starší rodičky mohou vstupovat do gravidity již s preexistujícím onemocněním a tímto samotným faktem dochází k zhoršování mateřské a neonatální morbidity.

Přidruží-li se k věkovému parametru, ještě parametr další jako je gestační hypertenze, gestační diabetes, obezita, OSAS či jiná další onemocnění, zvyšuje se výrazně predispozice ke vzniku závažných nejen kardiovaskulárních onemocněních. (16) V našich dvou srovnávaných skupinách (AHI ≥ 5 versus AHI < 5) byl zjištěn statisticky významný rozdíl věku respondentek, avšak po klinické korelaci je tento rozdíl nevýznamný ($33,0 \pm 5,62$ versus $30,1 \pm 5,77$) a validitu výsledků neovlivňuje.

Poruchy krevního tlaku postihují cca 10 % těhotných a jsou faktorem zvyšujícím riziko nežádoucích příhod během gravidity. (17) V našem souboru jsme překvapivě neprokázali rozdíl statistického výskytu hypertenze mezi rizikově těhotnými s prokázaným OSAS a bez OSAS. Naše závěry se liší od zjištění O'Briena a spol. roku 2012, kde v rozsáhlém souboru těhotných byla prokázána závislost výskytu OSAS a gestační hypertenze. K podobným závěrům jako O'Brien (18) došel i Reid a spol. 2011. (19) Výsledky O'Briena a spol. a Reida a spol. jsou odpovídající i jasně prokázané souvislosti OSAS s hypertenzí v běžné populaci. Předpokládáme, že rozdílnost statistických výsledků je dána větším počtem respondentek ve srovnávaném souboru.

V současné době existují důkazy o tom, že nedostatek spánku nebo jeho nízká kvalita mohou přispět i ke vzniku glukózové intolerance, inzulínové rezistence, diabetu mellitus a k metabolickému syndromu. (20,21,22) Z toho důvodu byl překvapivým závěrem výše srovnávané studie O'Briena výsledek statistické nezávislosti výskytu GDM a OSAS. Jejich výsledky nekorelují s výskytem DM a OSAS v běžné populaci. V naší práci jsme statistický významný vztah GDM a OSAS prokázali ve shodě s prací Reutrakula a spol. z roku 2013. (23)

Dle literatury je obezita největší prediktor poruch dýchání ve spánku a naopak obezita k OSAS velkou měrou přispívá. (24,25,26) Ve studovaném souboru jsme tudíž zkoumali v rámci kompletnosti výsledků i souvislost obezity (BMI nad 30) a výskytu OSAS. Prokázali jsme ve shodě s prací Olivareze a spol. (27) významnou statistickou závislost. V praxi to znamenalo, že čím vyšší hodnotu BMI jsme naměřili, tím vyšší byl výskyt AHI ≥ 5 a tudíž vyšší výskyt OSAS.

Závislost způsobu ukončení těhotenství na OSAS jsme v našem souboru rizikově těhotných neprokázali. Naše výsledky se liší od závěru Spence a spol. (28), který na

souboru 305 gravidních žen prokázal vyšší pravděpodobnost indikace ukončení těhotenství císařským řezem. Nicméně rozdílnost výsledků může být dána tím, že v našem souboru byly srovnávány 2 skupiny rizikově těhotných s OSAS a bez OSAS, na rozdíl od práce Spence a spol., kde byl statisticky srovnáván běžný vzorek těhotenské populace s OSAS proti vzorku nerizikově těhotných pacientek.

Bohužel, do této chvíle žádná nám dostupná studie nezkoumala závislost výskytu histolomorfologických změn, nízkého pH pupečnickové krve a nízkou hodnotu placentárního růstového faktoru PIGf v souvislosti s OSAS. V našem souboru byl záchyt těchto parametrů tak nízký, že statistické výsledky nelze brát jako validní.

9 Hodnocení hypotéz

Hypotézu číslo 1, že u rizikových těhotných pacientek se vyskytuje obstrukční syndrom spánkové apnoe minimálně v 30 %, jsme potvrdili.

Hypotézu číslo 2, že výskyt obstrukčního syndromu spánkové apnoe je spojen se zvýšeným výskytem obezity, gestačního diabetu mellitu a gestační hypertenze, jsme potvrdili v části obezity a gestačního diabetu a nepotvrdili v části gestační hypertenze. V naší práci jsme prokázali významnou statistickou spojitost obezity a přítomnosti syndromu spánkové apnoe a významnou statistickou závislost mezi gestačním diabetem a přítomností OSAS. V našem souboru jsme neprokázali rozdíl statistického výskytu gestační hypertenze mezi rizikově těhotnými s přítomností syndromu spánkové apnoe a bez něj.

Hypotéza číslo 3, že výskyt obstrukčního syndromu spánkové apnoe je spojen se zvýšeným výskytem histomorfologických změn placenty, nízkého pH pupečnickové krve a snížené hladiny PIGf jsme nepotvrdili. V naší práci byl pro kvalitní statistický výstup nedostatečný počet respondentek s histomorfologickými změnami placenty, nízkého pH pupečnickové krve a nízké hodnoty PIGf.

10 Význam pro praxi

U žen ve fertilním období může dojít k rozvoji OSAS zejména v průběhu těhotenství, a to díky fyziologickým a hormonálním změnám, které v graviditě probíhají. Prvním příznakem OSAS je chrápání tak jako u netěhotné populace. Tento příznak by měl být signálem k dovyšetření těhotné a k vyloučení či potvrzení OSAS. Vzhledem k tomu, že v graviditě může OSAS zapříčinit zhoršení maternální i neonatální morbidit a při adekvátní léčbě OSAS v graviditě lze těmto morbiditám předejít, je velmi důležité odhalit tento syndrom včas a zahájit adekvátní léčbu.

Námi potvrzené spojitosti mezi rizikovou graviditou a přítomností OSAS prokazují, že je statisticky významná spojitost mezi obezitou, gestačním diabetem mellitem a přítomností OSAS. Proto je třeba zvýšené pozornosti u rizikových těhotných se symptomy jako je obezita, gestační diabetes, chrápání, gestační hypertenze. Tyto těhotné je třeba neprodleně otorhinolaringicky vyšetřit a provést spánkovou monitoraci. Pro tyto účely dostačuje screeningová monitorace, při které se vyselektují

případy vyžadující polysomnografickou monitoraci a následně případnou léčbu CPAP, která by probíhala ve spolupráci s centrem spánkové medicíny.

Vzhledem k našim výsledkům bude nutné provedení multicentrické studie, zejména k vyjasnění souvislosti rizikového těhotenství, OSAS a histomorfologických změn placenty, nízkého pH pupečnickové krve a snížené hladiny PlGF. Následně pak bude nutné provedení další multicentrické studie k potvrzení pozitivního efektu terapie OSAS pomocí CPAPu u rizikových těhotných ke zlepšení maternální a neonatální morbidity.

Z výše napsaného vyplývá, že by nemělo docházet k bagatelizování poruch dýchání ve spánku a chrápání jako prvotního projevu těchto chorob. Při výskytu prvotních příznaků je vhodné navštívit specializovaného ORL lékaře k určení tíže poruchy a k zahájení adekvátní léčby, která má vysokou pravděpodobnost úspěchu a tudíž vysokou možnost předejití potencionálnímu onemocnění navazujícímu na spánkovou apnoei.

V rámci adekvátní terapie by všechny těhotné ženy měly dodržovat režimová opatření jako prevenci vzniku OSAS, to znamená dodržování zdravého životního stylu bez většího nárůstu tělesné hmotnosti v průběhu gravidity, spaní na levém boku se zvýšením hlavy, neužívání alkoholu či jiných sedativ

11 Závěr

Poruchy dýchání ve spánku mají prokazatelně negativní vliv na kvalitu života pacientů a značně ovlivňují morbiditu a mortalitu těchto pacientů.

Závažný dopad mají tyto poruchy hlavně na kardiovaskulární systém. U pacientů s OSAS je evidováno 2,38 krát vyšší riziko srdečního selhání, vyšší výskyt infarktů myokardu, plicní hypertenze, cévních mozkových příhod a metabolických onemocnění jako je inzulinová rezistence, diabetes mellitus 2. typu, dyslipoproteinemie a urikemie (29), dále poruchy koncentrace, zapomětlivost, roztržitost, úzkostné stavy a deprese. (30)

Riziková těhotenství zvyšují náklady na zdravotní péči o tyto pacientky a zvyšují i výskyt až život ohrožujících zdravotních komplikací pro matku i dítě. Podle dostupných pramenů trpí OSAS ve čtvrté dekádě života 1 – 5 % ženské populace a více než 90 % žen s OSAS o svém problému neví. (31,32,33)

Naše studie prokázala v populaci rizikově těhotných souvislost OSAS s výskytem obezity a GDM. Díky nízkému záchytu jsme souvislost s OSAS u histomorfologických změn placenty, nízkého pH pupečnickové krve a snížené hladiny PlGF v souboru našich respondentek neobjasnili. Z našich výsledků vyplývá důležitost edukace běžné populace v oblasti prevence obezity jako jasného kofaktoru vzniku OSAS a zvýšení pravděpodobnosti komplikací u rizikově těhotných.

12 Literatura

1. Louis J, Auckley D, Miladinovic B, Shepherd A, Mencin P, Kumar D, Mercer B, Redline S. Perinatal outcomes associated with obstructive sleep apnea in obese pregnant women. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(5):1085–92.
2. WHO – International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*. 1999, 17: 151-83
3. Slouka D. et al: Obstrukční syndrom spánkové apnoe, Plzeň, Euroverlag,s.r.o, 2016, ISBN 978-80-7177-953-7
4. WHO 2013. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13_2_eng.pdf
5. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 2017, 40, Suppl 1, p S11-S24.
6. Bin YS., Cistulli PA. , Ford JB. Population-Based Study of Sleep Apnea in Pregnancy and Maternal and Infant Outcomes. *J Clin Sleep Med*. 2016 Jun 15;12(6):871-7. doi: 10.5664/jcsm.5890
7. Bourjeily, Ghada et al. Obstructive sleep apnea in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes: a national cohort.. *Sleep Med*. 2017; Vol 38:50-57. doi: 10.1016/j.sleep.2017.06.035.
8. Liu A, Wen SW, Bottomley J, Walker MC, Smith G. Utilization of health care services of pregnant women complicated by preeclampsia in Ontario. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28(1):76–84.
9. Pien GW, Fife D, Pack AI, Nkwuo JE, Schwab RJ. Changes in symptoms of sleep-disordered breathing during pregnancy. *Sleep*. 2005;28(10):1299–305.
10. Bourjeily G, Raker CA, Chalhoub M, Miller MA. Pregnancy and fetal outcomes of symptoms of sleep-disordered breathing. *Eur Respir J*. 2010;36(4):849–55.
11. World Health Report 2005: Make every mother and child count. Geneva: WHO; 2005
12. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003;326:845. 228.
13. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2005;366:1797–1803. 229.
14. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008;156:918–930.
15. O'Brien LM, Bullough AS, Chames MC, Shelgikar VA., Armitage R, Guillemineault Ch., Sullivan CE., Johnson TRB., Chervin RD. Hypertension, Snoring, and Obstructive Sleep Apnea During Pregnancy: A Cohort Study *BJOG*. 2014. 121(13): 1685–1693. doi:10.1111/1471-0528.12885
16. Guidelines For The management of cardiovascular diseases during pregnancy-version 2011

17. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130–7
18. O'Brien LM, Bullough AS, Owusu JT, Tremblay KA, Brincat CA, Kalbfleisch JD, Chervin RD. Pregnancy-Onset Habitual Snoring, Gestational Hypertension, and Pre-eclampsia: Prospective Cohort Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207(6):487, e1–9
19. Reid J, Skomro R, Cotton D, Ward H, Olatunbosun F, Gjevre J, Guilleminault C. Pregnant women with gestational hypertension may have a high frequency of sleep disordered breathing. *Sleep.* 2011; 34(8):1033–8.
20. Piskáčková Z., Bienertová-Vašků J. , Forejt M., Matějová H., Markytánová L. Spánek a jeho vliv na rozvoj obezity. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*, 2010, roč. 13, č. 2, s. 77 – 81.
21. Adámková V., Hubáček J., Lánská V., Vráblík M., Králová-Lesná I., Suchánek P., Zimmelová P., Velemínský M. Association between duration of the sleep and body weight. *Physiological Research*, 2009, roč.58, suppl.1, s. S27-S31. ISSN 862-8408
22. Chaput JP., Despres JP., Bouchard C., et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: results from the Quebec family study. *Obesity*, 2007, 15, p. 253-261
23. Reutrakul S, Zaidi N, Wroblewski K, Kay HH, Ismail M, Ehrmann DA, Van Cauter E. Interactions between pregnancy, obstructive sleep apnea, and gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Oct; 98(10):4195-202. doi: 10.1210/jc.2013-2348. Epub 2013 Aug 21.
24. Taheri S., Lin L., Austin D., et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*, 2004, Dec;1(3):e62. Epub 2004 Dec 7.
25. Hasler G., Buysse DJ., Klaghofer R., et al. The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study. *Sleep*, 2004, 27, p. 661-666.
26. Gangwisch JE., Malaspina D., Boden - Albala B., et al. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. *Sleep*, 2005, 28, p. 1289-1296
27. Olivarez SA, Ferres M, Antony K, Mattewal A, Maheshwari B, Sangi-Haghpeykar H, Aagaard-Tillery K. Obstructive sleep apnea screening in pregnancy, perinatal outcomes, and impact of maternal obesity. *Am J Perinatol.* 2011 Sep;28(8):651-8. doi:10.1055/s-0031-1276740. Epub 8/2011
28. Spence DL, Allen RC, Lutgendorf MA, Gary VR, Richard JD, Gonzalez SC. Association of obstructive sleep apnea with adverse pregnancy-related outcomes in military hospitals. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Mar;210:166-172. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.12.013. Epub 2016 Dec 14.
29. Jo-Dee L., Lattimore D., Celermajer S., Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003, Vol: 41, Issue: 9, Page: 1429-37. ISSN: 0735-1097
30. Rezaeitalab F., Moharrari F., Saberi S, Asadpour H., Rezaeitalab F. The correlation of anxiety and depression with obstructive sleep apnea syndrome. *J Res Med Sci.* 2014 Mar; 19(3): 205–210. PMID: PMC4061640

31. Young T. Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing-what explains the gender difference in sleep disordered breathing? *Sleep*. 1993;16(8 Suppl):S1-2.
32. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):722-6
33. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3)

13 Přehled publikační činnosti autorky:

1. Karbanová J., Štěpán J. Jr, Kališ V., **Landsmanová J.**, Bednářová B., Bukačová Z., Horák M, Lobovský L., Kren J., Králíčková M., Rokyta Z. Mediolateral episiotomy and anal sphincter trauma. *Česká gynekologie* 2009, Aug. 74 (4): 247-51
2. Štěpán J. Jr, Karbanová J., Kališ V., Chaloupka P, **Landsmanová J.**, Nosek J, Bukačová Z, Rokyta Z. Delivery and anal incontinence later in live. *Česká gynekologie*, 2010, Feb. 75 (1) 4-8
3. Karbanová J, **Landsmanová J.**, Novotný Z. Angel of mediolateral episiotomy using the ischial tuberosity as a preference point. *Int.J Gynaecol.obstet.* 2009, Nov, 107(2) 157
4. Kališ V, **Landsmanová J.**, Bednářova B, Karbanová J, Laine K, Rokyta Z. Evaluation of the incision angle of mediolateral episiotomy at 60 degrees , *Int J Gynaecol Obstet.* 2011 Mar;112(3):220-4. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.09.015. Epub 2011 Jan 17. PMID: 21247571
5. Rušavý Z, Kališ V, **Landsmanová J.**, Kasová L, Karbanová J, Dolejšová K, Sýkora T, Nečesalová P, Novotný Z. Perineal audit: reasons for more than one thousand episiotomies, *Česka Gynekol.* 2011 Oct;76(5):378-85. Czech. PMID:22132640
6. **Landsmanová Jana. Očkování v graviditě. Výukový portál Lékařské fakulty v Plzni [online] 4.10.2013, poslední aktualizace 10.10.2013 [cit. 2014-01-03] Dostupný z WWW: <<http://mefanet.lfp.cuni.cz/clanky.php?aid=267>>. ISSN 1804-4409**
7. **Landsmanová Jana. Těhotenství a chlopenní vady. Výukový portál Lékařské fakulty v Plzni [online] 13.1.2015, poslední aktualizace 5.3.2015 [cit. 2015-07-10] Dostupný z WWW <http://mefanet.lfp.cuni.cz/clanky.php?aid=431>>. ISSN 1804-4409**
8. **Landsmanová J.,Kališ V., Hudec A., Lepší Z., Kasal E.: Amniotic fluid embolism, Journal of Perinatal medicine, Volume 41, Issue s1 (Jun 2013), Book of Abstracts, Emergencies et birth, abstract 747**
9. Korečko V, **Landsmanová J.**, Mocková A, Kutová T. Result of perinatal care of pregnant women with diabetes in Western Bohemia, *Česká Gynekologie*, 2014, 79, č.1 s. 43-47
10. **Landsmanová J., Hudec A., Kališ V, Kasal E. Embolie plodovou vodou. Plzeň. lék. Sborn., 82, 2016: 147–150**
11. Slouka D., Honnerova M. , Hosek P., Matas A. , Slama K., **Landsmanova J.** , Kucera R., Risk factors for failure of continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnoea. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2018. Jun; 162(2):134-138. DOI: 10.5507/bp.2017.056
12. **Hudecova J., Hudec A., Novotny Z., Slouka D .Pregnancy in the scar after myomectomy.. Clin. Exp. Obstet. Gyecol - ISSN: 0390-6663, Vol. XLV, no.4. 2018, DOI: 10.12891/ceog4251.2018**

13. Slouka D., Honnerova M., Kucera R., Hosek P., **Hudecova J.**, Trčka O., Gál B., Baneckova M., Havel D., Kostlivy T., Improved prediction of CPAP failure using T90, age, and gender. Journal of Applied Biomedicine – **t.č. je v recenzním řízení**

14. **Hudecová J, Hošek P, Gál B, Trčka O, Kostlivý T, Banecková M, Krákorová G. OSAS a riziková gravidita – t.č. je v recenzním řízení**

Přednášky na odborných setkáních, které přednesla autorka disertační práce:

1. **Landsmanová J.**, Štěpán J. Jr, Kališ V., Bednářová B., Karbanová J., Chaloupka P.: Perineální audit – indikace k provedení epiziotomie, 18. Celostátní konference urogynekologické společnosti, Mělník, 2009
2. **Landsmanová J.**, Hudec A., Mocková A., Korečko V., Huml P., Turek J. : Polyhydramnion – atypické příčiny, 10. konference Sekce fetální medicíny, Praha, Nemocnice na Homolce, 15.1.2010
3. **Landsmanová J.:** Doporučený postup pro management herpes genitalis v graviditě, Pracovní setkání gynekologů, Plzeň, 2010
4. **Landsmanová J.:** Vacuum delivery – VEX KIWI, přednáška 2/2011, ÚPMD, Praha Podolí
5. **Landsmanová J.:** Novinky v doporučených postupech, Regionální konference porodních asistentek, 30. 5. 2012, Plzeň
6. **Landsmanová J.:** PRENASCAN – neinvazivní prenatalní vyšetření, Regionální konference porodních asistentek, 27. 4. 2013, Plzeň
7. **Landsmanová J.:** Vedení porodu mrtvého plodu – doporučený postup, Letní setkání gynekologů , 28.5.2014, Plzeň
8. **Landsmanová J.:** Embolie plodovou vodou, Postgraduální lékařské dny, 2/2015
9. **Landsmanová J.:** Screening preeklampsie, Letní setkání gynekologů 24.6.2015, Plzeň

Aktivní účast autorky na konferencích ve formě abstrakt:

1. **Landsmanová J.**, Hudec A., Korečko V., Turek J.: Průběh těhotenství a porodu u těhotné s mechanickou chlopenní náhradou , Poster, XXVIII. konference Sekce perinatální medicíny, 6.-8.4.2011, Plzeň
2. Hudec A., **Landsmanová J.:** Placenta accreta – prenatalní diagnostika , management gravidity , Poster, XXVIII. konference Sekce perinatální medicíny, 6.-8.4.2011, Plzeň
3. **Landsmanová J.**, Hudec A., Korečko V., Turek J, Huml P., Hasch M. Arthrogryposis multiplex congenita, Poster, XXIX. .konference Sekce perinatální medicíny, 18.-20. 4.2011
4. **Landsmanová J.**, Korečko V., Mocková A., Hudec A.: Chlopeň zadní uretry, Poster , XXXIII. celostátní konference Ultrazvukové diagnostiky, 5.-7. 10.2012
5. **Landsmanová J.**, Hudec A., Kališ V., Lepší Z., Kasal E.: Embolie plodovou vodou, Poster, XXX. konference Sekce perinatální medicíny , 10.-12.4.2013, Jeseník

6. **Landsmanová J.**, Hudec A., Kališ V., Lepší Z., Kasal E.: Amniotic fluid embolism, Poster, 11th World Congress of Perinatal Medicine, 19. – 22. 6. 2013, Moscow
7. **Landsmanová J., Hudec A.** : Konzervativní terapie ektopické gravidity, Poster, XXXII. celostátní konference perinatologie a fetomaternální medicíny, 17. – 18.4.2015, Liberec
8. **Landsmanová J.**: Indikace, způsob a úspěšnost ukončení gravidity v II.trimestru – naše výsledky, Poster, XXXII. Celostátní konference perinatologie a fetomaternální medicíny, 17.-18.4.2015, Liberec

Kapitola v monografii:

Slouka D. et al. , Lasery při výkonech v ambulantní a klinické praxi, Euroverlag, s.r.o., Plzeň, ISBN 978-80-7177-968-1, kapitola 3.8 s.122 – 125, Laser v gynekologii a porodnictví