

Univerzita Karlova v Praze

3. lékařská fakulta

Disertační práce

**Význam systémové zánětlivé odpovědi v predikci chronické plicní nemoci novorozenců**

**The importance of the systemic inflammatory response in the prediction of neonatal chronic lung disease**

Autor: **MUDr. Ivan Berka**

#### OPONENTSKÝ POSUDEK

Předložená disertační práce má celkový rozsah 76 stran. Teoretická východiska jsou shrnuta na prvních 23 stranách. Disertace obsahuje 10 tabulek, 15 grafů a 10 obrázků. V seznamu použité literatury je citováno 121 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 jsou dále přiloženy tři významné původní práce uchazeče, publikované v časopisech s impakt faktorem (Pediatrics 2017; Journal of the Pediatric Infections 2021; Journal of Child Neurology 2021; souhrnný IF 9,9).

Autor se ve své práci zaměřil na problematiku bronchopulmonální dysplázie / chronické plicní nemoci (BPD/CLD) u nezralých novorozenců. Jedná se o jednu z jejich nejzávažnějších morbidit, jež má vztah k řadě rizikových faktorů. Spolu s rozvojem poznatků v perinatální a neonatální medicíně klesá mortalita i výrazně nezralých dětí. Ovšem celková incidence BPD/CLD v důsledku toho stoupá. U novorozenců porozených před 30. týdnem těhotenství přesahuje v řadě evropských zemí i hodnotu 30%. V současné době nejsou k dispozici žádné spolehlivé a dostupné biologické ukazatele, jež by umožnily předpovědět rozvoj tohoto stavu, zejména jeho středně těžké a těžké formy. Význam snahy o nalezení možnosti predikce

vzniku chronické plicní nemoci u předčasně narozených již v časném postnatálním období tedy narůstá.

### Vlastní práce

Autor si v práci klade za cíl analyzovat roli systémového zánětu u novorozenců, vyjádřeného sérovou hladinou interleukinu 6 (IL-6), v predikci rozvoje BPD/CLD. Systémový zánět má nepochybný vztah k rozvoji BPD/CLD. Jeho definice, vycházející z kombinace klinických a laboratorních parametrů ovšem doznává značné variability. Z laboratorních parametrů autor zvolil IL-6, který lze využít jako časný ukazatel vývoje sepse i marker její závažnosti. Ve studované populaci, rozdělené na děti se střední a těžkou formou BPD/CLD hodnotil časnou vrcholovou hodnotu sérového IL-6 v prvních 24 hodinách po narození a pozdní vrcholovou hodnotu ve věku nad 7 dnů po narození.

Jednalo se o retrospektivní kohortovou studii.

Byly stanoveny tři pracovní hypotézy – hlavním rizikovým faktorem rozvoje BPD/CLD ve věku 24 hodin je gestační věk/porodní hmotnost, ve věku 14 dnů umělá plicní ventilace; systémová zánětlivá odpověď má v prvních 24 hodinách po narození a ve věku nad 7 dní stejnou výpovědní hodnotu vůči rozvoji BPD/CLD; systémová zánětlivá odpověď u velmi nezralých dětí vyjádřena sérovou hladinou IL-6 nepredikuje rozvoj BPD/CLD.

Kriteriem pro zařazení do studie byl předčasný porod před 32. týdnem gravidity, provedená vyšetření sérových hladin IL-6 v průběhu 24 hodin po narození a ve stáří nad 7 dní, a to u pacientů narozených v Ústavu pro péči o matku a dítě v Praze za dobu čtyř let (1.1.2015 – 31.12.2018). Hodnoty sérové hladiny IL-6 do dvou hodin po porodu a za 12-24 hod po narození ukazovaly dynamickou komponentu časně systémové zánětlivé odpovědi. Vyšší hladina byla definována jako časná vrcholová hodnota. Další hodnocená vyšetření proběhla déle než 7 dní po narození při podezření na pozdní infekční komplikaci. Nejvyšší zaznamenaná hladina byla definována jako pozdní vrcholová hodnota. Ke komplexnímu hodnocení užil autor více proměnných: růstovou restrikci plodu (prenatálně diagnostikovanou pomocí 2D sonografie a dopplerovským měřením, postnatálně pomocí růstových grafů dle Fentonové; časnou novorozeneckou sepsi (příznaky do 72 hodin); pozdní novorozeneckou sepsi (příznaky po 72 hodinách věku). Mezi klinické příznaky infekce patřily: hypotermie, respirační nestabilita (apnoe, poklesy saturace, syndrom dechové tísně), oběhová nestabilita (cyanóza, bradykardie, zhoršená perfuze periferie, hypotenze), intolerance stravy,

neurologická symptomatologie. Terapie surfaktantem představovala proměnnou, dělicí pacienty na skupinu bez této léčby, léčené neinvazivně (bez ventilace nebo s intubací v trvání do třiceti minut po aplikaci surfaktantu) a léčené invazivně (uměla plicní ventilace déle než třicet minut po aplikaci surfaktantu). Hypotenzi definovala potřeba volumoexpanze, katecholaminů nebo steroidů při oběhovém selhání. V úvahu byly brány i další novorozenecké morbidity – syndrom dechové tísně, persistující Botalova dučej, neúrazové nitrolební krvácení, periventrikulární leukomalácie, nekrotizující enterokolitida a retinopatie.

Statistické zpracování odpovídá designu studie. Demografické údaje a klinické charakteristiky byly uváděny jako mediány a interkvartilové rozpětí nebo průměr a standardní odchylky pro spojitě proměnné. Chí-kvadrát, Mann-Whitneyův a Kruskal-Wallisův test posloužily k porovnání negaussovsky distribuovaných proměnných, s obvyklou statisticky významnou hodnotou  $p < 0,05$ . K předpovědi možného rozvoje BPD/CLD byly využity binární modely logistické regrese s následnou analýzou křivek (ROC, popisující kvalitu binárního klasifikátoru) a plochy pod křivkami (AUC) k identifikaci optimálních mezních hodnot.

Autor zhodnotil celkem 669 dětí, vhodných pro danou studii. 342 z nich musel vyloučit pro nedostatek klinické informace a/nebo chybějící laboratorní hodnoty. 39 dětí bylo vyřazeno pro úmrtí do 28. dne věku. Ze zbývajících 288 novorozenců splnilo 84 dětí definici střední a těžké formy BPD/CLD. Během prvních dvou hodin po porodu se hodnoty IL-6 u dětí s BPD/CLD od dětí bez BPD/CLD statisticky významně nelišily, ovšem časná vrcholová hodnota byla u pacientů s BPD/CLD významně vyšší ( $p=0,001$ ). Mezi dětmi, které splnily kritéria časné infekce, bylo procentuální zastoupení nemocných s BPD/CLD významně vyšší. I pozdní vrcholová hodnota IL-6 v séru byla u pacientů s BPD/CLD statisticky významně vyšší ( $p=0,002$ ). Děti, které splnily kritéria pozdní infekce, měly také významně častěji BPD/CLD. Celkově dosáhl rozdíl prokázaných a klinických sepsí ve skupině s BPD/CLD a bez ní významné hodnoty ( $p=0,004$ ). K predikci rozvoje BPD/CLD byly konstruovány tři modely binární logistické regrese. Jejich zhodnocení prokázalo, že významnými rizikovými faktory ve věku do 24 hodin zůstává gestační stáří, fetální růstová restrikce a překvapivě byla nalezena významná role monochoriální komponenty vícečetné gravidity. Ve věku dvou týdnů je kromě umělé plicní ventilace významným faktorem porodní hmotnost a doba parenterální výživy.

V diskusi autor velmi přehledně a svědomitě zvážil význam jednotlivých charakteristik sledované populace a porovnal jednotlivé proměnné u dětí s BPD/CLD a u pacientů bez

BPD/CLD. V rozboru systémové zánětové odpovědi a infekčních komplikací zhodnotil výskyt časného a pozdního systémového zánětu. Zabýval se také dynamikou časné zánětové odpovědi ve vztahu k riziku rozvoje BPD/CLD. Z posouzení nálezů logistických regresních modelů vyplývá, že absence časné systémové odpovědi je výrazným protektivním faktorem před pozdějším rozvojem BPD/CLD. Velmi pozitivně lze přijmout autorův kritický přístup k limitům vlastní práce, mezi něž patří definice BPD/CLD, určená pro střední a těžkou formu onemocnění. Zařazení mírných forem v řadě publikovaných studií tak může zhoršit možnost porovnání výsledků. Určité omezení také znamená definice novorozenecké sepse zahrnující pacienty bez pozitivní hemokultury. Autor současně příhodně zmiňuje úskalí rychlé dynamiky IL-6 a racionálně se staví k retrospektivní analýze zkoumaných případů.

V závěru práce je konstatováno, že kromě gestačního stáří jsou v prvních 24 hodinách po narození rizikovými faktory pro vývoj BPD/CLD fetální růstová restrikce a monochoriální komponenta vícečetné gravidity. Ačkoli není zcela dostačující pro spolehlivou predikci rozvoje BPD/CLD, představuje hladina IL-6 ve výši 175 ng/l mezní hodnotu v prvních 24 hodinách života. Po dvou týdnech nabývá na významu potřeba umělé plicní ventilace, parenterální výživy a nízká porodní hmotnost. Časná systémová zánětová odpověď je významnějším rizikem než systémový zánět ve věku nad sedm dní.

#### Závěr

BPD/CLD je nepochybně závažnou komplikací u předčasně narozených novorozenců, která ovlivňuje neonatální i post-neonatální mortalitu a morbiditu. V současné době je prioritním cílem v péči o novorozence velmi nízké porodní hmotnosti detekce a eliminace rizikových faktorů, které jsou asociované se vznikem BPD/CLD. V disertační práci je analyzována role systémové zánětlivé odpovědi u novorozenců, vyjádřené sérovou hladinou interleukinu (IL)-6, v predikci rozvoje BPD/CLD.

#### Kritické poznámky oponenta:

- v textu práce i v autoreferátu se vyskytují gramatické chyby, zejména ve shodě podmětu s přísudkem
- některé tabulky jsou umístěny na více stranách bez zopakování proměnných v záhlaví, což ztěžuje orientaci čtenáře
- v práci autor použil celkem 46 různých zkratk, které je nutno hledat v seznamu na konci textu

Třeba ovšem podotknout, že výše uvedené nedostatky nejsou zásadního významu.

Otázky oponenta:

1. V práci byly analyzovány pouze hladiny IL-6. Jaké jiné možnosti pro hodnocení systémové zánětové odpovědi by u předčasně narozených dětí bylo možné použít?

2. Přestože časná vrcholová hodnota IL-6 byla u pacientů s BPD/CLD významně vyšší než u dětí bez BPD/CLD, pro spolehlivou predikci rozvoje tohoto stavu nálezy nedostačují.

Z jakého důvodu?

Předložená práce vnáší nové poznatky do problematiky BPD/CLD, jejíž současná konsenzuální definice nepostihuje kompletní spektrum onemocnění. Téma je aktuální a pro obor neonatologie přínosem. Zvolené vyšetřovací metody a cíle práce odpovídají jejímu zaměření. Závěry jsou formulovány přehledně a věcně. Stanovených cílů bylo dosaženo.

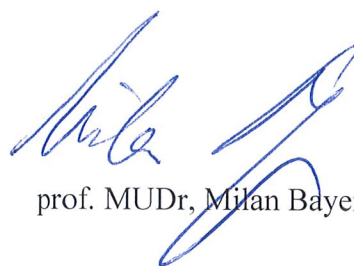
Svým přístupem autor prokázal schopnost systematického vědeckého myšlení a syntézy poznatků. Za přínos lze též považovat pojetí diskuse se zdravě kritickým náhledem k možnostem své vlastní práce.

Na základě výše uvedeného hodnocení tuto 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 20.12..2021



prof. MUDr. Milan Bayer, CSc