

## **Posudek disertační práce**

### **Fakulta**

3. lékařská fakulta UK v Praze

### **Oborová rada**

Fyziologie a patofyziologie člověka

### **Student**

MUDr. Ivan Berka

### **Disertační práce**

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

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

### **Oponent**

doc. MUDr. Jan Janota, PhD., Fakultní nemocnice v Motole

## Posudek

Shrnutí práce:

Předložená disertační práce v angličtině má 76 stran včetně přehledu literatury. Následují 3 původní práce autora v impaktovaných časopisech (1 x první autor, 2 x člen autorského týmu). Práce je členěna přehledným a logickým způsobem do 9 celků a je dostatečně dokumentována ilustračními obrázky, grafy a tabulkami.

Kapitola Úvod a přehled problematiky tvoří úvod práce, uvádí přehled problematiky - popis a závažnost chronického plicního onemocnění novorozenců (CLD) / bronchopulmonální dysplazie (BPD) a význam této choroby pro mortalitu a dlouhodobou morbiditu předčasně narozených novorozenců. Úvod se také zabývá definicí reakce organismu na vnější a vnitřní noxy způsobující a ovlivňující závažnost a průběh bronchopulmonální dysplazie. Tato reakce - systémová zánětová odpověď organismu - je procesem, který je obtížně diagnostikovatelný, ale má zásadní význam pro predikci bronchopulmonální dysplazie.

Ve druhé části práce - Cíle - jsou stanoveny hypotézy a vytyčeny cíle výzkumu. Cílem práce je analýza role systémového zánětu (sledována sérová koncentrace IL-6) v časné predikci CLD a stanovení rizikových faktorů rozvoje onemocnění.

Základní hypotézy výzkumu:

- Hlavním rizikovým faktorem rozvoje BPD/CLD ve věku 24 hodin po narození je gestační věk. Ve věku 14 dnů po narození je to umělá plicní ventilace.
- Systémová zánětová odpověď v prvních 24 hodinách po narození a ve věku nad 7 dnů je asociována s CLD.
- Systémový zánět u velmi nezralých novorozenců (definovaná laboratorně jako sérová hladina IL-6) nepredikuje rozvoj CLD.

Ve 3. části práce - Metody - je charakterizován soubor pacientů, stanovení koncentrací IL-6 a určení statistických metod hodnocení výsledků

Čtvrtá část práce prezentuje výsledky výzkumu a na ní navazuje Diskuze komentující podrobně výsledky. Finální analýzy se účastnilo 288 pacientů, z nichž 84 splnilo konsenzuální definici střední a těžké formy BPD/CLD. Výsledky jsou v rámci práce detailně shrnuty ve 4 podkapitolách. Z nich je nejvýznamnější podkapitola cílená na modely hledání významných faktorů predikce CLD/BPD, Z prvního modelu binární logistické regrese vyplynula praktická nepoužitelnost pozdní, ale i časné vrcholové hodnoty sérového IL-6 v predikci rozvoje CLD. Druhý model, založený na faktorech známých ve věku 24 hodin po narození ukazoval, že klíčová rizika (gestační stáří, fetální růstová restrikce, případně monochoriální komponenta vícečetné gravidity) má prediktivní hodnotu. Užití zde limituje vysoké procento monochoriálních dvojčat a dětí s růstovou restrikcí v souboru. Třetí model založený na faktorech známých ve věku 14 dnů po narození potvrdil zásadní roli nízké porodní hmotnosti (příp. nízkého gestačního věku při narození) a umělé plicní ventilace v rozvoji CLD. Model ale nedosahoval statisticky významné úspěšnosti v predikci rozvoje CLD.

Závěr práce shrnuje stručně nové poznatky, které práce přinesla pro výzkum bronchopulmonální dysplazie Systémová zánětová odpověď u velmi nezralých novorozenců vyjádřená sérovou hladinou IL-6 je asociována s rozvojem CLD. Hlavními rizikovými faktory rozvoje CLD ve věku 24 hodin po narození jsou gestační stáří, fetální růstová restrikce a překvapivě monochoriální komponenta vícečetné gravidity. Ve věku 14 dnů po narození jsou hlavními rizikovými faktory umělá plicní ventilace, doba parenterální nutrice a nízká porodní hmotnost. Časná systémová zánětová odpověď v prvních 24 hodinách po narození je kvantitativně významnějším rizikem pro rozvoj CLD ve srovnání se systémovým zánětem ve věku nad 7 dnů po narození.

## Otázky oponenta

1. Systémový zánět je komplexní obrannou reakcí organismu. Z tohoto pohledu je patrně vhodnější používat větší množství laboratorních diagnostických/prediktivních markerů zánětu, než je izolovaný IL-6. Jakou kombinaci markerů by měla být zvolena v případě například multicentrické studie?

2. Jsou k dispozici jiné prediktivní modely rozvoje CLD/BPD? Se kterými rizikovými faktory pracují a jakých dosáhly prediktivních přesností?

## Závěr

Výsledky práce MUDr. Berky byly publikovány v zahraničních odborných časopisech s impakt faktorem, indexovaných ve všech dostupných medicínských databázích a splňují požadavky pro úspěšnou obhajobu dizertační práce. Práce přinesla nové, doposud nepublikované poznatky o chronickém plicním postižení u velmi nezralých novorozenců. MUDr. Ivan Berka ve své dizertační práci prokázal vysoký stupeň znalosti dané problematiky a schopnost samostatně vědecky pracovat a mezinárodně prezentovat výsledky své práce. Doporučuji, aby byla práce předložena k obhajobě a stala se podkladem k udělení titulu Ph.D.

V Praze dne 17. 12. 2021

doc. MUDr. Jan Janota, PhD.

Novorozenecké oddělení s JIRP

Gynekologicko-porodnická klinika

FN Motol a 2. LF UK

tel: 224432103

tel/mobil: 603587632

E-mail: [jan.janota@fnmotol.cz](mailto:jan.janota@fnmotol.cz)