

Oponentský posudok habilitačnej práce

MUDr. Ivana Kacerovská Musilová, Ph.D.

**Detekce mikrobiálních a zánětlivých intraamniálních komplikací u těhotenství s předčasným odtokem plodové vody.**

Vypracoval:  
Doc. MUDr. Jozef Záhumenský, Ph.D.  
II. Gynekologicko pôrodnická klinika LFUK a UNB  
Nemocnica Ružinov  
Ružinovská 6  
821 06 Bratislava

## Obsah a formálna stránka

Práca má 257 strán a je koncipovaná ako súbor komentovaných autorkiných publikácií. Celkovo obsahuje 26 pôvodných prác publikovaných v medzinárodných časopisoch s impact faktorom (IF), z toho v 15 je MUDr. Ivana Kacerovská Musilová, Ph.D. ako prvý autor, v ostatných je členom autorského teamu. Spoločnou témou je predčasný odtok plodovej vody pred termínom pôrodu (PPROM) a výskum zameraný na získanie optimálneho diagnostického algoritmu, ktorým bude možné selektovať plody ohrozené vnútromaternicovým zápalovým procesom a infekciou.

Práca obsahuje teoretický úvod, kde je podrobne rozobraná problematika patofyziológie PPRM a riziká a dôsledky vzniku zápalových komplikácií.

Nasleduje kapitola o možnostiach vyšetrenia plodovej vody u tehotnosti s PPRM, kde sa autorka venuje bezpečnosti a spoľahlivosti odberu plodovej vody amniocentézou. Cituje svoju prácu z časopisu *Fetal Diagnosis and Therapy*, z roku 2017 (IF: 2,699), ktorá prezentuje úspešnosť odberu plodovej vody 96% a výskytom komplikácií 0,7%. Táto práca tvorí v podstate úvod k ďalším publikáciám, ktoré sa už zaoberajú laboratórnou a mikrobiologickou analýzou získanej plodovej vody u PPRM.

V ďalšej kapitole sú citované 4 práce, 3 z *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (IF: 5,574) a 1 práca z *PLoS One* (IF: 2,806). Všetky práce sa venujú stanoveniu Interleukínu 6 v plodovej vode v laboratóriu alebo pomocou bed side testu a výsledky porovnávajú s výskytom novorodeneckých komplikácií. Uvedené práce majú k dnešnému dňu na Scopus 75 citácií.

Nasledujú 4 práce z časopisu *Journal of Maternal - Fetal & Neonatal Medicine* (IF: 1.826), ktoré sa zaoberajú stanovením ďalších biochemických markerov v plodovej vode pri PPRM – clusterín, calreticulín, cathepsín-G a prostaglandín E2. Uvedené markery viac, alebo menej korelovali s prítomnosťou zápalovej odpovede a intraamniálnej infekcie. Články majú k dnešnému dňa na Scopus 48 citácií.

V ďalšej práci z časopisu *Journal of Maternal - Fetal & Neonatal Medicine* (IF: 1.826) sa autori venujú intraamniálnej invázii *Streptococcus agalactiae* (GBS) u žien s pozitívnou kolonizáciou pošvy touto baktériou. Ako prví skúšali overiť koreláciu kultivačného nálezu GBS a PCR dôkaz nukleových kyselín baktérie v plodovej vode. Práca má k dnešnému dňu 2 citácie na Scopus.

Posunom v diagnostických možnostiach je získanie materiálu na analýzu intrauterinnej zápalovej odpovede neinvazívnou cestou. Jednou z možností je analýza cervikálnej a vaginálnej tekutiny, ktorá obsahuje častky plodovej vody pri PPRM. Odber a analýza je spojená aj s určitými technickými problémami, pretože odobraná tekutina obsahuje aj cervikálny a vaginálny sekret. Ďalšia kapitola obsahuje 4 práce, z toho 3 z časopisu *Journal of Maternal - Fetal & Neonatal Medicine* (IF: 1.826) a jednu z *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (IF: 5,574). Tieto práce sa venujú stanoveniu interleukínu 6 a 8 v cervikálnej a vaginálnej tekutine a majú na Scopus 14 citácií.

Okrem interleukínov boli v cervikálnej tekutine stanovené aj ďalšie proteínové markery možného zápalu, rozpustný Toll like receptor 2 a calreticulín a cathepsín-G. Výsledky štúdií boli autori publikovali v časopise *Journal of Maternal - Fetal & Neonatal Medicine* (IF: 1.826) v 2 prácach, ktoré majú doteraz na Scopus 3 citácie.

V ďalšej práci bola skúmaná závislosť prítomnosti DNA genitálnych mykoplazmiem v cervikálnej tekutine a histologickej chorionamnionitídy pri predčasnom odtoku plodovej vody. Práca bola publikovaná v Journal of Maternal - Fetal & Neonatal Medicine (IF: 1.826) a má doteraz 2 citačné ohlasy na Scopus.

Hladiny CRP v materskej krvi ako prediktoru zápalových komplikácií sledovali autori v štúdiu publikovanej v PLoS ONE (IF: 2,806), práca má doteraz 3 citácie na Scopus.

Vyšetrenie pupočníkovej krvi na laboratórne známky zápalu a na faktory oxidatívneho stresu v závislosti od prítomnosti známk chorionamnionitídy a klinickej neonatálnej infekcie boli publikované v dvoch prácach v časopise Journal of Maternal - Fetal & Neonatal Medicine (IF: 1.826), tieto práce sú zatiaľ bez citačných ohlasov na Scopus.

Poslednou skúmanou modalitou bolo ultrazvukové vyšetrenie plodu a plodovej vody. Veľkosť fetálneho týmusu u nekomplikovaných gravidít a v závislosti od PPRM bola popísaná v dvoch štúdiách, jedna publikovaná v Neuroendocrinology letters (IF: 0,918) a v Journal of Clinical Ultrasound (IF:0,906). Oba články majú 14 citácií na Scopus.

Funkčné ultrazvukové vyšetrenie prietokov v lienálnej žile ako prejav aktivácie imunitného systému plodu pri hroziacom intrauterinnom zápale autori sledovali v dvoch štúdiách publikovaných v Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica (IF: 2,480) a v Journal of Maternal - Fetal & Neonatal Medicine (IF: 1.826), práce majú doteraz 11 citácií na Scopus.

V poslednej komentovanej publikácii autori sledujú vzťah množstva reziduálnej plodovej vody pri PPRM k vzniku zápalových komplikácií, výsledky publikovali v časopise PLoS ONE (IF: 2,806), a práca má doteraz 3 citačné ohlasy na Scopus.

Napriek faktu, že sa jedná o súbor publikovaných a komentovaných štúdií habilitačná práca ako celok pôsobí veľmi kompaktné a kapitoly logicky na seba nadväzujú. Prináša komplexný ucelený pohľad na problematiku PPRM a na možnosti predikcie hroziacich zápalových komplikácií. Jazyk komentárov je zrozumiteľný, komentáre tvoria logické prepojenie medzi jednotlivými štúdiami. Citácie v komentároch a zoznam literatúry na záver je robený podľa ČNS ISO 690. Citácií je 115 všetky sú vysoko aktuálne. V úvode alebo na záver by pre väčšiu prehľadnosť mohol byť pripojený aj zoznam všetkých 26 komentovaných štúdií.

### **Aktuálnosť práce**

Napriek dlhoročnému výskumu a snahe sa nedarí v západných krajinách znižovať prevalenciu predčasných pôrodov, naopak ich výskyt stále mierne narastá. Vďaka obrovským pokrokom v neonatologickej starostlivosti sa zvyšuje prežívanie detí aj s extrémne nízkou pôrodnou hmotnosťou, rapídne stúpa aj počet detí prežívajúcich bez žiadneho handicapu. Starostlivosť o predčasne narodené deti spotrebuje viac ako 30% prostriedkov vynaložených na starostlivosť o deti do 1 roku života, pritom predčasne narodené deti tvoria iba 7% tejto populácie. Predčasný odtok plodovej vody tvorí 30-40% všetkých predčasných pôrodov. Na rozdiel od iatrogénnych predčasných pôrodov, kedy tehotenstvo ukončujeme kvôli vysokým rizikám pre matku alebo dieťa, a spontánnych predčasných pôrodov, máme u PPRM istú šancu na predĺženie trvania tehotnosti

a zníženie rizika nezrelosti a komplikácii, ktoré z nej vyplývajú. Pri PPROM volí perinatológ individuálnu stratégiu pre daný prípad, kedy vyhodnocuje riziká zápalovej odpovede plodu voči rizikám nezrelosti. Klasické krvné vyšetrenie matky sa ukázali ako nepresné a pre klinickú prax nepoužiteľné. Preto sa hľadajú nové diagnostické modalitty, ktoré by boli minimálne invazívne, presné a dostupné. Publikácie zahrnuté do habilitačnej práce MUDr. Ivany Kacerovskej Musilovej Ph.D. posunuli naše poznanie v tomto smere o výrazný kus dopredu.

### **Prínos pre vedu a pre prax**

Pre vedecké poznanie a objasnenie patomechanizmu vzniku fetálnej zápalovej odpovede či už v prítomnosti infekcie, alebo pri sterilnom zápale pri PPROM boli obrovským prínosom práce skúmajúce hladiny niektorých proteínov produkovaných imunitnými bunkami v plodovej vode a cervikálnom sekréte. Ich hladiny poukazujú na aktivizáciu imunkompetentných buniek plodu aj matky pri vznikajúcej chorionamnionitíde a pri hroziacej infekcii plodu.

Pre klinickú prax však majú podľa môjho názoru najväčší význam štúdie poukazujúce na vysokú úspešnosť a bezpečnosť amniocentézy pri PPROM, na vysokú pozitívnu a negatívnu prediktívnu hodnotu vyšetrenia interleukínu 6 v plodovej vode a v cervikálnom sekréte pri PPROM. Na základe týchto poznatkov bol definovaný pomerne jednoduchý a bezpečný postup na zistenie hrozby zápalových komplikácii pri PPROM, dokonca pomocou bed side testov. Pri rozšírení tejto metódy môžeme očakávať zníženie výskytu závažných dôsledkov prematurity pri PPROM a bezpečné predĺženie gravidity v týchto prípadoch.

### **Pripomienky k práci a otázky**

K práci nemám žiadne zásadné pripomienky.

Otázka:

*Zaujímalo by ma, či ste po zavedení algoritmu sledovania interleukínu 6 v plodovej vode u PPROM na vlastnom pracovisku zistili aj celkové zlepšenie perinatal outcome v týchto prípadoch – predĺženie tehotnosti, menej prípadov transportu na novorodeneckú JIS, prípadne aj menší počet neonatálnych infekcií?*

### **Záver**

Na základe celkového posúdenia habilitačnej práce MUDr. Ivany Kacerovskej Musilovej, Ph.D. **doporučujem** prácu v predloženej forme prijať a na jej základe udeliť titul **docent v odbore gynekológia a pôrodnictvo**.

V Bratislave 27.7.2017

Doc. MUDr. Jozef Záhumenský, Ph.D.