

Oponentský posudek disertační práce

Název práce: Kardiovaskulární rizika u chronického onemocnění dýchacích cest v dětském věku

Autor: MUDr. Marcela Kreslová

Pracoviště: Dětská klinika LF UK v Plzni a FN Plzeň

Školitel: prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.

Oponent: MUDr. Libor Fila, Ph.D.

Čj.: UKLFP/16850/2020-1

| | |
|--------------------------------|--------|
| Univerzita Karlova | 6412 |
| Přijato: 10.02.2020 v 13:58:15 | Odbor |
| Č.j.: UKLFP/16850/2020-3 | Zprac. |
| Č.dop.: RR873404175CZ | |
| Listů: 3 Příloh: 0 | |
| Druh: písemné | |



U K L F P 1 0 0 1 7 6 8 3 5 6

Hodnocení předložené disertační práce sleduje následující oponentská kritéria:

1/ Základní scientometrická analýza

Po formální stránce má práce 104 stran, které obsahují standardní strukturu disertačních prací. Práce obsahuje 16 tabulek a 42 grafů, s podrobným výčtem 142 citací. Práce je psána čtivě a věcně. Úvod do problematiky je informativní a dobře zasazuje výzkum uchazeče do domácího i mezinárodního kontextu. Následně dr. Kreslová předložila obsáhlý výsledkový materiál, který je adekvátně zpracovaný včetně srozumitelných tabulek a grafů. Výčet publikací uchazeče svědčí o dobré kvalitě odborné práce. Oceňuji zařazení seznamu zkratk, který v pracích tohoto typu často chybí.

2/ Cíle a hypotézy disertační práce

Předkládaná práce je zacílena na zhodnocení přítomnosti endoteliální dysfunkce u nemocných s chronickými respiračními chorobami pomocí vyšetření reaktivního hyperemického indexu a specifických biochemických markerů, a to v souboru dětských i dospělých pacientů s ohledem na dynamiku uvedených změn. Cíle a hypotézy práce jsou adekvátně uvedeny a odpovídají obecným postupům u studované problematiky.

3/ Aktuálnost zvoleného tématu disertační práce

Jde o medicínsky důležitou oblast. U stárnoucí populace nemocných cystickou fibrózou lze vzhledem k chronickému bronchopulmonálnímu zánětu a zvýšené míře oxidačního stresu zvažovat časnější a častější rozvoj kardiovaskulárních komorbidit. U bronchiálního astmatu, které je rovněž spojeno s chronickým zánětem průdušek, pak důležitost vyplývá rovněž z prevalence této nemoci v populaci, která se v ČR odhaduje na 8 %.

4/Rozbor výsledků disertační práce

Část práce věnovaná výsledkům obsahuje na úvod podrobná demografická data studovaného souboru, který byl tvořen 119 subjekty, z toho 74 ve skupině nemocných a 45 v kontrolním souboru. V souboru nemocných cystickou fibrózou byl prokázán pokles hodnoty reaktivního hyperemického indexu s věkem a signifikantně nižší hodnoty u dospělých oproti kontrolnímu souboru. Z biomarkerů pak byly prokázány signifikantně vyšší hodnoty hsCRP, sVCAM-1 a E-selektinu, přičemž hodnoty hsCRP, E-selektinu a ADMA signifikantně korelovaly s hodnotou reaktivního hyperemického indexu. V souboru nemocných bronchiálním astmatem byla rovněž prokázána signifikantně nižší hodnota

reaktivního hyperemického indexu ve srovnání s kontrolním souborem. Z biomarkerů byla u astmatiků prokázána vyšší hodnota hsCRP, přičemž signifikantní korelace s hodnotami reaktivního hyperemického indexu zjištěny nebyly. Z dalších výsledků stojí za zmínku negativní korelace markeru sVCAM-1 s hodnotou body mass indexu, a to obou souborech nemocných, a dále rozdíly v hladinách E-selektinu ve vztahu k úrovni kontroly průduškového astmatu. V diskuzi pak nechybí rozbor limitací předkládané práce.

5/Použité metody v rámci disertační práce

K vyšetření reaktivního hyperemického indexu byl použit pletyzmografický přístroj EndoPAT® a jako specifické biomarkery endoteliální dysfunkce hsCRP, sVCAM-1, E-selektin a ADMA. Marker hsCRP byl vyšetřen imunoturbidimetrickou metodou, zatímco sVCAM-1, E-selektin a ADMA metodou ELISA. Uvedené postupy patří ke standardním metodám. Rovněž popis využitých statistických metod a grafického zpracování výsledků je adekvátní.

6/Nové poznatky disertační práce a jejich význam pro rozvoj oboru

Tato práce je prioritní s ohledem na kombinovaný přístup hodnocení přítomnosti endoteliální dysfunkce se současným využitím hodnocení reologických parametrů a specifických biomarkerů a významně tak přispívá k hodnocení kardiovaskulárního rizika u studovaných chronických respiračních chorob.

7/Připomínky k hodnocené práci

Připomínky jsou převážně formálního charakteru a nesnižují vědeckou úroveň práce:

- Názvy bakteriálních patogenů (a obecně latinské termíny) píšeme kurzívou (*Pseudomonas aeruginosa*)
- Názvy modulátorů CFTR proteinu píšeme česky s „k“ („ivakaftor“ místo „ivacaftor“)
- Čeština odlišuje 5 % (pět procent) a 5% (pětiprocentní)
- Názvy molekul píšeme s malým písmenem (azitromycin), velká písmena pak v případě, že se jedná o komerční produkt
- U charakteristiky mutací je běžnější označovat mutace jiné než F508del jako „jiná“ a nikoli jako „ostatní“
- Citace literárních odkazů v textu je v disertačních pracích běžnější uvedením autorů a roku práce a nikoli číselného odkazu v seznamu použité literatury
- V krabicových grafech uvádíme studovaný soubor nalevo, kontroly napravo (obr. 30-33)
- Sjednocení citačních formátů literárních zdrojů a v případě internetových odkazů uvedení data návštěvy stránek
- V seznamu zkratk je sVCAM-1 uvedena jako vaskulární adhezivní molekula, přičemž chybí specifikace, že se jedná o solubilní formu

Otázky oponenta:

i/ V souboru nemocných s astmatem mělo 30,8 % subjektů astma pod nedostatečnou kontrolou. To je vysoké číslo. Jak si ho uchazečka vysvětluje? Mohla tato skutečnost ovlivnit výsledky studie?

ii/ Jak si uchazečka vysvětluje negativní korelaci hodnot sVCAM-1 a body mass indexu, a to jak u cystické fibrózy, tak u průduškového astmatu?

iii/ Plánuje uchazečka pokračovat v práci na studované téma? Pokud ano, přicházelo by v úvahu obohatit kombinovaný přístup o morfologickou metodou? Např. neinvazivní sonografické měření tloušťky intimy?

Závěrečné hodnocení:

Disertační práce MUDr. Marcely Kreslové je věcná, má odpovídající odbornou úroveň a využívá širokou škálu použitých klinických i laboratorních metod. I přes zmíněné formální nedostatky ji mohu plně doporučit k obhajobě. Předložené výsledky svědčí o tom, že uchazečka má velmi dobré znalosti studované problematiky a předpoklady pro další samostatnou vědeckou práci. Při obhájení práce pak doporučuji udělení titulu Ph.D. za jménem.

V Praze 5.2.2020

MUDr. Libor Fila, Ph.D.

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84, 150 006 Praha 5

