

Oponentský posudek disertační práce „**Vliv hypolipidemické léčby na vybrané faktory procesu aterogeneze**“.

Autor: MUDr Tomáš Štulc

Pracoviště: III. interní klinika 1. LF UK

Školitel: Prof. MUDr. Richard Češka, CSc

Disertační práce je napsána na 129 stranách, z čehož teoretický úvod je koncisně zpracován na 29 stranách a vědecko-výzkumná část na 91 stranách. Autor ve své práci cituje 161 literárních odkazů, vesměs z poslední doby.

Výsledky disertační práce byly publikovány v domácí i zahraniční literatuře ve formě originálních článků – 8x v časopisech s uváděným IF (z toho MUDr Štulc 4x prvním autorem), dalších 15 prací v domácích časopisech nebo jako abstrakta z prezentací na vědeckých konferencích (9 abstrakt bylo publikováno v zahraničních časopisech s impakt faktorem). Navíc přiložen rozsáhlý seznam publikací autora s širším vztahem k tématu aterosklerózy a poruch lipidového metabolismu.

**Téma disertační práce** je velmi aktuální, neboť je věnováno sledování vlivu hypolipidemické léčby na vazomotorickou odpověď cévních stěn i buněčné a humorální faktory, které mohou hrát roli v iniciaci, progresi a klinické manifestaci aterosklerózy.

Práce je rozčleněna do 4 tematických okruhů:

- leukocytární exprese cytoadhezivních molekul
- metaloproteináza PAPP-A jako nový marker aterogeneze
- mikrovaskulární reaktivita
- možnosti krátkodobé léčby LDL-aférou u pacientů s těžkou hypercholesterolémií a ICHS.

**Zvolené metody a dosažené výsledky.** Ve všech těchto 4 okruzích jsou sledovány parametry, pro které je zatím relativně málo dokladů v dosavadní literatuře.

Pro účely této disertace byly zavedeny sofistikované metody, jako imunocytochemická detekce cytoadhezivních molekul na leukocytech periferní krve metodou průtokové cytometrie, měření mikrovaskulární reaktivity či metoda LDL-aférou HELP. Zvolené statistické metody i velikost souborů jsou adekvátní.

Dosažené výsledky jsou velmi přínosné a originální, v některých případech přímo prioritní.

Za velký přínos lze považovat srovnání leukocytárních a endoteliálních cytoadhezivních molekul u pacientů s těžkou izolovanou hypercholesterolemií a u zdravých osob, které ukázalo, že leukocytární exprese cytoadhezivních molekul je zřejmě citlivějším ukazatelem aktivity procesu aterogeneze než plazmatické koncentrace endoteliálních adhezivních molekul.

Zvýšené koncentrace nového makreku PAPP-A není pouze ukazatelem nestability aterosklerotických lézí, ale pravděpodobně také odrazem přítomnosti subklinických stádií aterosklerózy.

Naproti tomu mikrovaskulární reaktivita se nejevila v této práci jako citlivý ukazatel časných cévních změn, vyvolaných hyperlipidemií (resp. výraznou hypercholesterolemií), ale odráží spíše pokročilejší změny, které se projevují v pozdějších stádiích aterogeneze. Zde bych předpokládala spíše korelaci mikrovaskulární reaktivity s markery inzulínové rezistence, které však s výjimkou glykémie nebyly sledovány, což považuji za drobný nedostatek.

Krátkodobá LDL-aféze vedla sice k bezprostřednímu zlepšení klinického stavu a ukazatelů endoteliální funkce, ale tyto změny byly pouze krátkodobé a nebyly adekvátní technické a ekonomické náročnosti. Považuji za velmi důležité ověření přínosů LDL-afézy v uvedené indikační oblasti, neboť tato procedura je velmi nákladná a zřejmě v této indikaci málo přínosná ve srovnání s ekonomickou zátěží pracoviště.

**Závěr.** Jedná se o mimořádně kvalitní vědeckou disertační práci, která prokazuje, že MUDr. Tomáš Štulc je schopen samostatné vědecké práce. Doporučuji proto, aby mu byl po její obhajobě udělen titul „PhD“ za jménem.

V Olomouci dne 25.4.2006

Prof. MUDr. Helena Vavřková, CSc