

## Oponentský posudek doktorské disertační práce

Autor: MUDr. Richard Fojt

Název práce: Některé aspekty patogeneze a možnosti jejich ovlivnění u nejčastěji operovaných chlopenních vad: aortální stenózy a mitrální regurgitace.

Již samotné téma disertační práce je zvoleno velice aktuálně, neboť aortální stenóza a mitrální regurgitace jsou v současné době u stárnoucí polymorbidní populace civilizovaných zemí nejčastěji se vyskytujícími a intervenovanými chlopenními vadami. Především u mitrální regurgitace je pak často velmi obtížné rozhodnout o jejím provedení a správném načasování operace tak, aby bylo zřejmé, že nemocný bude jednoznačně tohoto výkonu dlouhodobě profitovat.

Autor, který je sám zkušeným echokardiografistou a klinikem, zabývajícím se dlouhodobě uvedenou problematikou, nejprve v přehledném úvodu vysvětluje základní etiologické faktory, patologiccko-anatomickou a patofyziologickou problematiku obou vad, což dokládá přehlednými ilustracemi (obr.1-3). Podrobněji rozebírá současné, někdy i rozporuplné znalosti o úloze osy RANKL/RANK/OPG v procesu kardiovaskulární kalcifikace. Přehledně, na podkladě podrobných aktuálních literárních odkazů, dokumentuje význam současné přítomnosti mitrální regurgitace a aortální stenózy, chronické ischemické mitrální regurgitace a ischemické mitrální regurgitace u nemocných indikovaných k chirurgické revaskularizaci myokardu.

Vlastní původní práce autora zahrnuje 58 stran, včetně kvalitního literárního přehledu se 127 citacemi, 10 tabulek a 12 obrázků. Na závěr jsou uvedeny in extenso 2 práce vztahující se k tématu, publikované v časopisu s IF. Jako spoluautor je pak uveden v dalších 3 publikacích s IF. První část práce, více teoreticky zaměřená, měla za úkol prověření hypotézy možné odlišné etiopatogeneze kalcifikací stenotické aortální chlopně a koronární aterosklerózy. Byla zvolena moderní metodika stanovování koncentrací osteoprotegerinu v tkáňových vzorcích z aortálních chlopní získaných peroperačně. Vyšetřeny byly 3 skupiny nemocných, skupina A s kalcifikacemi pouze v aortální stenotické chlopně a normálním nálezem na koronárním řečišti, skupina B se současně přítomnou koronární aterosklerózou a kontrolní skupina C bez nálezu kalcifikací na aortálních a koronárních tepnách. Nejvyšší koncentrace OPG byly zjištěny u nemocných skupiny A s kalcifikovanou aortální stenózou bez současně přítomné koronární aterosklerózy, což podporuje domněnku o odlišné etiologii obou onemocnění a také současný názor, že kalcifikace aortální chlopně je považována za aktivní a regulovaný proces, kterého se účastní řada signálních drah a humorálních působků.

Další část práce je již výrazně klinicky zaměřená s cílem zjistit faktory, které by mohly u nemocných se současně se vyskytující aortální stenózou a významnou mitrální regurgitací předpovědět v případě pouhého zákroku na aortální chlopně následné zlepšení nálezu na mitrální chlopně promítající se do zlepšení prognózy nemocných. Praktický význam těchto zjištění je značný, vzhledem k tomu, že kombinovaný výkon, je především u starších nemocných spojen s vyšším perioperačním rizikem. Bylo by proto velmi vhodné preoperačně selektovat ty nemocné, u kterých není současný výkon na mitrální chlopně jasným přínosem. Retrospektivně byly zhodnoceny nálezy 101 nemocných operovaných v Kardiocentru FNKV.

K analýze bylo použito dostatečné množství echokardiografických ukazatelů, získaných transthorakální i jícnovou sondou. Celkem podle očekávání a v souladu s literárními údaji, vedl zákrok na aortální chlopni u většiny nemocných ( 59% ) ke zlepšení mitrální regurgitace. Pouze u 12% došlo ke zhoršení. Ke zlepšení došlo především u nemocných s pooperačním vzestupem EF LK a zmenšením srdečních dutin. Bohužel studie nenalezla žádný statisticky významný preoperační prediktor následného zlepšení mitrální regurgitace, který by byl užitečný v klinickém rozhodování. Skutečnost, že prognóza nemocných s pooperačně přetrvávající nebo dokonce zhoršenou mitrální regurgitací je horší není také žádným překvapením.

Cílem třetí části disertační práce bylo identifikovat faktory, schopné předpovědět zlepšení preoperačně přítomné středně významné ischemické mitrální regurgitace u nemocných, kteří podstupují izolovaný aortokoronární bypass. Jasná znalost těchto faktorů má opět značný praktický dopad v klinickém rozhodování tím, že umožňuje zredukovat počet dražších, delších a rizikovějších kombinovaných výkonů, které vždy nemusí mít pro konkrétního pacienta prognostický benefit. Studie byla provedena u 135 konsekutivních nemocných se středně významnou ischemickou mitrální regurgitací indikovaných k izolovanému aortokoronárnímu bapassu. Nemocní byli vyšetřeni echokardiograficky, včetně tkáňové dopplerovské echokardiografie, která hodnotila dyssynchronii mezi papilárními svaly. U všech bylo předoperačně provedeno vyšetření perfuze myokardu metodou SPECT a vyšetření viability pomocí vychytávání F18 fluorodeoxyglukózy. Měření byla provedena předoperačně a za 12 měsíců po operaci za shodných hodnot TK a TF. Studie prokázala zlepšení stupně ischemické mitrální regurgitace po izolovaném aortokoronárním bypassu pouze u nemocných s preoperačně přítomným viabilním myokardem a nepřítomností dyssynchronie mezi papilárními svaly. Uvedená vyšetření lze tedy doporučit předoperačně při rozhodování o rozsahu plánovaného výkonu.

K vlastní práci mám tyto otázky:

- Má autor nějaké informace o stanovování OPG také přímo z tkáňových vzorků zdravých a ateroskleroticky postižených koronárních tepen ve vztahu k hodnotám zjišťovaným v kalcifikovaných aortálních chlopních?
- Jaký je názor autora na faktum, že studie selhala při identifikaci faktorů schopných předpovědět zlepšení MR po zákroku na aortální chlopni. Může jít o vliv retrospektivně hodnoceného relativně malého vzorku 101 náhodně vybraných nemocných? Měl vliv výběr nemocných s převahou kombinované etiologie MR?
- Jaký je názor autora na použití dobutaminové echokardiografie při předpovědi zlepšení MR po izolovaném CABG?

Závěr:

Předložená hodnocená disertační práce prokazuje schopnost autora k samostatnému vědeckému bádání, stanovování si jasných cílů, zvolení vhodné metodiky, kvalitnímu statistickému zpracovávání získaných výsledků a jejich racionální interpretaci, včetně publikace s časopisech s IF. Získané výsledky mají přímý dopad na klinické rozhodování při indikacích výkonů na aortálních a mitrálních chlopních. Na základě úspěšné obhajoby proto doporučuji udělit MUDr. Richardovi Fojtovi akademický titul Ph.D.

Prof.MUDr.Rudolf Špaček,CSc.

prof.MUDr. Rudolf Špaček, CSc.

