

## **Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Jakuba Šedivého**

### **Název práce: ZÁNĚTLIVÉ A FIBRÓZNÍ POŠKOZENÍ MYOKARDU**

Disertační práce je založena na celkem 2 originálních studiích, první sledovala trendy zánětlivých změn v souboru pacientů s infarkt-like myokarditidou, druhá sledovala přítomnost fibrózních změn v myokardu u pacientů se systémovou sklerodermií.

První studie zahrnuje prospektivní follow-up souboru celkem 30 pacientů s infarct-like myokarditis, hospitalizovaných v průběhu 4 let, kde verifikace choroby byla provedena rutinním diagnostickým přístupem, tj. na základě nálezu pozdního syčení při gadolinium-enhanced magnetické rezonanci (a všichni zařazení pacienti měli zároveň vyloučenu ischemickou etiologii potíží na základě SKG či CTAG). Kromě vstupního vyšetření zahrnoval studijní protokol také kontrolní vyšetření MR, ECHO, bicyklovou ergometrii a stanovení troponinu po 1 a 6 měsících od primomanifestace. Během studie bylo pozorováno, že hodnoty troponinu se z primárně výrazně elevovaných hodnot normalizují prakticky u všech pacientů do 1 měsíce, podobně se výrazně zmenšil rozsah postižení myokardu (na základě počtu postižených segmentů a dalších MR parametrů) Prevalence dysfunkce levé komory srdeční klesla v průběhu prvních 6 měsíců z 47% na 17% a v průměru se zlepšila i funkční zdatnost pacientů, kvantifikovaná pomocí bicyklové ergometrie; podobně nebyl pozorován výskyt závažnějších arytmií. Ani následné sledování v průběhu dalších 3 let neprokázalo v souboru sledovaných pacientů rozvoj systolické dysfunkce či klinicky manifestního srdečního selhávání.

Druhá studie zahrnuje 33 pacientů se systémovou sklerodermií (+ 20 kontrolních subjektů) a sledovala vztah přítomnosti MR-detekovanou fibrózou myokardu k některým klinickým parametrům a biomarkerům srdečního selhávání (NTproBNP, galectin-3, GDF-15...) či aktivity zánětu. Zjištěno bylo, že pacienti se systémovou sklerodermií vykazovali celkem očekávatelně velmi často (až u poloviny pacientů) fibrózní postižení myokardu (opět na základě MR diagnostiky), což dobře korelovalo i s některými biomarkery (galectin 3, NT-proBNP a troponin) a naopak echokardiografie se v základních parametrech ukázala jako málo přínosná (vztah byl nalezen pouze v parametru globální longitudinální systolické deformace). Nalezeny byly i korelace mezi biomarkery a některými extrakardiálními projevy (např. mezi GDF-15 a difúzní kapacitou plic pro CO<sub>2</sub> či kožním nálezem). Naopak prokázána nebyla spojitost mezi dobou onemocnění či užívanou kortikoterapií a MR známkami fibrózy myokardu.

Celkově je nutno ocenit, že doktorand si nedal ve své práci jednoduchý úkol, neboť si zvolil ke studiu poměrně vzácná onemocnění. Jakkoliv tedy soubory obou studií mohou působit jako poměrně malé, v kontextu studovaných chorobných stavů jsou naopak spíše nadstandardní v měřítku jednoho studijního centra. Lze také vyzdvihnout, že jakkoliv ve své studii použil velmi recentní technologii (MRI mapování fibrózních změn), lze jeho výsledky poměrně snadno transferovat do klinické reality (a nejedná se tedy o jen akademický a preklinický experiment). Přínos první práce lze vidět zejména v tom, že objektivně prokazuje obvykle poměrně benigní průběh infarkt-like myokarditidy kdy navzdory prakticky neexistující specifické léčbě a časně re-mobilizaci pacientů jsou zdravotní následky této choroby v přinejmenším střednědobém horizontu zcela minimální (až zřejmě nulové). Potvrzuje se tím tedy, že naše obvyklá klinická praxe je přinejmenším v naprosté většině případů správná. Druhá studie zase poměrně inovativně kombinuje objektivizaci fibrózních změn v myokardu s biomarkery srdečního selhávání u pacientů se systémovou sklerodermií, což by mohlo nejen

umožnit screeningově stratifikovat jejich riziko, ale i eventuálně ovlivnit terapeutický přístup k této velmi postižené skupině pacientů.

Práci lze ale také vytknout některé nedostatky. Disertační práce dosti postrádá hlubší teoretický úvod do problematiky obou chorob (který je obvykle u disertačních prací očekáván)- ten je realizován vždy pouze relativně krátkým textem, svým rozsahem odpovídajícím spíše úvodu v případě časopisecké publikace. Úvod do problematiky je pak do určité míry substituován v diskuzi, kam by spíše patřilo již pouze dávat svoje vlastní výsledky do kontextu již známého. Po formální stránce rovněž v práci postrádám přílohu, kde by byly umístěny „separáty“ článků ke studované problematice, tak jak byly publikovány (i když lze dnes samozřejmě takřka vše snadno dohledat na webu, např. principiální publikace vlastních výsledků, kde je doktorand prvním autorem, je zatím pouze jen „v tisku“, tudíž vlastně nedostupná). Z ryze formálního hlediska také např. obsah postrádá odkazy na příslušné stránky. Rovněž mi přijde škoda, že si doktorand nezvolil k publikaci svých (jistě velmi zajímavých a klinicky implementovatelných) výsledků periodika s poněkud větším dosahem (nemám celkem pochyb, že zde byla akceptována)

Souhrnně lze ale konstatovat, že doktorand prokázal schopnost samostatné vědecké práce ve smyslu stanovení vědecké otázky, sledování náležitě metodiky a vytvoření finálního reportu v podobě publikace. Rovněž splňuje stanovená pravidla pro publikační výstupy, neboť je autorem 2 prací v recenzovaných časopisech jako první autor a dále pak spoluautorem celkem 4 publikací s impakt faktorem.

#### **Celkové hodnocení:**

- a) Aktuálnost zvoleného tématu. *Téma fibrózního poškození myokardu je bezpochyby velmi aktuální a klinicky transferovatelné*
- b) Zvolené cíle byly autorem v práci splněny. *Cíle splněny byly*
- c) Zvolené metody sledování jsou adekvátní. *metody jsou adekvátní a přinejmenším u druhé práce i inovativní*
- d) Autor přinesl nový poznatek *v objektivizaci obvyklého průběhu infarkt-like myokarditidy a v přínosu zobrazovací metody u pacientů se systémovou sklerodermií*
- e) Význam pro společenskou praxi nebo další rozvoj vědy *u takto relativně vzácných chorob jsou jakkoliv klinická data vždy přínosná*
- f) Připomínky a dotazy
  1. Zahrnovala první studie všechny případy infarkt-like myokarditidy, které se na vašem pracovišti vyskytlí během sledovaného období? A pokud ne, zaznamenali jste případy se zásadněji odlišným (tj zejména těžším) průběhem?
  2. Jakkoliv průběh myokarditidy byl ve většině případů v podstatě subklinický (a bez MRI by tato nejspíše ani nebyla spolehlivě diagnostikována), přece jenom u části pacientů byla pozorována přinejmenším přechodná dysfunkce LKS. Lišila se tato skupina nějak zásadněji ve svých charakteristikách (např. z hlediska peak troponinu či zánětlivé aktivitě) od zbytku souboru?
  3. Podle vašeho názoru, odrážejí pozorované změny v biomarkerech (např. galactinu-3 či GDF-15) u pacientů se systémovou sklerodermií spíše již srdeční selhání (tedy jakousi end-stage komplikaci) nebo spíše zvýšenou vlastní aktivitu choroby (tedy přinejmenším teoreticky léčebně ovlivnitelnou, dejme tomu biologickou léčbou)?

Předložená dizertační práce má náležitou úroveň a vychází z aktivní participace autora na výzkumných projektech a jeho publikační činnosti. Práce splňuje podmínky stanovené příslušnými právními ustanoveními zákona o vysokých školách.

**Práci doporučuji k obhajobě a po jejím úspěšném zvládnutí doporučuji, aby**

**MUDr. Jakub Šedivý**

**obdržel akademický titul doktor (ve zkratce Ph.D.) dle § 47 z. č. 111/1998 Sb., o vysokých školách (v platném znění) v oboru vnitřního lékařství**

Plzeň, 28. července 2017

Prof. MUDr. Otto Mayer CSc

II Interní klinika,

Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni

E Beneše 13

301 00 Plzeň