



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

Oponentský posudek dizertační práce

MUDr. Anety Sýkorové, lékařky Dětské kliniky Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Plzni, studentky doktorského studijního programu Pediatrie na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Plzni, zpracované na téma: „Vyhledávání a hodnocení závažnosti endoteliální dysfunkce u dětí s chronickým autoimunitním onemocněním“.

Předložená práce je členěna zvyklým způsobem, při jejím studiu je čtenáři nabídnuto 10 stran teoretického úvodu, 34 stran vlastní práce autorky a 18 stran závěrečných statí. Za velmi pozitivní považuji fakt, že téma dizertační práce vychází z tradice domovského pracoviště - Dětské kliniky UK v Plzni, která je známa dlouhodobým zaměřením na preventivní kardiologii v dětském věku.

Teoretický úvod do problematiky představuje zcela nezbytný, adekvátní základ pro pochopení zbytku práce. Autorka dává nahlédnout do základních principů rozvoje aterosklerózy s důrazem na riziko rozvoje aterosklerotických změn od nejujtějšího dětského věku. Zdůrazňuje z počátku zcela diskrétní klinickou manifestaci časných stádií tohoto onemocnění a definuje populace dětských pacientů s výrazně zvýšeným rizikem, mezi něž řadí například pacienty s autoimunitními onemocněními, diabetem mellitem prvního typu, děti po léčbě hematologických onemocnění či děti s nespecifickými střevními záněty.

Podrobně se v úvodní části dále věnuje etiologii předčasných aterosklerotických změn na všech úrovních (celulární, subcelulární, molekulární a genové). Vyzdvihuje rizikové faktory jako jsou primární či sekundární dyslipoproteinémie, pozitivní rodinná anamnéza ve smyslu časně klinické manifestace ischemické choroby srdeční u prvostupňových příbuzných, kouření, arteriální hypertenze, porušená glukózová tolerance a obezita s predilekčním ukládáním tuku v abdominální oblasti.

Další část úvodu je zaměřena na význam endotelu, jeho funkci a možnosti časně diagnostiky endoteliální dysfunkce a její včasné detekce. Autorka v souladu s recentní literaturou popisuje, že dysfunkční endotel vede ke zvýšené produkci prozánětlivých cytokinů, vazoadhezivních a protrombogenních molekul mající za následek poškození cévní stěny indukujícího rozvoj aterosklerotických změn. V této části podrobně rozebírá dosavadní dostupné možnosti detekce endoteliální dysfunkce, ať už se jedná o zobrazovací či biochemické metody.

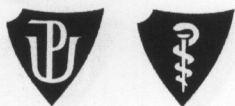


Ve vlastní práci se autorka zabývala měřením reaktivního hyperemického indexu a posouzení korelace naměřených hodnot s vybranými biochemickými parametry. Do studie zařadila celkem 106 pacientů (13 s diabetem mellitem 1. typu, 18 s Crohnovou chorobou, 15 s cystickou fibrózou, 20 s familiární hypercholesterolémií a 22 po ukončené léčbě akutní lymfoblastické leukémie), jejichž výsledky srovnávala s kontrolní skupinou 18 zdravých jedinců.

V metodologické části autorka popisuje postup měření relativního hyperemického indexu přístrojem EndoPat®. Tato část je doplněna podrobnou a zároveň přehlednou obrazovou dokumentací. Jsou přesně popsány rozdíly v nálezech u pacientů s normální endoteliální funkcí a s endoteliální dysfunkcí. Dalšími parametry hodnocenými v souvislosti s endoteliální dysfunkcí byly asymetrický dimethylarginin, E-selectin a vazoadhezivní molekuly VCAM-1, měřené metodou ELISA, vysoce senzitivní C-reaktivní protein a hladiny celkového cholesterolu, triglyceridů, HDL a LDL cholesterolu.

Statisticky signifikantně snížené hodnoty relativního hyperemického indexu a zároveň zvýšené plazmatické koncentrace biochemických markerů poukazují na možný výskyt endoteliální dysfunkce ve skupinách dětí s diabetem mellitem 1. typu, Crohnovou chorobou, cystickou fibrózou a dětí po léčbě akutní lymfoblastické leukémie. Ve skupině dětí s familiární hypercholesterolémií byly rovněž zaznamenány nižší hodnoty relativního hyperemického indexu v kombinaci se zvýšenými hodnotami biochemických markerů, naměřené hodnoty však nedosáhly statistické významnosti. Výsledky práce signalizují důležitost aktivního vyhledávání rizikových dětských pacientů a časného průkazu endoteliální dysfunkce.

Dizertační práce je přehledně koncipována, psána čtivým jazykem. Dr. Sýkorová si zvolila aktuální téma a zpracovala ho originálním způsobem. Model použitý v dizertační práci představuje první výzkumný projekt, který přináší informace tykající se endoteliální funkce u vybraných skupin dětských pacientů pomocí kombinovaného měření relativního hyperemického indexu a specifických biochemických markerů. Autorka prokazuje schopnost pracovat s klinickými daty, která jsou v práci odpovídajícím způsobem zhodnocena, dizertační práce je doložena dostatečným množstvím literárních odkazů včetně těch nejaktuálnějších. Výsledky práce byly v souladu s požadavky na postgraduálního studenta publikovány jak v časopisech s impakt faktorem, tak v recenzovaných časopisech.



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

Dotazy, resp. připomínky:

1. Práce autorky je založena na využití nové diagnostické metody měření relativního hyperemického indexu přístrojem EndoPat®. Jak vidí autorka perspektivu využití této metody v denní klinické praxi?
2. Pokud je u dítěte rozpoznáno zvýšené riziko předčasného rozvoje ischemické choroby srdeční na podkladě kombinovaného hodnocení relativního hyperemického indexu a výše zmíněných biochemických markerů, jaká doporučení z nálezu vyplývají pro dítě a jeho rodinu - režimová, léčebná, využití dalších diagnostických metod?
3. Považuje autorka jednorázové stanovení kombinovaného rizika u vysoce rizikových skupin dětských pacientů za dostatečné nebo navrhuje opakovaná měření a sledování vývoje? Pokud doporučuje opakovaná měření, pak u kterých skupin a v jakém časovém schématu.

Autorka jednoznačně prokázala schopnost samostatné, tvořivé vědecké práce a dizertační práce splnila sledovaný cíl. Na základě předložené dizertace doporučuji práci k obhajobě a po splnění nezbytných náležitostí také doporučuji, aby byl MUDr. Anetě Sýkorové podle §47 Zákona o Vysokých školách č. 111/98 Sb. udělen za jménem titul Ph.D.

Doc. MUDr. Eva Klásková, Ph. D.,

Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého
v Olomouci.

V Olomouci, 4. března 2019.

Čj.: UKLFP/48386/2019

