

Oponentský posudek disertační práce

Název práce: Alterace glykokalyx v kritických stavech a během velkých operačních výkonů a možnosti jeho protekce

Autor a student doktorského studijního programu: MUDr. David Astapenko

Školitel: prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM

Volba tématu

MUDr. Astapenko si pro svoji disertační práci zvolil aktuální téma, k dnešnímu datu se po zadání klíčového slova „*glycocalyx*“ do Pubmed objeví 3.100 odkazů a toto číslo stále narůstá. Endoteliální glykokalyx (EG) a jeho struktury představují jeden z faktorů, který může zasahovat do tak zásadních dějů, jakými jsou např. mikrocirkulace, fluidokoagulační rovnováha, imunitní dohled nebo antioxidační ochrana endotelu. I když význam glykokalyx není prozatím ve všech oblastech vždy jednoznačně ukotven, jedná se o nadějnou oblast dalšího výzkumu. Zároveň se jedná o téma složité, protože děje, které mohou souviset se změnami glykokalyx, jsou podmíněny více faktory (a navíc někdy nelze rozlišit, co je příčina a co následek).

Vyzdvihuji, že MUDr. Astapenko je členem týmu, kterému se podařilo pro tento výzkum zajistit financování formou grantové podpory AZV MZ ČR 15-31881A. Z celé disertační práce pak vyplývá, že autor se zvolené problematice věnuje dlouhodobě a systematicky, zároveň je patrné kvalitní vedení školitelem.

Formální obsah práce

Předložená disertační práce má 128 stran, i přes odbornou složitost je psána pěknou češtinou, překlepy jsou v minimálním počtu a nemají vliv na obsahovou kvalitu textu.

Oceňuji, že většina z 16 obrázků je původních, 25 tabulek má dobrou vypovídací hodnotu, podobně jako 15 grafů obsažených v disertační práci.

Kapitoly na sebe logicky navazují, autor používá standardní členění pomocí desetinného víceúrovňového seznamu. Ke srozumitelnosti přispívá i práce se zkratkami, které jsou vysvětleny jednak při prvním objevení se v textu a zároveň jsou všechny zkratky uvedeny v seznamu zařazeném v úvodní části práce.

Literatura je recentní a zahrnuje úctyhodných 235 referencí, jež pokrývají celou problematiku z pohledu dnešních znalostí.

Vlastní práce a výsledky

Disertační práce má část teoretickou a praktickou.

- Úvodní teoretická část zachycuje úvod do problematiky (definice glykokalyx, jeho ultrastruktura, biochemie, fyziologie a vlastnosti, možnosti přímého a nepřímého zobrazení a hodnocení stavu) - není to samoučelné, tyto údaje jsou potřebné pro pochopení volby cílů a pracovních hypotéz. Ty jsou definovány v úvodu praktické části, pozitivně hodnotím jejich stručnou a jednoznačnou formulaci.
- Praktická část obsahuje jak 2 experimentální studie na zvířeti (prase, králík), tak 6 studií klinických. Jejich pozitivní společnou vlastností je přesně definovaná metodika, včetně popisu použitých statistických metod (oceňuji využití statistiky nejen pro hodnocení výsledků, ale i při návrhu designu před zahájením studií, např. pro kalkulaci potřebné velikosti skupin [*power analysis*]). Metody zpracování jsou ve všech ohledech zvoleny adekvátně, výsledky studií jsou dobře dokumentovány a diskutovány. Pracovní hypotézy korelují se zvolenými cíli disertační práce (v závorce uvedeno, zda hypotéza byla potvrzena):
 - Náhlá zástava oběhu vede k poškození EG (NE).
 - Nadměrně rychlá tekutinová resuscitace a iatrogenní hypernatrémie poškozuje EG (NE).
 - Celková anestezie poškozuje EG více než neuraxiální anestezie (ANO).
 - Tíže stavu pacientů v intenz. péči a metody náhrady orgánových funkcí poškozují EG (NE).

- Nitrožilní podání tukové emulze poškozuje EG (NE).
- Porucha metabolismu lipidů koreluje s poškozením EG (ANO).

V závěru disertační práce je pro každou studii jednou až třemi větami shrnut výsledek a je jasně uvedeno, zda formulovaná hypotéza byla (nebo nebyla) prokázána (viz výše) – tento typ prezentace považuji za příkladný.

Oceňuji i tu skutečnost, že autor nepřistupuje k metodám použitým při výzkumu nekriticky. Příkladem může být autorem používané stanovení parametru PBR (*Perfused Boundary Region*) pomocí programu *GlycoCheck*. Přestože se jedná o plně automatické vyšetření, stanovení samotného PBR autor nepovažuje za vhodnou metodu k hodnocení EG z důvodu vysokého rozptylu jednotlivých měření; pro zpřesnění autor doporučuje současně použít minimálně jednu z dalších metod kvantifikace poškození EG (např. sledování některého z degradačních produktů).

I když jsou jednotlivé studie uvedené v disertační práci relativně samostatné, celkově práce působí kompaktním dojmem a hodnotím ji jako vysoce kvalitní. Svoje cíle předložená disertační práce bezesbýtku splnila. Autor prokázal výbornou orientaci v dané problematice

Závěr

V předložené disertační práci MUDr. David Astapenko prokázal schopnost samostatné vědecké práce. Z práce vyplývá, že se dané problematice věnuje dlouhodobě a systematicky, svoje výsledky je schopen prezentovat a v diskusi obhájit.

Předložená disertační práce splňuje podmínky podle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. ve znění pozdějších předpisů.

Práci doporučuji k obhajobě

a na základě úspěšné obhajoby doporučuji, aby byl MUDr. Davidu Astapenkovi udělen akademický titul „doktor“, ve zkratce Ph.D. uváděné za jménem.

Dovoluji si položit 2 otázky:

1. Zaujala mě studie, v níž prokazujete, že neuraxiální anestezie poškozuje endoteliální glykokalyx méně než anestezie celková u pacientů podstupujících náhradu kyčelního a kolenního kloubu. Menším dopadem na mikrocirkulaci bylo podání neuraxiální anestezie spojeno s nižším výskytem pooperačních komplikací.

Myslíte si, že bude v budoucnu možné na tomto základě doporučit u těchto operací neuraxiální anestezii jako metodu volby, jak se stalo (i když z jiných důvodů) u elektivních císařských řezů?

2. V disertační práci uvádíte velký potenciál vyšetření endoteliálního glykokalyx pro nastavení léčby nemocného v mnoha oblastech. Kterou cestou se bude ubírat Váš další výzkum?

14. května 2019

prof. MUDr. Milan Adamus, Ph.D., MBA
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
I. P. Pavlova 185/6
779 00 Olomouc