

Univerzita Karlova	6412
Přijato: 12.02.2020 v 11:50:44	Odbor
Č.j.: UKLFP/16850/2020-4	Zprac.
Č.dop.:	
Listů: 3 Příloh: 1	
Druh: písemné	



## POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE V OBORU PEDIATRIE Č.j. UKLFP/16850/2020-1

**Autor práce :** MUDr. Marcela Kreslová

**Název práce :** KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKA U CHRONICKÉHO ONEMOCNĚNÍ  
DÝCHACÍCH CEST V DĚTSKÉM VĚKU

**Školitel :** prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D., přednosta Dětské kliniky FN a LF UK, Plzeň

Dizertační práce MUDr. Marcely Kreslové se zabývá možností odhalení prvních příznaků endoteliální dysfunkce jež by vedla k aktivnímu vyhledávání nemocných s rizikem rozvoje kardiovaskulárního onemocnění u dětských pacientů s chronickým plicním onemocněním - cystickou fibrózou a asthma bronchiale - jako první v ČR.

Dizertační práce je vypracována na 88 stranách textu, s uvedenými 143 citovanými pracemi, 42 obrázky a 16 tabulkami. Práce je po formální stránce rozdělena do 7 kapitol. V textu jsou jen ojedinělé překlepy a drobné prohřešky proti českému jazyku.

V první kapitole úvodní části uvádá základní charakteristiky onemocnění - cystické fibrózy a asthma bronchiale – chronických plicních onemocnění. Následně popisuje patofyziologické mechanismy vzniku kardiovaskulárního postižení u cystické fibrózy a chronického zánětu vyvolaného bakteriální kolonizací dýchacích cest. Uvádí z literatury sledované markery tohoto zánětu a oxidačního stresu. Popisuje příčiny vzniku endoteliální dysfunkce jako předpoklad rozvoje aterosklerózy. Detailně se věnuje roli NO. U astmatu dokládá alarmující údaje, že u žen s touto chorobou 1,42 x vyšší riziko ICHS. Jelikož se jedná o jiný typ zánětu studované skupiny dvou onemocnění jsou dobrým modelem k odhalení rizikových markerů či hodnot pro ED. Pro kritické zhodnocení získaných výsledků studie by bylo vhodné rozšířit schematický popis imunopatologický mechanismů jak u neutrofilního zánětu, CF, tak u eozinofilního zánětu, astma bronchiale, i vzhledem zařazení skupiny pacientů s refrakterním astmatem.

Následně popisuje aterogenezi – vznik aterosklerózy a rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění. Autorka z literárních zdrojů uvádí roli oxidačního stresu zvláště s důrazem na jeho roli u pacientů s CF. Přínosné jsou i údaje o rozvoji a riziku aterosklerózy u dětí. Popis funkce oxidovaných LDL a vztah FeNO k metabolismu cholesterolu upřesňuje rizika rozvoje ED u chronických plicních onemocnění.

Velice zdařilou kapitolou je popis funkčního postižení endoteliální výstelky – endoteliální dysfunkce a narušení funkčnosti cévní stěny a role NO a oxidačního stresu.

Detailně popisuje možnosti vyšetřovací metoda ED a kriticky hodnotí jejich přínos a seznamuje nás s neinvazivní metodou měření reaktivního hyperemického indexu na pletyzmografickém principu hodnocení periferního tonu (PAT). Udává jako jeho přednost vysokou senzitivitu s jeho nízkou biologickou variabilitou. Následně uvádí přehled sledovaných biomarkrů u vyšetřovaných pacientů.

Pracovní hypotéza a primární a sekundární cíle předkládané práce jsou adekvátně definovány.

Zvolená metodika metodika měření RHI pomocí endoPAT je dobře zvolená a umožňuje získat předpokládané výsledky. Práce neobsahuje žádné etické problémy.

Do studie bylo zařazeno v prvním kroku 17 dětských pacientů s CF porovnávaných se stejně velkým souborem zdravých kontrol a následně 22 pacientů s CF dětí a dospělých. Oba soubory jsou relativně malé. Jsou uvedeny mutace genů CFTR F508, homozygotní u 6 dětí ze 17 a u 8 pacientů z druhé skupiny, ale nejsou uvedeny další mutace u obou skupin – aspoň v přehledu. U skupiny dětí je statisticky významně nižší hladiny HDL cholesterolu a hypertriglyceridemie, daná vysoce kalorickou stravou CF pacientů? U 4 dívek byla potvrzená chronická infekce *Pseudomonas Aeruginosa*, a u dalších *Staphylokokem aureus* – bez další analýzy. U skupiny se zastoupením dospělých pacientů s komplikacemi 6 s hepatopatií a 5 s DM a poruchou glukózové tolerance potvrzena nižší hladina celkového cholesterolu i LDL a HDL cholesterolu. Hodnoty TK či BMI byly shodné se zdravými kontrolami.

Druhou skupinou bylo 524 pacientů s astma bronchiale – dětí a dospělých – s alergickým a nealergickým astmatem - dle tíže – lehkým, středně těžkým, těžkým a těžkým refrakterním a různou léčbou srovnávaných se srovnatelným souborem 45 zdravých kontrol. U astmatiků byl prokázán statisticky významný rizikový faktor vyšší BMI ( $p=0,0002$ ) což je dáno omezením pohybu nemocí, ale i všeobecnou nezdravou tendencí v populaci „moderní epidemií obezity“. Dále byl prokázán vyšší diastolický TK což je další rizikový faktor rozvoje BMI. V grafech jsou uvedena zastoupení dle typu astmatu bez další analýzy či komentáře – 7 pacientů na biologické léčba – jak se lišily již v této části studie?

Autorka prokázala klesající hodnotu RHI s věkem pacientů s CF a stupněm poškození vyvolaného chronickým zánětem – neutrofilním. Tomu odpovídají i vyšší hodnoty hsCRP, sVCAM a E-selektinu. Negativní korelace sVCAM s BMI se dá vysvětlit těžším průběhem zánětu při nedostatečném kalorickém přísunu. Korelační studie vydávají nejednoznačné vztahy. Negativní korelace E-selektinu s VCAM s nižší hodnotou RHI potvrzující vyšší aktivitu chronického zánětu u CF. U druhé skupiny s CF byly tyto trendy se sníženým RHI markantní.

U skupiny pacientů s AB byla hodnota RHI statisticky významně nižší! Byla potvrzena i korelace hsCRP a s hodnotou RHI. Hodnocení FeNO i vzhledem k léčbě nebylo také jednoznačné. Jako ukazatel tíže astmatu se jevila hladina E-selektinu.

Autorka, klinik, prokázala schopnost zvládnout taje vědecké práce. Kriticky analyzuje metodu PAT k měření RHI, získané výsledky dalších vyšetření a uvědomuje si i limitace dané

počty ve skupinách. Práce by si zasloužile detailnější analýzu vztahu např. typu mutací a biomarkrů či jednotlivých skupin AB, ad. Prokazuje přínosnost měření hodnoty RHI jako ukazatele časné formy ED s věkem u pacientů s CF či astmatu. Doporučuje u dětí a časných fázích kombinaci s dalšími biomarkery chronického zánětu. Cíle práce byly dobře definovány a zvolené cesty k jejich splnění byly dobře zvolené. Výsledky jsou přehledně zpracovány a zvolené statistické metody byly adekvátní. MUDr. M. Kreslová je zkušenou dětskou lékařkou na dětské klinice věnující se dětské pneumologii. Chronická onemocnění i v dětské populaci narůstají i negativním vlivem životního prostředí a způsobů života a agresivně kyslíkových radikálů. Je definováno doporučení pro praxi k časné detekci ED u pacientů s chronickými plicními onemocněními jako kombinaci metod. Bylo by záhodno se spojit s výrobcem přístroje a vyvinout senzor pro dětskou populaci. Autorka napsala kapitolu o ED u dětí do monografie, avšak není hlavním autorem ani jedné práce s IF 'a je škoda že závěry z předložené práce nepublikovala, což by potvrdilo kvalitu této dizertační práce, a je tedy určitým nedostatkem.

Závěr : předložená práce je první studií zabývající se vyšetřování ED jako časného rizikového faktoru aterogeneze u pacientů s chronickým plicním onemocněním. KVO jsou závažným medicínským problémem a jejich prevence je jedním z programů MZD. Práce je aktuální a metodicky ucelená s dopadem do klinické praxe. I přes uvedené nedostatky doporučuji tuto práci k obhajobě (dle par. 47 VŠ zákona 111/98 Sb.) a udělení akademického titulu PhD.

Otázky pro paní MUDr. M. Kreslovou :

1. Otázka výživy pacientů s CF je kardinální ke stabilizaci stavu . Jsou práce, které by analyzovaly složení stravy u CF pacientů vzhledem k aterogenezi a rizikům KVO? Nebo autorka doporučuje změnu stravy vzhledem k riziku ED?
2. Je studován vliv „nejzávažnějších mutací genu pro CFTR protein k riziku KVO? Nebo kolonizace Ps.Aeruginosa?
3. Dá se vysvětlit rozdíl výpovědní hodnoty jednotlivých markrů odlišným typem zánětu neutrofilní v. eozinofilní? Analyzovala autorka zvláště skupiny pacientů s AB na biologické léčbě?
4. Ve studii se nepotvrdil markr asymetrický dimethylarginin (ADMA), což je kompetivní inhibitor NO syntázy a může významně snížit účinek NO. Studoval někdo ve vztahu ED polymorfismus genu pro NO syntázu? Není narušen metabolismus argininu u pacientů s CF jako esenciální AMK a toto je jen důsledkem?

Prof. MUDr. František Kopřiva, Ph.D.

Dětská klinika FN a LF UP

I.P.Pavlovac 6

779 00 Olomouc

Te. 58 585 2802

E-mail : Koprivaf@fnol.cz

V Olomouci 9/2/2020