

V Brně 19.července 2011

**OPONENTSKÝ POSUDEK DOKTORANDSKÉ DISERTAČNÍ PRÁCE  
MUDR. VLADIMÍRA KOBLÍŽKA**

**Postižení nazální mukociliární clearance u bývalých kuřáků ve stabilní fázi chronické  
obstrukční plicní nemoci závisí na přítomnosti fenotypu chronické bronchitidy**

**Autor disertace:** MUDr. Vladimír Koblížek

Plicní klinika, LF UK v Hradci Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové

**Oponentka:** Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Oponovaná práce je závěrem doktorského studia MUDr. Vladimíra Koblížka. Byla vypracovaná v rámci postgraduálního studia na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové pod vedením doc. MUDr. Františka Salajky, CSc.

Podnětem k vypracování práce se zaměřením na souvislost mezi postižením nazální mukociliární clearance u bývalých kuřáků ve stabilní fázi chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) a přítomností fenotypu chronické bronchitidy byly publikace dokazující souvislost mezi nazálním a bronchiálním postižením u CHOPN. V těchto publikacích byla prokázána přítomnost známek zánětu (laboratorních i patologických) a funkčních poruch v nazální i bronchiální části respiračního systému. I přes výše zjištění, že postižení mukociliární clearance (MCC) je důležitým znakem CHOPN, o podrobnostech postižení nazální MCC u nemocných s CHOPN je doposud málo informací. Právě proto téma práce s cílem prokázat a blíže popsat postižení MCC v oblasti nosní sliznice u nemocných s CHOPN považuji za velmi aktuální.

Za velmi správné považuji úvodní provedení pilotního projektu, který porovnával ciliární aktivitu v oblasti nazální a bronchiální sliznice u 17 osob ve stabilní fázi CHOPN a teprve následné zahájení hlavní části práce, která byla observační studií 98 nemocných s CHOPN a dvou kontrolních skupin (15 pacientů s cystickou fibrózou se srovnatelnými plicními funkcemi jako osoby s CHOPN a 39 zdravých osob stejného věku jako nemocní s CHOPN). U všech zkoumaných jedinců bylo provedeno měření času nazální mukociliární clearance (NMCCt) a mikroskopické vyšetření nativního vzorku nazální sliznice pomocí digitální kamery umožňující kalkulaci frekvence cilií (clitary beat frequency - CBF) a analýzu jejich pohybu (ciliary beat pattern).

Pro statistické zpracování autor využil program NCSS 2007 (metody deskriptivní statistiky, párový t-test a kappa ( $\kappa$ ) koeficient). Ze vzorků bronchiální i nasální sliznice byly při statistickém hodnocení použity následující veličiny: průměrná ciliární frekvence (akinezy nebyly započítané jako frekvence 0), medián ciliární frekvence (akinezy nebyly započítané jako frekvence 0), modus indexu ciliární dyskinezy (2 kategorie dyskinezy 1+0 a 2+3, při event. rovnosti se autor přiklonil k horší kategorii), výskyt akinezy (0 nepřítomna, 1 přítomna) a výskyt metaplazie (0 nepřítomna, 1 přítomna). Stran indexu dyskinezy, akinezy a metaplazie byl k vyhodnocení shody výsledků mezi vyšetřením nazální a bronchiální sliznice využit kappa ( $\kappa$ ) koeficient (míra asociace - shody, souvislosti). K vyhodnocení míry asociace v případě absolutní velikosti  $\kappa$  koeficientu  $< 0.4$  je shoda považována za malou, v případě  $\kappa$  koeficientu  $0.4-0.75$  se jedná o střední shodu a při hodnotách  $\kappa$  koeficientu  $> 0.75$  se jedná o vysokou míru shody.

V pilotním projektu nebyl nalezen rozdíl ve frekvenci ciliárních kmitů (CHF) sliznice dolních (CBF bronchiálního vzorku  $5.9 \text{ Hz} \pm 1.2$ ) a horních (CBF nazálního vzorku  $6.0 \text{ Hz} \pm 1.3$ ) dýchacích cest ( $p = 0.427$ ). Projekt zřetelně dokumentoval středně významnou asociaci mezi stupněm ciliární dyskineze ( $\kappa = 0.733$ ) v obou lokalitách (nazální a bronchiální). V hlavní části práce bylo zjištěno, že nejrychlejší MCC byla nalezena ve skupině zdravých dobrovolníků (575 s, 95% CI 522, 735) v porovnání s CHOPN (904 s, CI 770, 1086)  $p < 0.01$  a s osobami s cystickou fibrózou (1660 s, CI 899, 2553)  $p < 0.05$ . Frekvence ciliárních kmitů (CBF) u nemocných s CHOPN (5.9 Hz, CI 5.4, 6.4) byla signifikantně nižší ve srovnání se zdravými dobrovolníky (7.2 Hz, CI 6.3, 7.5) ( $p < 0.01$ ). Index ciliární dyskineze u nemocných s CHOPN byl výraznější ve srovnání se zdravými dobrovolníky ( $p < 0.001$ ). Následnou subanalýzou skupiny nemocných s CHOPN bylo zjištěno vyšší snížení MCC (vyšší NMCCt) a pomalejší

ciliární frekvence u nemocných s bronchitickým (expektoračním) fenotypem CHOPN v porovnání s ne-bronchitickým fenotypem.

Všechny vyšetřovací metody a zvolené statistické metody považuji za správné vzhledem k řešené problematice.

Práci velmi obohatila kvalitní fotografická dokumentace a ke srozumitelnosti přispěly grafy a tabulky.

Za velmi podstatné a nové pro praxi i další výzkum považuji především zjištění, že u nemocných ve stabilní fázi CHOPN (bývalých kuřáků bez akutní škodlivé inhalační cigaretové expozice) byla nalezena přítomnost porušené nazální mukociliární clearance a že toto postižení bylo vyjádřeno především u nemocných s bronchitickým fenotypem CHOPN. Nemocní s ne-bronchitickým typem CHOPN měli všechny ciliární parametry téměř normální. Postižení MCC nebylo závislé na stupni bronchiální obstrukce ani na rozsahu plicní hyperinflace.

Práce splnila cíl. Velmi podrobně řeší aktuální a velmi potřebnou problematiku. Způsob zpracování tématu svědčí o tom, že autor je skvěle orientován v problematice chronické obstrukční plicní nemoci i dalších plicních onemocnění, dovede připravit výzkum, dovede zvolit vhodné metody a dovede i kriticky hodnotit výsledky vlastní práce. Práce je velmi dobře dokumentována, je přehledná a problematika je podána srozumitelně. Domnívám se že předložená práce je velmi kvalitním základem pro další výzkum a publikace. Přílohou práce je i seznam publikovaných prací autora souvisejících s tématem. Publikace překračují požadavky na publikace v průběhu postgraduálního studia.

Práce i předložený seznam publikací jednoznačně vyhovují předpisům pro disertační práce a postgraduální studium. Navrhuji tuto práci přijmout k obhajobě a v případě úspěšné obhajoby udělit MUDr. Vladimíru Koblížkovi akademický titul doktor ve zkratce Ph.D. dle paragrafu 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.