

Posudek diserta ní práce MUDr. Libora Fily:

V ýznam stanovení marker oxida ního stresu v kondenzátu vydechovaného vzduchu pro hodnocení progresu plicního onemocn ní u pacient s cystickou fibrózou

P edložená práce je první diserta ní prací v eské i Slovenské republice, která se podrobn ji zabývá úlohou marker oxida ního stresu v kondenzátu vydechovaného vzduchu (KVV) a jejich vývojem u dosp lých nemocných s cystickou fibrózou (CF).

MUDr. Fila si stanovil za cíl práce zhodnotit markery oxida ního stresu v aktuální tíži CF a v odstupu jednoho, t í a šesti let (r. 2005, 2006, 2008, 2010), p í emž v r.2006 byla provedena interven ní studie s infalá ní m kortikosteroidem budesonidem. Z oxida ních metabolit oxidu dusnatého byly ur ovány nitrity a nitriaty a kyseliny arachidonové (8-isoprostan) v KVV. Analytické metody stanovení uvedených marker byly validovány.

Soubor 46 nemocných s CF byl porovnán s kontrolním souborem 21 osob. V kové rozp tí u CF bylo 19,5 – 32,9 roku, u kontrol 15,0 – 38,0, mediány 23,9 roku a 26,0 roku a soubory se statisticky nelišily v kov ani dle pohlaví. Statistické hodnocení bylo provedeno RNDr . Markem Malým ze Státního zdravotnického ústavu adou metod, v etn hodnocení závislosti prom nných - Spearman v korela ní koeficient a regresní analýza metodou krokové regrese a za statistickou významnost byla považována $p < 0,05$, za hrani ní $0,05 < p < 0,10$, v p ípad regresních analýz $0,05 < p < 0,20$.

V ýsledky výchozí studie (r. 2005)

Nemocní s CF m li statisticky významn nížší hodnoty nitrát (5,66 $\mu\text{mol/l}$) proti kontrolám (15,45), $p < 0,001$ a naopak statisticky významn vyšší hodnoty 8-isoprostanu (8,50 pg/ml) u CF proti 4,10 u kontrolní skupiny, $p < 0,001$.

P í korelaci parametr oxida ního stresu s klinickými byly prokázány významné zm ny jen u nitrát s FEV_1 ($p < 0,025$), s rtg skóre ($p < 0,015$) se sérovým albuminem a CRP, nikoli s nitrity nebo 8-izoprostanem.

V ýsledky dlouhodobého sledování

V pr b hu let 2005-2008 plicní hodnoty FEV_1 a BMI významn korelovaly, rozdílové hodnoty pouze v období 2005-2006. Z marker oxida ního stresu korelovaly v letech 2005-2010 s FEV_1 s nitráty ($p = 0,038$) a s 8-isoprostanem v období 2005-2006 ($p = 0,033$). Zm na BMI korelovala jen s nitráty v období 2005-2006 ($p = 0,028$).

V ývoj FEV_1 v období 2005-2006 byl u kolonizovaných nemocných komplexem Burkholderia cepacea v období 2005-2006 významn horší ($p = 0,024$) než u nekolonizovaných, zm na BMI v obdobích 2005-2008 a 2005-2010 byla u žen -0,5 resp. -0,2 a u muž 0,3, resp. 0,9.

V modelu s výchozími hodnotami plicních funkcí a stavu výživy v r.2005 má nejv tší význam predikce p ežití FEV_1 ($p < 0,001$) a BMI ($p = 0,027$). V modelu t chto hodnot z let 2005-2006 m la hrani ní vliv kolonizace komplexem Burkholderia cepacea. Signifikantní vlivy v analýzách vliv marker oxida ního stresu na predikci p ežití nebyly prokázány.

V multivaria ní regresní analýze determinace poklesu FEV_1 p í 8,3leté kolonizaci Burkholderia cepacea (a po áte ní FEV_1 59% náležitých hodnot v souboru 24 stabilních nemocných CF ve v ku 22-26,6 let) byla koncentrace 8-isoprostanu pouze nezávislým prediktorem poklesu FEV_1 ($p = 0,01$).

Výsledky intervenční studie

Tím si ní léba 10 nemocných s CF inhalacemi 800 μ g budenosinu 2krát denní vedla k statisticky významnému vzestupu nitrátů v KVV (7,3-20,9, $p < 0,003$) a pH (5,49-6,17, $p = 0,005$). Klinické a laboratorní hodnoty se lébou významně nezmenšily.

Formální část disertační práce

Obsah práce o 116 stranách je rozdílen obvyklým způsobem na: prohlášení, identifikaci, poděkování, obsah, seznam zkratek, úvod, cíle a hypotézy, metodiku, výsledky, diskusi, závěr, souhrn, seznam literatury, seznam publikací jako součást práce, seznam příloh.

Text je doplněn 13 tabulkami a 19 grafy, počet citací je 137.

Podvodní práce MUDr. Fily: 2 v impaktovaných časopisech, 5 v časopisech bez impakt. faktoru, 3 abstrakta ze zahraničních vdeckých konferencí, 1 kapitola (CF) v monografii Pneumologie, spoluautor závěrečné zprávy grantu IGA MZ ČR NR 8304.

Autor píše češtinou, používání zkratek je primární, citování autorů v práci je dobře dohledatelné v abecedicky seřazeném seznamu citované literatury.

Dotazy autorovi disertační práce:

- 1) Znamená nevýznamná korelace nitrátů a 8-isoprostanu v KVV s klinickými a laboratorními parametry jejich menší délka života při jednorázovém stanovení u CF?
- 2) Jak si vysvětlujete, že nedošlo k poklesu korelačních hodnot nitrátů se změnou FEV₁, ale právě naopak, nebo vztah korelace nitrátů k BMI byl jen v období 2005-2006?
- 3) Změna BMI byla u žen odlišná od mužů, čím se to vysvětlujete?
- 4) Zhruba 20% nemocných s CF ubylo za 6leté sledování (úmrtí 6, transplantace 4). Šlo o ty, kteří nebyli v intervenční studii, nebo neměli IKS nebo systémové KS podávané během celé studie?
- 5) Výsledky u menších souborů při dlouhodobém sledování mohou být ovlivněny metodikou, konkrétním stanovením stabilizovaného období. Jak jste se s touto okolností vypořádával?
- 6) Dle Vašich zkušeností i literárních poznatků mohl by být 8-isoprostan a ev. v kombinaci s měřením pH v KVV brzy použitelný v klinické praxi ke sledování vývoje CF?

Závěr

Zdánlivě malý soubor 46 nemocných s CF je dostatečně velký pro studium specifické problematiky stanovení markerů oxidačního stresu neinvazivní metodou, tj. z KVV. Soubor činí zhruba 1/3 všech nemocných s CF dospělých v ČR. Kladem práce je vyšetření 21 členů kontrolního souboru.

Práce je aktuální i vývojové hledisko markerů oxidačního stresu u dospělých s CF, což je prioritní v ČR i v SR.

Hypotézy, které si autor stanovil ověřit, splnil. Prokázal ve výchozí studii (r.2005) významně vyšší koncentraci 8-isoprostanu v KVV, nižší nitrátů a stejnou nitrátů u CF proti kontrolnímu souboru. Koncentrace nitrátů korelovala s aktuálním nálezem plicních funkcí a parametry výživy.

V dlouhodobém sledování 2000-2005 MUDr. Fila potvrdil základní hypotézu u koncentrace nitrátů a 8-isoprostanu ve vztahu k vývoji plicních funkcí a výživy. Tuto hypotézu nepotvrdil pro koncentraci nitrátů a vztah markerů oxidačního stresu k riziku úmrtí i nutnosti transplantace plic v krátko a střednědobém období sledování.

Také tato hypotéza byla splněna, když autor doložil, že již tím si ní léba CF vedla k signifikantnímu zvýšení nitrátů v KVV.

Předložená práce je výsledkem dlouhodobé péče MUDr. Fily o dospělé nemocné s CF a jejím výústním výzkumnou činností v aktuální tematice oxidačního stresu.

Disertační práci hodnotím velmi kladně a při jejím obhájení v rámci habilitačního řízení doporučuji udělení titulu PhD.

prof. MUDr. Vladimír Vondra, DrSc.

Oddělení pneumologie, alergologie a klinické imunologie

Kartouzská 6, 150 00 Praha 5

Tel./fax: +420 257 322 705

Mobilní tel.: +420 603 107 316

E-mail ordinace: v.vondra@volny.cz