

Posudek doktorské disertační práce MUDr. Kataríny Beránkové

## **Morfologické a funkční změny v bronchiální sliznici u dětí s časným bronchiálním astmatem**

Autorka předložila disertační práci o 51 stranách psaného textu, s 6 tabulkami, 7 barevnými grafy a 11 obrázky, většinou histologickými.

V textu odkazuje na uvedenou literaturu, která v souhrnu představuje 67 prací starších i recentních. Přílohami jsou dvě již otištěné autorčiny práce se vztahem k tématu disertace. Vlastní text práce je rozčleněn do 5 kapitol, diskusi a závěr.

Autorka v úvodní kapitole zmiňuje problematičnost hodnocení klinické respirační symptomatologie se suspekci na astma u velmi malých dětí a komentuje rizikové faktory a fenotypy a analyzuje aspekty prediktivního indexu astmatu. Nabízí také detailnější pohled na jednotlivé komponenty remodelačních histologických změn a vysvětluje smysluplnost jejich zkoumání, jejich vztah k zánětu a poukazuje na fakt, že remodelaci je ovlivněna i odpověď na terapii. Dále navazují kapitoly věnované vlastní původní práci rozdělené na metodiku, výsledky, diskusi a závěr.

**Aktuálnost tematiky** je zjevná vzhledem k nepříznivé epidemiologii astmatu ve světě i v ČR, kde klíč onemocnění je právě v dětském věku.

**Hypotézy** byly jasně zformulovány a stanovené **cíle práce** byly splněny. Především se v kontrolované dvojité zaslepené studii podařilo prokázat signifikantní rozdíl v tloušťce bazální membrány mezi oběma skupinami pacientů, rizikové vs nerizikové pro rozvoj astmatu, což potvrdilo hypotézu o přítomnosti iniciálních remodelačních změn ve skupině velmi malých dětí.

**Obecně** je nepochybně správné usilovat především o včasné odhalení patologického děje, neboť z praktického hlediska právě včasná diagnóza podmiňuje konsekventně úspěšnou léčbu. Zvláště u dětí je tento požadavek naléhavý. Nejenom, že je v časném dětském věku diagnostika astmatu obtížná, ale i detailní zkoumání a odběr bioptických vzorků je jistě náročným úkolem.

**Praktické vyústění práce** spatřuji v předložení důkazu přítomnosti remodelačních změn u takto malých dětí opravňující lékaře v klinické praxi k časnému zahájení adekvátní protiastmatické léčby u dětí s pozitivním astma predictive indexem a to i bez ohledu na nemožnosti dokonalého provedení funkčně plicního vyšetření.

Autorka v diskusi nezastírá některé relativizující skutečnosti především onen malý počet hodnocených bioptických vzorků a nízký věk dětí zařazených do studie, který limitoval funkční plicní vyšetření. S vědomím, že práce byla postavena na hodnocení biopsií získaných invazivní bronchoskopickou metodou navíc u velmi malých dětí oceňuji fakt, že autorka respektovala etické hledisko a že žádný pacient indikovaný k bronchoskopickému vyšetření nebyl indikován k vyšetření pouze pro účely studie.

Použité grafy i tabulky jsou dostatečně srozumitelné a přehledné a dobře ilustrují zamýšlený předmět zkoumání.

**K výběru odkazované literatury** nemám žádných připomínek, šlo o reprezentativní výběr.

**Po formální stránce** jsem v celé práci našel pouze jeden překlep.

**Obě předložené již publikované práce, jež jsou součástí disertace**, byly publikovány v r. 2014 v renomovaném evropském časopise (IF: 3.859) věnující se problematice pediatrie. Oba příspěvky byly po věcné stránce hodnotné a formálně dobře zpracované. Obrazová dokumentace byla přesvědčivá a zvolená metodika srozumitelná.

Domnívám se, že autorka svou prací velmi dobře rozvíjí tradici respirační skupiny pediatrické kliniky ve FN MOTOL věnující se tematice bronchiálních obstrukcí dětského věku na světové úrovni. Zacílením na toto téma a publikováním dvou hodnotných původních studií v PAI autorka dílčím způsobem přispívá k dalšímu rozvoji oboru dětské pneumologie. Ve věku, kdy je obtížné až nemožné vyšetřovat velmi malé děti spirometricky je studium iniciálních histopatologických změn ve sliznici průdušek velmi cenné a z praktického hlediska nabízí určitá dílčí vodítka pro konsekventní léčbu. Přestože počet hodnocených vzorků byl omezený, použitou metodiku práce a odvozené závěry považuji za akceptovatelné a práci jako celek za velmi pozoruhodnou.

**Disertační práce dokazuje, že autorka má předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci a proto doporučuji udělení titulu PhD.**

**Dotazy oponenta :**

- 1) V rámci vyšetřování plicních funkcí autorka uvádí, že se nepodařilo asi u poloviny pacientů získat spolehlivě interpretovatelný výsledek funkčního vyšetření plic, tedy spirometrie. Přestože spirometrii jiná vyšetření plicních funkcí nenahradí, zkoušeli jste vyšetřovat tyto velmi malé děti alespoň metodou impulsní oscilometrie ?
- 2) Vzhledem k deklarovanému vědomí autorů, že hodnocení limitovaného počtu bioptických vzorků je z řady důvodů obtížné, hodlá autorka a kolektiv pokračovat v započatém bádání s dalším počtem velmi malých dětí obdobnou metodou?

15. května 2015

Doc. MUDr.Petr Čáp,PhD.

Vedoucí lékař polikliniky a Centra alergologie a klinické imunologie  
Nemocnice na Homolce Praha  
Roentgenova 2  
150 30 Praha 5

tel: +420 257 273 045

GSM: +420 603 440 136

[petr.cap@homolka.cz](mailto:petr.cap@homolka.cz)

[www.homolka.cz](http://www.homolka.cz)

**Zadání z děkanátu:** aktuálnost řešeného tématu, k použitým metodám a postupům, k výsledkům s uvedením toho, které lze považovat na **nové vědecké poznatky** a ke kvalitě formálního zpracování

Uvítán bude **názor na další rozvoj vědního oboru** a možnosti aplikace výsledků v praxi.

**Zhodnotit úroveň publikací, které jsou součástí disertační práce.**

### **Vzor Braunová**

Autorka předložila disertační práci o 72 stranách psaného textu, 9 tabulek a 10 obrázků. V textu odkazuje na uvedenou literaturu, která v souhrnu představuje přes 200 prací většinou recentních. Vlastní text práce je rozčleněn do 5 kapitol. Úvodní přehledová kapitola poctivě popisuje imunologické mechanismy a některé souvislosti alergenové imunoterapie, což objemem představuje polovinu předkládané práce. Dále navazují kapitoly věnované vlastní původní práci rozdělené na metodiku, výsledky, diskusi a abstrakt.

Domnívám se, že význam této práce pro obor AKI je nezpochybnitelný vybraným tématem i získanými výsledky. Alergenová imunoterapie je stěžejní výlučně alergologickou léčebnou metodou. Výsledky byt' cestou jednoduchého srovnání dvou alergenových injekčních směsí jsou pozoruhodným příspěvkem objektivizujícím dosavadní léčebné zkušenosti v dané oblasti. Pro přípravu rekombinantních alergenů byla použita originální molekulárně biologická metoda využívající plazmidové technologie vypracována mateřským ústavem imunologie LF UP v Olomouci v r 2004. Deklarované cíle práce byly splněny. Přínos je možno spatřovat i v důrazu na standardizaci alergenů, protože ty nestandardizované dle výsledků autorčiny práce mají zjevně méně účinný léčebný dopad.

Použité grafy i tabulky jsou dostatečně srozumitelné a přehledné a dobře ilustrují zamýšlený předmět zkoumání. Autorka v diskusi nezastírá některé relativizující skutečnosti např. ne zcela totožné složení srovnávaných vakcín. Připouští tento fakt jako jednu z možných příčin zjištěných rozdílů v IgG4 protilátkové odpovědi. Postup řešení i metodika jsou akceptovatelné.

Práce je přehledná nemá zásadní nedostatky v uspořádání kapitol a členění textu.

Jedinou formální nikoli obsahovou výhradou je občasný výskyt chyb v psaném textu. Ten byl dán jistě faktorem časové tísně, ale necht' je pro autorku ponaučením do budoucna, protože u jinak výborné práce tento aspekt vždy zbytečně sníží celkové vyznění. Tato výtky však nic nemění na skutečnosti, že práce je poctivá, kvalitní a přínosná.

#### **Závěr:**

Ve své vědecké činnosti autorka získala unikátní metodou významné původní výsledky, aktuálně přínosné pro obor AKI, a to s dopadem pro léčebnou praxi. Disertační práci prokázala i schopnost výsledky své práce jasně formulovat. Udělení vědeckého titulu PhD. proto MUDr. Jaroslavě Braunové plně doporučuji.

31.3.2011

doc.MUDr.Petr Čáp,PhD.  
Centrum alergologie a klinické imunologie  
Nemocnice Na Homolce, Praha

#### **Vzor Vízek**

Vlastní text práce je rozčleněn do 5 kapitol. Úvodní přehledová kapitola je věnována zánětu dýchacích cest při astmatu, roli leukotrienů a NO v jeho rozvoji a udržování, a ve svém závěru mechanismům odpovědným za bronchiální hyperreaktivitu. Druhá kapitola popisuje invazivní i neinvazivní metody vyšetřování zánětu dolních dýchacích cest. Třetí kapitola shrnuje výsledky klinických studií s měřením vydechovaných leukotrienů a NO. Ve čtvrté kapitole jsou jako diskuze k výsledkům klinických studií uvedeny komentáře k přiloženým autorovým původním pracím. V páté kapitole autor hodnotí význam stanovení leukotrienů a NO ve vydechovaném vzduchu a formuluje závěry práce. Text je doplněn 23 obrázky a grafy.

Zásadní přínos práce je jak v rozšíření metodických přístupů ke stanovení markerů bronchiálního zánětu u astmatu ve vydechovaném vzduchu, tak v získání prioritních výsledků. Autor inicioval vypracování moderní, neobyčejně citlivé metody stanovení leukotrienů v kondenzátu vydechovaného vzduchu a tuto metodu úspěšně klinicky otestoval. Touto metodou pak stanovil referenční hodnoty koncentrací leukotrienů u souborů zdravých osob, pacientů s bronchiálním astmatem, pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (jak dospělých tak dětských) a u pacientů s alergickou rýmou bez astmatu. Autor navíc prokázal, že neinvazivní vyšetřování vydechovaného vzduchu se může uplatnit jak v diagnostice plicních onemocnění tak i při sledování úspěšnosti jejich léčby.