

Posudek oponenta disertační práce

Disertantka:

MUDr. Lucie Horáková

Název práce:

"Vybrané imunitní parametry v průběhu akutního infarktu myokardu"

Pracoviště:

1. interní kardiologická klinika
Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Doktorský studijní program:

Vnitřní nemoci

Oponent:

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.

Pracoviště:

I. interní kardiologická klinika, Pekařská 664/53, 656 91 Brno

Disertační práce MUDr. Lucie Horákové se věnuje problematice ischemicko-reperfúzních procesů v průběhu akutního infarktu myokardu, kde se soustředila na roli některých imunitních parametrů a kardiomarkerů ve vztahu ke klinickým korelátům.

1) Kvalita disertační práce

Po formální stránce má DP MUDr. Horákové 119 stran text (včetně 10 stran seznamu literárních pramenů). Text disertační práce je členěn logicky a má přehlednou strukturu. V teoretické části (37 stran) podává přehled studované problematiky se zaměřením na studovanou problematiku. Věnuje se tématu akutní infarkt myokardu (současná definice, epidemiologie, etiologie, klinický průběh, v části diagnostiky se věnuje precizně laboratorní diagnostice a podává informace o terapii onemocnění), další teoretická oblast je zaměřena na proces ischemie a reperfúze, kde podává přehled současných patogenetických poznatků včetně přehledu možností terapeutického ovlivnění procesu. V poslední části teoretického úvodu se věnuje charakteristice sledovaných parametrů (kardiální markery a vybrané imunitní parametry s potenciálním vztahem k procesu ischemie a reperfúze). Následuje přehled cílů disertační práce, které byly vymezeny jasně a srozumitelně. Na následujících 60-ti stranách předkládá výsledky svých dvou studií: a) studie sledování parametrů humorální imunity (podává metodický přehled, charakterizuje soubor, předkládá výsledky průběhu hladin v průběhu 96 hodin akutního infarktu myokardu léčeného přímou koronární angioplastikou, zjištěné výsledky koreluje s laboratorními i klinickými korelátami), b) studie multimarkerového testování v průběhu akutního infarktu myokardu (opět podává přehled metodiky, charakteristiku souboru pacientů, výsledky změn hladin sledovaných parametrů v čase, které opět porovnávala s klinickými parametry). Metody řešení stanovených cílů a provedení statistického řešení byly zvoleny optimálně. Studie přinesla řadu cenných výsledků, které disertantka prezentuje na 74 grafech a ve 22 tabulkách. Následně přidává diskuzi a závěr. V diskuzi se věnuje potenciálnímu přínosu výsledků své práce pro klinickou praxi.

Po obsahové stránce je disertační práce na velmi vysoké úrovni.

2) Aktuálnost zvoleného tématu

Současná terapie akutního infarktu myokardu je založena na co nejrychlejší zprůchodnění uzavřené koronární tepny a obnovu krevního zásobení postižené oblasti přímou koronární intervencí. Tento způsob terapie je nezbytným krokem, který je zaměřen na zkrácení doby ischemie a zmenšení rozsahu nekrózy postižené oblasti. Po akutní intervenci probíhají v postiženém myokardu velmi významné procesy, které se označují jako ischemicko-reperfúzní. Ovlivnění těchto dějů zatím není možné, ale představuje velkou výzvu s ohledem na další zmenšení ložiska výsledné nekrózy myokardu a tím zlepšené přežívání pacientů.

Ischemicko reperfúzní proces je poměrně složitý komplexní děj, ve kterém probíhají kromě nekrózy i zánětlivé procesy, které se velmi významně podílejí na procesu remodelace levé komory srdeční. Mezi hlavní systémy, které se podílejí na tomto procesu, patří imunitní systém. Autorka se věnovala vybraným parametrům, (např. pentraxin 3, sGP130, sCD95fas). O nich je známo, že mají potenciální roli v tomto procesu. Autorka přinesla data o vývoji změn jejich hladin v průběhu 96 hodin akutního infarktu myokardu. Provedla analýzu vztahu k základním markerům, o nichž je známo, že odrážejí velikost nekrózy myokardu (troponin T) a přidala analýzu ke klinickým korelátům (ejekční frakci levé komory).

V další části se věnovala multimarkerové strategii testování u akutního infarktu myokardu, kde testovala využitelnost současného sledování více analytů a jejich vztah ke klinickým parametrům určujícím výsledný rozsah myokardiální nekrózy.

Téma disertační práce je tedy aktuální a přináší nové poznatky k pochopení patogenetických procesů probíhajících v ischemii poškozeném myokardu a pro jejich případné ovlivnění v klinické praxi.

3) Naplnění cílů disertační práce

Hlavním cílem práce bylo posouzení změn hladin vybraných imunitních parametrů, které se podílejí na procesu ischemie a reperfúze v průběhu akutního infarktu myokardu prováděného elevacemi ST segmentů léčeného přímou koronární angioplastikou, a zhodnocení využití nových technologií při stanovování těchto parametrů.

Dílčími cíli disertační práce byly:

1/ Stanovení parametrů humorální imunity (PTX3, sCD163, sGP130 a sCD95/Fas): analýza změny hladin sledovaných parametrů v průběhu 96 hodin akutního STEMI, porovnání jejich s markerem strukturálního poškození myokardu (hsTnT) a s klinickými parametry (ejekční frakcí levé komory)

2/ Využití biočipových technologií při stanovení vybraných parametrů (TnI, CK MB, MYO, GPBB, hFABP a CAIII). Pro řešení otázek každého z dílčích cílů byla provedena podstudie na samostatném definovaném souboru pacientů. Ve všech skupinách bylo provedeno jednorozhodné sledování mortality.

Všechny cíle studie byly naplněny.

4) Přínos výsledků disertační práce pro obor a pro klinickou praxi

Autorka přinesla důkazy o účasti vybraných imunitních parametrů v procesu ischemie a reperfúze (PTX3, sCD163, sGP130, sCD95/Fas a dalších). Je známo, že některé z těchto parametrů mají vztah k infarktu myokardu, výše jejich hladiny je asociována s klinickými korelátů a mohou být prediktorem mortality (např. pentraxin 3), u jiných z literatury existují rozporuplné údaje (sGP130). Ve světle těchto poznatků disertantka přináší nová data o některých z těchto parametrů. Za přínos studie považují zjištění nových údajů, které mají význam pro porozumění patogeneze těchto procesů a poskytnout podklady pro eventuální terapeutický zásah do tohoto děje.

Ve druhé studii přinesla disertantka některé nové poznatky o významu multianalytového testování (vztah ke klinickým korelátům).

Poznámky k disertační práci a otázky pro disertanta

poznámky k formální stránce:

- v metodice uvádíte, že vztahy mezi vybranými spojitými veličinami byly hodnoceny metodou lineární regrese. V grafech ale uvádíte nejenom regresní křivku ale další křivky, jde pravděpodobně o vymezení 95% konfidenčního intervalu, bylo by vhodné a přesnější to uvést v legendě,
- v některých tabulkách uvádíte hodnoty p na řadu desetinných míst i v případě, že nešlo o signifikantní výsledek, za vhodnější bych považoval uvedení zkratky "ns" a ne čísla s desetinnými místy,

Uvedené poznámky jsou spíše doporučení pro zvýšení kvality práce, celkovou práci naopak hodnotím jako velmi nadprůměrnou.

Otázky pro disertanta

- Za velmi zajímavé považuji statisticky velmi významné zvýšení některých imunitních parametrů (sCD130, sGP130, sCD95/Fas) v době přijetí, tedy 0 hodin. Tyto parametry reagovaly tak rychle jako troponin T stanovený vysocesenzitivní metodou. Můžete to komentovat? Můžete se vyjádřit ke specificitě těchto nálezů pro event. průkaz nekrózy myokardu?
- Práce přinesla poznatky o roli imunity v procesu ischemie a reperfúze, uvádíte potenciální možnosti terapeutického zásahu to tohoto procesu. Považujete současný stav vědomostí v této oblasti za dostatečný k tomu, aby bylo možné konstatovat, že potlačení tohoto procesu je přínosné? Jaká rizika zde vidíte?
- Provedla jste analýzu změn hladin kardiomarkerů s tzv. biočipem. Jaký máte názor na použití tohoto systému v klinice? Máte nějaká data o citlivosti těchto systémů pro detekci minimálních poškození myokardu?

Závěr:

Disertační práci **MUDr. Lucie Horákové** hodnotím jako práci se zajímavým tématem, velmi vhodně zvolenými cíli, odpovídající metodikou, kvalitním zpracováním výsledků, které obohatily studovaný obor, a s potenciálem přenosu některých poznatků do klinické praxe. Práci považuji za nadprůměrnou. Autorka také zcela splnila publikační i přednáškovou činnost pro obhajobu disertační práce.

Autorka prokázala, že má předpoklady k samostatné vědecké praxi, a proto doporučuji po úspěšné obhajobě udělení titulu **Ph.D. podle § 47 odst. 4 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.**

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

1. interní kardiologická klinika

LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Pekařská 53

Brno 656 91

V Brně 20.června 2016