

O p o n e n t s k ý p o s u d e k

dizertační práce MUDr. Vladimíry Fejfarové

IMUNOLOGICKÉ ABNORMALITY INFEKČNÍ KOMPLIKACE U PACIENTŮ SE SYNDROMEM DIABETICKÉ NOHY A TERAPIE SYNDROMU DIABETICKÉ NOHY ODLEHČENÍM

Dizertační práce je komentovaným souborem vědecky i klinicky orientovaných studií, které jsou věnovány problematice syndromu diabetické nohy (SDN). Autorka je aktivní členkou podiatrické ambulance Diabetologického centra IKEM v Praze. Práce řeší nepochybně velmi závažné téma, protože SDN patří k obávaným dlouhodobým komplikacím cukrovky. Komplikace je zatížena neklesajícím počtem amputací s následnou trvalou invaliditou a vyžaduje komplexní mezioborový léčebně preventivní přístup. SDN představuje zátěž zdravotnickou, ekonomickou i sociální.

Motivem předkládané práce bylo přispět ke zkvalitnění péče a prognózy pacientů se SDN v podmínkách České republiky.

Rozsah práce:

Práce je formálně rozdělená do třech částí. Tvoří ji 11 samostatných originálních studií. První část je nejrozsáhlejší. Je věnována imunologickým abnormalitám spojených s hyperglykemií, hyperinzulemií a se zánětem u SDN. Tématika dala vznik 5 studiím. Druhá část dizertační práce se věnuje infekčním komplikacím. Infekce v defektu je faktor, který zhoršuje hojení a může vést k amputaci postižené končetiny. Kultivační nálezy jsou většinou polymikrobiální, často rezistentní k běžným antibiotikům. Přehledné tři studie zařazené k této části dizertace řeší kromě jiného také specifické problémy antibiotické léčby pacientů se SDN po transplantacích ledviny nebo zařazených do chronického dialyzačního programu. Jedna studie je věnovaná mykotickým infekcím, které jsou u nemocných s diabetem častým nálezem. Třetí, závěrečná část dizertační práce je věnovaná léčbě SDN odlehčením. Autorka ze své klinické praxe ví, o jak důležitou součást léčby se jedná. Bez odlehčení postižené končetiny nelze většinu neuropatických defektů zhojit. Problematice odlehčení jsou věnované tři studie.

Všechny studie dizertační práce byly řádně odprezentované, a to formou článků v odborných periodících a formou přednášek či posterů na domácích i zahraničních kongresech.

Konkrétně: Dizertantka je 2x první autorkou a 4x spoluautorkou článků v časopisech s IF, 10x první autorkou a 10x spoluautorkou článků v českých periodících. Dále je spoluautorkou dvou kapitol v monografiích věnovaných SDN. Na zahraničních kongresech vystoupila 10x s přednáškou jako hlavní autorka a 10x byla spoluautorkou. Na domácích kongresech byla 8x hlavní přednášející a 8x byla spoluautorkou. Formou posterů se prezentovala v zahraničí jako hlavní autorka 13x, jako spoluautorka 22x, v České republice jako první autorka 7x a jako spoluautorka 12x. Všechny výše uvedené přednášky i postery na zahraničních i domácích kongresech jsou uvedené v abstraktech.

Vlastní text je rozdělen standardně na úvod a přehled současného stavu problematiky, dále jsou konkrétně rozepsané cíle, metodiky, výsledky, závěry a literární odkazy všech 11 studií. Použitá literatura zahrnuje 88 citací.

Součástí autoreferátu je výčet vlastních prací autorky, včetně prací bez těsného vztahu k tématu dizertační práce.

Hlavní výsledky

Studie 1 a 2: Akutní hyperglykémie a /nebo hyperinzulinémie na funkce polymorfonukleárních buněk u zdravých dobrovolníků a u pacientů s diabetem 1. typu neprokázaly signifikantní změny oproti basálním podmínkám. Význam studie tkví v tom, že imunitní systém byl sledován in vivo, nikoliv in vitro, jak tomu bývá častěji.

Studie 3: U pacientů se SDN bylo nalezeno redukované procento fagocytujících polymorfonukleárních (PMN) buněk po stimulaci E. coli v porovnání se zdravou populací. Dále byly zjištěny vyšší hladiny IgA a IgG a vyšší počet CD8⁺T-lymfocytů a nižší imunoregulační index u nemocných se SDN oproti zdravým kontrolám.

Studie 4: U pacientů se SDN byly nalezeny vyšší markery zánětu (CRP, leukocyty, neutrofil, CIK) oproti kontrolní skupině. Zjištěné hodnoty se však pohybovaly jen lehce nad fyziologickou normou. Stejný výsledek přinesl i rozbor jednotlivých tříd imunoglobulinů. Nedostatečná kompenzace diabetu (hladina glykosylovaného hemoglobinu) pozitivně korelovala jen s imunoregulačním indexem CD4/CD8. Ostatní imunologické parametry neměly významný vztah ke kompenzaci diabetu.

Studie 5: U nemocných se SDN byly nalezeny signifikantně snížené hladiny C vitamínu oproti pacientům bez SDN a oproti zdravým dobrovolníkům. Vyšší hladiny Cu a nižší hladiny Mg byly nalezeny u pacientů s diabetem s i bez SDN oproti kontrolám. Hladiny Fe ani Zn se ve všech 3 skupinách nelišily.

Studie 6: Skupiny nemocných po transplantaci ledviny a v chronickém dialyzačním programu se SDN se nelišily v počtu ani druhu patogenů v kultivačních nálezech oproti skupině nemocných se zachovalou funkcí ledvin. U obou rizikových skupin byla častěji prokázána rezistence nejčastějších patogenů (stafylokoky a enterokoky) k vybraným antibiotikům.

Studie 7: Infekce v defektu zhoršuje jeho hojení a může vést k amputaci postižené končetiny. Nemocní s rezistentními kmeny stafylokoků a MRSA v defektech častěji končili amputací končetiny. Za další riziko vedoucí k amputaci byla označena ICHDK a OM.

Studie 8: Mikroskopické vyšetření spodiny defektu i hyperkeratóz prokazuje přítomnost mykotických agens téměř u všech nemocných na rozdíl od kultivačních metod, kde je záchyt podstatně nižší. Nejčastějším mikroskopickým i kultivačním mykotickým agens byly kvasinky. Nebyla nalezena shoda při hodnocení vzorku kultivačně a mikroskopicky (ze spodiny defektu ani z hyperkeratóz) a ani kultivačně z obou typů vzorků tkání (se spodiny defektu ani z hyperkeratóz). Ani nebyl nalezen vztah mezi přítomnou mykózou a sledovanými rizikovými faktory.

Studie 9: U nemocných s akutním Charcotovým syndromem, s neuropatickými frakturami a s neuropatickými defekty je léčba odlehčením plastovou fixací zásadní součástí léčby.

Studie 10: Snímatelná plastová fixace je vhodným prostředkem k odlehčení v případě přítomné osteomyelitidy. Benefit léčby převyšoval její rizika.

Studie 11: Poslední studie porovnávala 2 metody odlehčení. U snímatelné fixace bylo méně nově vzniklých osteomyelitid, vyšší počet zhojených defektů a nižší počet komplikací než při použití speciální ortézy.

Dotazy:

- Pacienti se SDN s chronickou infekcí prokazovali určité poruchy aktivace imunitního systému. Byla nalezena korelace s úrovní kompenzace nebo s aktuální glykemií?

- Jaký je názor autorky na antimykotickou léčbu v případě pozitivního kultivačního nálezu ze spodiny defektu?
- Dizertantka se věnuje vědecky i prakticky problematice Charcotovy osteoartropatie. Mohla by stručně shrnout recentní doporučení k diagnostice a léčbě této komplikace?

Závěr :

Dizertační práce řeší aktuální a klinicky významnou problematiku, v níž je autorka uznávanou autoritou. Práce má řadu praktických výstupů, které během posledních let významně přispěly k zlepšení komplexní léčby nemocných se syndromem diabetické nohy v České republice. Zvolené metody jsou přiměřené a odpovídají cílům dizertační práce. Hodnocení jsou provedena na dostatečně velkých souborech nemocných. Vytyčené cíle byly splněny. Po formální stránce je dizertační práce zpracována pečlivě a přehledně, s jasnými závěry, které mají bezprostřední praktické dopady.

Práce splňuje požadavky kladené na dizertační práci a prokazuje předpoklady autorky k samostatné vědecké práci.

Doporučuji práci k obhajobě.

MUDr. Silvie Lacigová, Ph.D.
Diabetologické centrum
I. interní klinika LF a FN Plzeň
(lacigova@fnplzen.cz)

