

Oponentský posudek  
disertační práce

**MUDr. Vladimíry Fejfarové**

**Imunologické abnormality a infekční komplikace u pacientů se syndromem diabetické  
nohy a terapie syndromu diabetické nohy odlehčením**

Disertační práce k získání vědecké hodnosti Ph.D. v oboru Fyziologie a patofyziologie člověka, kterou předkládá MUDr. Vladimíra Fejfarová, má 124 stran a 36 příloh, tvořených vlastními publikacemi. Přehled autorčiných vlastních publikací a abstrakt, připojený k autoreferátu, potvrzuje, že její práce jsou přijímány k uveřejnění v impaktovaných časopisech a výsledky se mnohokrát uplatnily ve formě přednášek nebo posterů (85) na domácích i zahraničních konferencích a sjezdech.

Vlastním tématem disertace je zjišťování imunologických abnormalit a infekčních komplikací u pacientů se syndromem diabetické nohy. Důkladné a přínosné zpracování tohoto tématu bylo potvrzeno 5 publikacemi v impaktovaných časopisech, v nichž Dr. Fejfarová byla první autorkou dvakrát, a 23 publikacemi v domácím tisku. Tím byly značně překročeny základní požadavky na publikační aktivitu uchazečky o doktorskou hodnost.

Vlastní disertační práce je doprovázena autoreferátem, který v plné míře vyhovuje formálním i věcným nárokům, které jsou pro autoreferáty předepsány.

V tématu disertační práce se prolíná diabetologie s imunologií a podiatrií.

Cílem práce v obecné rovině bylo infekční komplikace, imunologické abnormality a terapeutické vlivy u syndromu diabetické nohy (SDN). Tento obecnější úkol byl rozdělen do 11 dílčích studií, z nichž každá měla jasně vycílený cíl. Dílčím cílem bylo porovnat vliv hyperglykémie resp. hyperinzulinémie na fagocytózu a oxidativní vzplanutí polymorfonukleárních buněk u zdravých a diabetiků, zjistit jejich funkční stav u SDN při různém průběhu onemocnění, zjistit eventuelní rozdíly v hladinách vitaminů a stopových prvků u pacientů se SDN, diabetiků bez komplikací a zdravých dobrovolníků, zjistit výskyt bakteriálních patogenů, najít rozdíly v rezistenci na antibiotika, hledat souvislost těchto údajů s průběhem nemoci a podobně si všimnout i mykotických infekcí.

Práce má krátký úvod o patofyziologii syndromu diabetické nohy, o účasti imunitního systému a vlivu mikroelementů na jeho průběhu, o infekčních komplikacích SDN

a jeho léčbě odlehčením. Jednotlivé dílčí studie jsou popsány odděleně, počínaje výběrem probandů, popisem sledovaných parametrů, souhrnem výsledků a diskuzí. S výjimkou clampových studií všechny skupiny jsou bohaté počtem sledovaných subjektů (19-181). Použité metody sahají od clampových technik přes stanovení funkcí polymorfonukleárních buněk (fagocytóza, oxidativní vzplanutí, analýza průtokovou cytometrií) a mikrobiologické metody včetně mykologického vyšetření k aplikaci kontaktních fixací, stanovení biochemických hodnot a statistickým výpočtům s bohatým výběrem použitých postupů. Výsledky jsou původní a přínosné, diskuse je věcná a přesvědčivá a kriticky připouští limitace použitých přístupů.

I po formální stránce je práce vypracována podle požadavků na disertační spisy.

Ke splnění cílů bylo vyšetřeno 816 subjektů, většinou pacientů s diabetes mellitus a komplikací SDN nebo kontrol, ať už diabetiků bez známek SDN nebo zdravých osob. Výsledky prokázaly,

že akutně navozená hyperglykémie nebo hyperinzulinémie neovlivní významně funkce nespecifického imunitního systému ani u zdravých osob, ani u diabetiků s DM 1. typu.

že aktivace imunitního systému a zánětlivá reakce pacientů s SDN není dostatečná  
že změny v hladinách vitamínu C, měďnatých a hořečnatých iontů mohou mít vztah k imunitním funkcím ovlivněním redox potenciálu a produkci reaktivních kyslíkových substancí

že byla zjištěna vyšší míra mikrobiální rezistence na antibiotika u SDN a že mikroskopická a kulturační vyšetření mykotických nálezů nebyla shodná

že výsledky odlehčovací terapie speciální kontaktní fixací byly dobré, ale postup vyžádal metodické modifikace pro technické komplikace

Výsledky přinesly příspěvky k objasnění patogenetických faktorů pro syndrom diabetické nohy a pro praxi ověření příznivých důsledků odlehčovací terapie. Z hlediska přínosu fyziologického pohledu na klinickou problematiku je zřejmě nejdůležitější posouzení vlivu akutní hyperglykémie a hyperinzulinémie v humánní studii in vivo na imunologické parametry. Autorčiny výsledky potvrzují, že cíle disertace bylo dosaženo v plné míře.

V souvislosti s úvodní statí o patogenetických vlivech na vznik SDN bych se rád dotázal autorky, zda by do schématu nepatřila i dyslipidémie (je tam vlastně pod hlavičkou angiopatií) a zda do by do léčebných postupů neměly být zahrnuty i statiny. Další otázky jsou, jak nejvhodněji zachytit preklinickou fázi diabetické nohy a dále na druhém konci

průběhu onemocnění, který z postupů k průkazu nebo vyloučení diagnózy osteomyelitidy se považuje za nejspolehlivější.

Jako jedinou kritickou poznámku ke velice pečlivě vyvedené disertační práci bych uvedl:

Více pečlivé pozornosti by zasloužilo zpracování literárních odkazů. Tituly jsou občas převzaty s kapitálkami u podstatných jmen (např. cit. 24-26, 35,75,76,123 a další), někdy se objeví plný nezkácený název časopisu (namátkou cit. 104,112,169 a další) nebo neptříčňný výraz vzniklý automatickou pravopisnou korekcí počítačem (např. část místo cast v cit. 203,204)

## **Závěr**

Celkově hodnotím odborný profil autorčin jako výsledek nesporné snahy po poznání, práce vynaložené k dosažení výsledků a cílevědomosti, s kterou na tématu pracovala. Dosáhla v relativně krátké době cenných vědeckých výsledků a výsledky zveřejnila a zpřístupnila je tak odborné kritice. Disertační spis je dokladem systematické, poučené a cílené metodické práce, kterou autorka získala teoreticky inspirující a prakticky využitelné původní vědecké poznatky. Projevila se jako vyzrálá výzkumná pracovnice schopná samostatné vědecké práce a výsledkem její odborné činnosti jsou i poznatky, které by měly být podnětem pro další výzkum.

**Disertace pojednává o aktuálním tématu, experimentální přístup využívá adekvátní metody, práce splnila vytčené cíle, přináší nové poznatky a je významná pro rozvoj diabetologie a podiatrie, stejně jako pro další vědní obory. Prokazuje pak, že její autorka je dobře připravena pro samostatnou vědeckou práci.**

**Předložená disertační práce tedy plně splňuje podmínky požadované pro úspěšné ukončení doktorského studijního programu v biomedicíně, a proto ji doporučuji přijmout k obhajobě k dalšímu řízení pro udělení akademického titulu Ph.D. v oboru biomedicínských věd 05 - Fyziologie a patofyziologie člověka podle paragrafu 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb..**

V Praze dne 19. července 2007



*Prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.*