

## **Oponentský posudek**

disertační práce MUDr. Vratislava Sedláka

### **SLEDOVÁNÍ UKAZATELŮ OXIDATIVNÍHO STRESU V KONDENZÁTU VYDECHOVANÉHO VZDUCHU U PACIENTŮ S TĚŽKÝM REFRAKTERNÍM ASTMATEM**

Problematika těžkého refrakterního astmatu (TRA) je vysoce aktuálním tématem současné medicíny, a je proto tématem intenzivního klinického výzkumu. Současně jsou velmi moderními tématy i otázky metodologie vyšetřování kondenzátu vydechovaného vzduchu a problematika definice klinického významu konkrétních markerů oxidativního stresu. Tyto pohledy otevírají zcela nové perspektivy diagnostiky a indikace specifické terapie u TRA. Z těchto důvodů považuji téma disertační práce za velmi dobře zvolené.

Disertační práce má rozsah 108 stran textu včetně obrázků, tabulek a literatury. V této fázi není doplněna žádnou vlastní originální publikací, která by se týkala deklarovaných cílů práce. Vzhledem k vysoké úrovni práce a jejím výsledkům jsem nicméně přesvědčen, že k takovéto publikaci vbrzku dojde. Přehled publikační činnosti autora je jinak velmi bohatý a dokládá jeho dlouhodobý zájem a expertnost v oblasti TRA.

První část práce se zabývá postupně obecnými otázkami definice astmatu a těžkých forem astmatu, patofyziologií zánětu dýchacích cest a oxidativního stresu u astmatu a metodami jejich sledování.

Další části práce definují cíle vlastní práce, soubor nemocných, použité klinické a laboratorní metodiky a metody statistické analýzy. Následuje prezentace vlastních výsledků, diskuse a závěr.

Způsob zpracování disertační práce je originální a podává ucelený pohled na řešenou problematiku.

Deklarované cíle práce týkající se detekce oxidativního stresu jsou upřesněny vyslovením následujících hypotéz:

- 1) Existují rozdíly v koncentracích ukazatelů oxidativního stresu v kondenzátu vydechovaného vzduchu mezi pacienty s těžkým refrakterním astmatem a zdravou kontrolní skupinou.
- 2) Koncentrace ukazatelů oxidativního stresu u pacientů s těžkým refrakterním astmatem se liší v závislosti na eozinofilii periferní krve.
- 3) Koncentrace ukazatelů oxidativního stresu u pacientů s těžkým refrakterním astmatem se liší v závislosti na koncentraci vydechovaného oxidu dusnatého.

- 4) Systémová kortikoterapie ovlivňuje koncentrace ukazatelů oxidativního stresu v kondenzátu vydechovaného vzduchu u pacientů s těžkým refrakterním astmatem.
- 5) Vybrané klinické faktory mohou ovlivnit koncentrace ukazatelů oxidativního stresu v kondenzátu vydechovaného vzduchu u pacientů s těžkým refrakterním astmatem.

#### Zvolené metody:

Metody byly zvoleny adekvátně deklarovaným cílům. K určitým drobným diskutabilním bodům se vracím níže v otázkách pro autora. Obecně lze nepochybně říci, že použité techniky jsou zcela adekvátní stanoveným cílům a jejich úroveň je velmi vysoká. Forma zpracování práce je bezvadná a odráží jistě dlouhodobé a bohaté zkušenosti autora s TRA.

#### Výsledky:

Odpovědi na postulované hypotézy jsou v disertační práci dostatečně přehledně prezentovány formou tabulek a grafů.

Rozdíly v koncentracích ukazatelů oxidativního stresu v kondenzátu vydechovaného vzduchu mezi pacienty s TRA a zdravou kontrolní skupinou byly jednoznačně prokázány.

Koncentrace některých ukazatelů oxidativního stresu u pacientů s TRA se liší v závislosti na eozinofilii periferní krve (přes možný vliv systémové kortikoterapie).

Nebyla prokázána odlišnost koncentrací ukazatelů oxidativního stresu u pacientů s TRA v závislosti na koncentraci vydechovaného oxidu dusnatého.

Vybrané klinické faktory jen nevýznamně ovlivnily koncentrace ukazatelů oxidativního stresu v kondenzátu vydechovaného vzduchu u pacientů s TRA.

#### Význam práce:

Zásadní význam práce spočívá dle mého názoru v prezentaci nových markerů oxidativního stresu u astmatu a nových metodologických přístupů k jejich vyšetřování. Tyto nové poznatky mají potenciál zlepšit a zpřesnit diagnostiku astmatu, zejména TRA, a v důsledku mohou mít tedy i pozitivní dopad na péči o tyto pacienty.

Práce jednoznačně splňuje avizované cíle.

Formální stránka disertační práce je velmi dobrá, jazyková úroveň a srozumitelnost je na vysoké úrovni. Celková grafická úprava spisu je kvalitní, s přehledným členěním jednotlivých částí.

K odbornému obsahu práce nemám kritických připomínek. Dovoluji si formulovat na závěr několik otázek.

Otázky:

- 1) Eozinofilní fenotyp astmatu může být definován více modalitami. V rámci disertační práce byla skupina eozinofilního astmatu definována postupně některými z těchto kritérií. Jaký je názor autora na optimální algoritmus stanovení diagnózy eozinofilního astmatu v praxi? Měla by být tato dg. postavena spíše na jednom zásadním parametru nebo je vhodnější využít více parametrů? Které to jsou a jakým způsobem by bylo optimální postavit algoritmus jejich současné kombinace?
- 2) V rámci diagnostiky eozinofilního bronchiálního zánětu je jedním z užívaných parametrů vyšetření indukovaného sputa, které je neinvazivní a přináší přímou informaci o eozinofilii dolních dýchacích cest. Z jakého důvodu nepovažuje autor tento parametr za relevantní v daném kontextu práce? Případně z jakého jiného důvodu nezavazal tento parametr do svých sledování?
- 3) Koncentrace HNE a HHE se liší u eozinofilního a neozinofilního astmatu (dle eozinofilie periferní krve), koncentrace jiných ukazatelů oxidativního stresu se však neliší. Má autor nějaké vysvětlení pro toto zjištění?

### **Závěr posudku**

Po prostudování disertační práce jsem dospěl k závěru, že předložená práce má velmi vysokou odbornou úroveň a je svým obsahem aktuální a originální. Presentovaná studie je účelně koncipována a vědecky cílevědomě zpracována. Autor v ní plně prokazuje svoji odbornou zralost a způsobilost ve vědecké práci.

Jednoznačně proto doporučuji práci k obhajobě a na jejím základě doporučuji, aby byl MUDr. Vratislav Sedlákov udělen titul PhD.

V Plzni dne 8. 8. 2013

Doc. MUDr. Petr Panzner, CSc.