

Oponentský posudek dizertační práce „**Problematika biokompatibility u metod nahrazujících funkci ledvin**“ MUDr Kamily Polanské

Tématem práce MUDr Polanské, studentky doktorského studia, oboru vnitřní lékařství, je důležitá otázka biokompatibility u metod náhrady funkce ledvin. Jde o velmi důležitou problematiku, u akutních stavů může být biokompatibilita příčinou aktivace prozánětlivých a prokoagulačních mechanismů a může zhoršovat přežití nemocných, u chronické hemodialýzy může bioinkompatibilita přispívat k rozvoji některých komplikací, např. dialyzační amyloidózy.

Dizertační práce má cca 90 stran a je klasicky členěna do stručného teoretického úvodu, koncizně zformulovaných cílů, popisu studovaného souboru a metod, výsledků s tabulkovými přílohami a schématy, diskuse s závěrů. Součástí práce je také přehled literatury, seznam publikací a přednášek autora, poděkování a seznamu nejčastěji použitých zkratk.

V teoretickém úvodu se autorka kromě obecněji orientovaných kapitolek zaměřených na vysvětlení pojmu biokompatibility a jejího klinického významu, zejména u kontinálních metod očištění krve, soustřeďuje zejména na problematiku trombogenity bioinkompatibilních membrán, formy antikoagulace při mimotělních metodách se zaměřením na regionální citrátovou antikoagulaci. Stručně jsou také probrány markery sledování bioinkompatibility, jak trombogenity (vyšetření koagulace a fibrinolýzy), tak bioinkompatibilitou indukované endotelové dysfunkce.

Hlavními cíli dizertační práce bylo u kontinuálních metod náhrady funkce ledvin zhodnotit vliv proplachu mimotělního oběhu roztokem s heparinem a srovnat vliv regionální citrátové antikoagulace a klasické systémové antikoagulace heparinem na parametry hemostázy a aktivaci komplementu, při intermitentní hemodialýze zhodnotit aktivaci komplementu a další parametry bioinkompatibility při použití nového citrát-kalciového monitoru a u chronicky dialyzovaných pacientů zhodnotit biokompatibilitu nového dialyzátoru se syntetickou polysulfonovou high-flux membránou s upravenou strukturou dialyzační membrány.

V metodické části jsou podrobně popsány soubory vyšetřených osob, parametry hodnocení biokompatibility (v různých studiích použity kromě počtu leukocytů a trombocytů a aPTT také hladina von Willebrandova faktoru, beta-tromboglobulinu, komplexů trombin-antitrombin III, D-dimeru, destičkového faktoru 4, tkáňového faktoru a C5a anafylatoxinu v plazmě) a metody jejich stanovení.

Pacienti indikovaní k CVVHDF měli již vstupně aktivaci trombocytů, koagulace a fibrinolýzy a zvýšený počet leukocytů a vysoké hladiny C5a. Příprava mimotělního oběhu různými způsoby proplachu neměla na chování parametrů trombogenity a další sledované parametry významný vliv. Autoři tedy na základě svých studií pokládají proplach mimotělního oběhu heparinem před zahájením CVVHDF za zbytečný.

U pacientů indikovaných k CVVHDF s již vstupně přítomnou poruchou hemostázy nevedla CVVHDF s použitím regionální citrátové antikoagulace podobně jako se systémovým podáváním heparinu k další aktivaci hemostázy, na rozdíl od systémového podávání heparinu, kde došlo k významnému prodloužení koagulačních časů, nedochází při regionální citrátové antikoagulaci k změně koagulačních časů v krvi nemocných. Vliv

CVVHDF na počet leukocytů (přechodný pokles) byl při použití obou způsobů antikoagulace stejný, je tedy zřejmé, že typ koagulace nemá na pokles leukocytů (a aktivaci komplementu) významný vliv, jde o vliv bioinkompatibility dialyzační membrány. Při hodnocení nového dialyzátoru řady FX neprokázala autorka v aktivaci hemostázy a fibrinolýzy významný rozdíl mezi tímto typem dialyzátoru a jinými vysoce biokompatibilními dialyzátory. V poslední části studie autoři prokázali, že (subklinická) aktivace hemostázy není eliminována ani pokles koncentrací ionizovaného Ca v mimotělním oběhu pod 0,4 mmol/l a hladiny ionizovaného kalcia nekorelovaly s koagulačními časy. Autorka uzavírá, že koncentrace ionizovaného kalcia v mimotělním oběhu bude do budoucna nutné přesněji stanovit.

I.interní klinika plzeňské lékařské fakulty a jmenovitě školitel dr Polanské prof. Opatrný, Jr., se otázkami biokompatibility dialyzačních membrán dlouhodobě zabývá a školitel byl proto garantem vysoké kvality dizertační práce. Nejlepším dokladem kvality dizertační práce je skutečnost, že práce o vlivu proplachu s heparinem na trombogenitu mimotělního oběhu byla publikována v časopise International Journal of Artificial Organs (IF 1,192), práce o vlivu regionální citrátové antikoagulace při CVVHDF v časopise Renal Failure (IF 0,355 – dr Polanská je hlavním autorem) a práce o monitoraci ionizovaného kalcia v mimotělním oběhu při intermitentní hemodialýze je v tisku v časopise Blood Purification (IF 1.789). Dr Polanská tedy splnila i publikační kritéria potřebná k úspěšné obhajobě doktorské dizertační práce.

Předložená doktorská dizertační práce je vysoce kvalitní jak z hlediska obsahu (viz výše) tak z hlediska formálního. V textu se lze velmi snadno orientovat, cíle jednotlivých studií jsou jasně definovány, jednotlivé kapitoly včetně diskuse jsou psány koncizně a srozumitelně. Jedinou drobnou výhradou je, že dle mého názoru měly být publikace in extenzo jako příloha součástí dizertace.

K autorce mám následující dotazy:

- 1) který z vyšetřovaných parametrů biokompatibility je dle jejího názoru pro klinickou praxi nejužitečnější?
- 2) jaký je vztah mezi biokompatibilitou dialyzační membrány a mortalitou a morbiditou septických pacientů indikovaných ke kontinuálním očišťovacím metodám?

Závěrem rád konstatuji, že mohu jen doporučit, aby byl autorce po obhajobě před komisí udělen titul Ph.D.

V Praze dne 28.5.2006

Prof. MUDr. V. Tesař, DrSc., FASN,
Klinika nefrologie 1.LF UK a VFN, Praha