

Oponentský posudek

Disertační práce MUDr. Jana Havlína

„Vztah mezi pH a diferencí silných iontů (SID) ve vnitřním prostředí u pacientů s chronickým ledvinným onemocněním v predialyzačním stadiu a při chronické dialýze“

Předložená doktorská disertační práce je výsledkem mnohaletého studia problematiky acidobazické rovnováhy na Interní klinice FN Motol 2. LF UK v Praze a byla vypracována MUDr. Janem Havlínem v rámci kombinované formy doktorského studijního programu „Fyziologie a patofyziologie člověka“ pod vedením prof. MUDr. Karla Matoušovice, DrSc. Tématem disertační práce je studium vztahu mezi pH a diferencí silných iontů (SID) ve vnitřním prostředí u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) v predialýze a chronické dialyzační léčbě.

Struktura disertační práce je založena na teoretickém úvodu a dokumentované vlastní výzkumné práci. Práce čítá celkem 104 stran, text je čtivě a přehledně zpracován a je zvykle členěn. Součástí disertace je 7 tabulek, 39 grafů a 8 obrázků, které jsou v naprosté většině uvedeny barevně. Úroveň zpracování je velmi vysoká. Autor uvádí k vlastnímu textu disertační práce 136 citací. K disertaci je připojen seznam publikační aktivity autora, ze kterého vyplývá, že MUDr. Havlín je prvním autorem tří publikací v časopisech s IF a spoluautorem několika dalších publikací, z nichž šest bylo zveřejněno rovněž v impaktovaných periodících.

Disertační práce přináší na prvních 15 stranách přehled současných poznatků o definici a epidemiologii CKD a o příčinách, epidemiologii a patofyziologii metabolické acidózy u pacientů s chorobami ledvin. Je uveden stručný, ale pěkně napsaný přehled o nepříznivých dopadech metabolické acidózy, zejména s ohledem na rozvoj sarkopenie, inzulinové rezistence, renální osteopatie, poruchy funkce štítné žlázy a ovlivnění progresu CKD. Teoretický úvod uzavírá charakteristika a porovnání tradičního hodnocení poruch acidobazické rovnováhy vycházející z Hendersonovy-Hasellbachovy rovnice doplněné o hodnocení anion gapu (AG) a Stewartova přístupu, který vychází z fyzikálně chemických studií a definice „závislých a nezávislých“ proměnných.

Cíle práce jsou aktuální a jsou zaměřeny nejen výzkumně, ale i prakticky a jsou dobře promyšleny. Autor se zaměřil na zhodnocení vztahu mezi pH a SID resp. celého plazmatického iontového spektra v souvislosti s poruchami acidobazické rovnováhy u chorob ledvin, porovnání tradičního a moderního přístupu při hodnocení těchto poruch, posouzení nahraditelnosti parametrů determinujících SID zjednodušenou a pro praxi snadněji dostupnou formou (DiffNaCl) a konečně na posouzení vlivu chloridů v dialyzačním roztoku na korekci metabolické acidózy u hemodialyzovaných pacientů.

Studie srovnávající stav acidobazické rovnováhy pomocí obou uvedených metod u pacientů s CKD v predialyzačním stadiu a u pacientů dlouhodobě dialyzovaných doposud nebyly publikovány a dostupné práce se koncentrují na problematiku poruch acidobazické rovnováhy u sepse a akutního poškození ledvin. Autor vyšetřil celkem tři skupiny pacientů. První skupinu tvořilo 60 pacientů s CKD 3-4 stadia s průměrnou eGF $0,39 \pm 0,19$ ml/s. Druhá skupina sestávala z 68 pacientů s CKD 5D, léčených hemodiafiltrací. Kontrolní skupina se skládala z 19 zdravých dobrovolníků. K metodice studie a k provedeným laboratorním výpočtům nemám žádné připomínky. Objemná data byla statisticky analyzována pomocí korelace a univariantní a multivariantní regresní analýzy a všechny získané nálezy byly podrobeny rozboru a kritické diskuzi.

Mezi nejdůležitější závěry předložené disertační práce patří následující zjištění: Metabolická acidóza byla přítomna u 2/3 pacientů s CKD 3-4 stadia a významně se na ní podílel i pokles Diff (NaCl) v důsledku nejen očekávané hyperchlorémie, ale také hyponatrémie. Z nálezů autora vyplývá, že hyponatrémie se významně podílí na poklesu pH a rozvoji metabolické acidózy v predialyzační fázi CKD a je proto vhodné, aby byla začleněna do diferenciálně diagnostické rozvahy v rámci stanovení etiologie metabolické acidózy. Přitom je třeba hodnotit nejen absolutní hodnoty sérových koncentrací Na^+ a Cl^- , ale také jejich rozdíl. Snížení této difference pod 33 mmol/l má acidifikační efekt, protože se významně podílí na poklesu sérové koncentrace bikarbonátů a pH vnitřního prostředí. Diff (NaCl) může klesnout pod dolní limit normy i při ještě normách koncentracích Na^+ i Cl^- v séru, protože fyziologické rozpětí koncentrací Na^+ a Cl^- se pohybuje okolo 10 mmol/l.

Naopak u chronicky hemodiafiltrovaných pacientů s koncentrací dialyzačního bikarbonátu 32 mmol/l byla metabolická acidóza před procedurou přítomna pouze u 1/3 jedinců. Na této diferenci se podle nálezů autora nepodílí Diff (NaCl), ale téměř výhradně retence aniontů silných kyselin. Alarmujícím nálezem je vysoký podíl postdialyzační metabolické alkalózy, která byla přítomna u 4/5 pacientů a může navodit přechodnou hypokalcémii a hypokalémii se zvýšeným rizikem maligních arytmií po dialýze.

V souhrnu lze konstatovat, že Stewartova teorie obohacuje tradiční přístup hodnocení acidobazické rovnováhy, tedy vyšetření pH, P_{CO_2} , $\text{S}_{\text{HCO}_3^-}$, BE a AG o další podrobnější analýzu těchto změn. Sofistikovanou formulací SID lze nahradit Diff (NaCl), tedy diferencí dvou kvantitativně nejvýznamnějších silných iontů. Rovněž je třeba respektovat sérovou hladinu albuminu, protože elektrický náboj nesený molekulami albuminu není zanedbatelný a hypoalbuminémie podporuje rozvoj metabolické alkalózy.

Na autora mám následující dva dotazy:

1. U pacientů s CKD jsou často indikována diuretika. Jaký vliv mají běžně užívaná kličková diuretika na poměry acidobazické rovnováhy a jak ovlivňují Diff (NaCl)?
2. Pokles Diff (NaCl) může upozornit na časnou fázi rozvoje RTA. Jde o hyperchloremickou metabolickou acidózu, jejíž příčinou jsou některé tubulární dysfunkce. V literatuře se

uvádí, že RTA se často vyskytuje u transplantovaných pacientů. Má autor v této problematice vlastní zkušenosti?

Závěr

Předložená práce splňuje všechna požadovaná kritéria kladená na doktorské disertační práce. MUDr. Havlín si jako téma své disertace vybral problematiku, která nepochybně patří ke složitějším oblastem klinické medicíny. Autor prokázal nejen schopnost samostatné vědecké činnosti, ale i schopnost získané výsledky objektivně zhodnotit a vyvodit odpovídající závěry. Tvůrčím způsobem přispěl k rozvoji současných poznatků o patofyziologických mechanismech rozvoje metabolické acidózy u chorob ledvin v predialyzační a dialyzační fázi. Úroveň zpracování i prezentace získaných dat svědčí o velmi dobrých teoretických i praktických znalostech doktoranda. Publikační aktivita převyšuje průměr v dané kategorii vědeckých pracovníků a vysvětluje z ní i předpoklad k další úspěšné vědecké činnosti.

Doporučuji přijmout práci v předložené formě k obhajobě před komisí a na základě úspěšné obhajoby doporučuji, aby byl MUDr. Janu Havlínovi udělen dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. akademický titul doktor, ve zkratce Ph.D.

V Olomouci dne 5. 8. 2015

Prof. MUDr. Josef Zadražil, OSc.
III. interní klinika FN a LF UP
I.P.Pávlova 6
779 00 Olomouc
E-mail: josef.zadrazil@fnol.cz