

## **Oponentský posudek disertační práce**

**Autor: MUDr. Jan Opatrný**

**Pracoviště: 1. interní klinika, LF UK v Plzni a FN Plzeň**

**Název práce: Vztahy mezi echokardiografickými veličinami a glomerulární a tubulární funkcí ledvin u kardiologických pacientů**

Dizertační práce má 101 stran. Je psaná pečlivě, odborně a současně srozumitelně.

Oceňuji její velmi zdařilé členění, mimo jiné i to, že první stránky jsou věnované abstraktu (s uvedením čtyř stanovených cílů výzkumu). Formální úprava je vynikající.

Tématem předložené práce je studium případné souvislosti vybraných echokardiografických funkčních ukazatelů (diastolická a systolická srdeční funkce) a možné poruchy glomerulární a tubulární funkce ledvin u pacientů s postižením myokardu (N = 167 kardiologických pacientů bez primárního ledvinového onemocnění). Jde o téma nové, vysoce aktuální a originální. Vycházející z doloženého jasného oboustranného vztahu mezi pokročilým onemocněním ledvin a kardiovaskulárním poškozením, kdy dopad případného funkčního poškození myokardu u pacientů bez (závažné) poruchy funkce ledvin dosud studován nebyl. Další oporou pro studium tohoto zaměření je doložené a v renomovaném kardiologickém časopise publikované přechodné snížení funkce ledvin (parametr eGFR) u pacientů s akutním infarktem myokardu (a tedy s akutně sníženou srdeční funkcí). Samostatně je třeba vyzdvihnout velký počet studovaných pacientů. Volba a hlavně skutečně provedení takto rozsáhlého a pracného vyšetřovacího protokolu je

jedním z momentů, které ukazují na vynikající schopnost důkladné a systémové práce autora a na jeho skutečně pečlivý vědecký přístup.

Práce má velmi kvalitní protokolární design: Kardiologičtí pacienti s již dříve popsaným ECHO nálezem byly vybrány z databáze Kardiologické kliniky FN Plzeň a původní ECHO nález byl potvrzen také v den vyšetření, kdy bylo provedeno i kompletní laboratorní vyšetření včetně ledvinových funkcí, tj. kardiologické i renální parametry byly vyšetřeny souběžně. Navíc, všechna echokardiografická vyšetření u všech 167 pacientů byla provedena vždy stejným echokardiografistou, což nepochybně minimalizovalo heterogenitu souboru a velmi zkvalitnilo jistotu výsledků a interpretaci nálezů. Za velmi cenné lze považovat to, že do bloku nefrologického funkčního vyšetření bylo vřazeno vyšetření nejen vylučovací, ale i koncentrační schopnosti ledvin po podání antiduretického hormonu. Z výsledků tohoto vyšetření vzniklé korelace s echokardiografickými parametry jsou mimořádně zajímavé a jde o prioritní pozorování ve světovém měřítku.

Glomerulární funkce ledvin byla vyjádřena vícero metodami: sérovými hladinami kreatininu; cystatinu C a kvalifikovaným standardizovaným „odhadem“ (rovnice eGFR; e = „estimated“, odvozená z uvedených laboratorních parametrů a dalších ukazatelů). Použití vícero metod pro posouzení vylučovací funkce je zcela legitimní, žádná z metod není považována za jednoznačně inferiorní. Stanovení Cystatinu C není na většině pracovišť upřednostňovanou metodou, autoři však ukázali, že tento parametr je ve vztahu funkce myokardu a vylučovací funkcí ledvin nejspolehlivější, nejpřesnější. Korelací odvozených od cystatinu C byly významně přesvědčivější ve srovnání s kreatininem, a to jak ve vztahu k systolické, tak diastolické funkci srdce. Studie dokumentuje dosud neznámé vztahy mezi jednotlivými parametry ECHO znaků srdeční dysfunkce a eGFR i koncentrační schopností ledvin. Ukázalo se, že

nejen ejekční frakce levé komory, ale i A (vrcholová rychlost plnění levé komory v pozdní diastole), Ea (rychlost pohybu mitrálního prstence v časně diastole) a E/A (E je vrcholová rychlost plnění levé komory v časně diastole) byly citlivým korelátem snížené funkce ledvin, a to glomerulární (vylučovací) i koncentrační kapacity.

Dalším studovaným parametrem byla i albuminurie (jako marker nejen renálního, ale systémového endoteliálního poškození). Studie se zabývá i vztahem albuminurie k ECHO nálezům a potvrzuje její význam jako biomarkeru srdečních chorob.

Předloženou práci považuji za vysoce kvalitní. Studie je provedena na vysoké vědecké úrovni, a to z epidemiologického klinického, technického, včetně echokardiografie i statistického hlediska. Výsledky jsou zpracovány přehledně formou tabulek i grafů. Současně je nutno ocenit autorův kritický a opatrný přístup k výsledkům, resp. k aplikaci do klinické praxe. Přesto jsou některé závěry velmi významné. K těm patří (i) doklad o přednostech a sensitivitě sérového cystatinu C a eGFR z něho odvozené jako markeru kardiální dysfunkce ve srovnání s dosud běžně v klinické praxi užívaným kreatininem a eGFR; (ii) určení parametrů ECHO vyšetření, zejména diastolické dysfunkce, které nejčastěji a nejtěsněji korelují s glomerulární a tubulární funkcí ledvin. Výsledky kooperativní studie o významu přechodného poklesu eGFR v průběhu akutního infarktu myokardu na zhoršenou prognózu těchto pacientů je rovněž prioritní a dokládá nutnost průběžného sledování ledvinové funkce u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Výsledky jednoznačně ukazují, že prevenci ledvinové dysfunkce, byť přechodného charakteru, musí být u pacientů s infarktem myokardu věnována velká pozornost.

Předložená dizertační práce dle mého názoru jednoznačně splňuje podmínky kladené na úroveň vlastního výzkumu uchazeče a na prezentaci jeho výsledků

v rámci doktorandského studia. Zde je třeba zdůraznit, že dosažené výsledky jsou i originální, dosud nepublikované. Navrhuji a doporučuji, aby tato vysoce kvalitní práce byla bez výhrad přijata k obhajobě jako podklad pro udělení hodnosti PhD.

Hradec Králové, 17. května 2021

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková

Lékařská fakulta UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Posudek doplňuji otázkami pro autora:

Otázky se vztahem k vlastnímu výzkumu

- Některé echokardiografické ukazatele diastolické dysfunkce korelovaly s funkcí ledvin těsně, avšak jiné ukazatele nikoliv. Jaké je vysvětlení?
- Výsledky Vašeho výzkumu jsou v některých aspektech prioritní. Kromě velké vědecké hodnoty mají zřejmě i klinický potenciál. V čem Vy sám vidíte možný přínos Vašich pozorování pro klinickou praxi?
- Které parametry echokardiografického vyšetření by u pacientů s nemocemi ledvin neměly být opomenuty?

Otázky bez přímého vztahu k tématu

- Kdy lze u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin pozorovat plicní hypertenzi?
- Které echokardiografické parametry (pokud nějaké) predikují riziko srdečního selhání po založení resp. po plné maturaci nativní arteriovenózní (cévní) spojky (fistule) pro dialýzu?