

## Oponentský posudek

na disertační práci MUDr. Romana Sýkory

### HEMOELIMINAČNÍ METODY V LÉČBĚ SEPSE A ČASNÉ MULTIORGÁNOVÉ DYSFUNKCE

Sepse je závažným a vysoce aktuálním problémem současné medicíny. Závažný sociální a ekonomický dopad sepse je příčinou intenzivního experimentálního i klinického výzkumu terapeutických možností. Jedním z potenciálně perspektivních postupů léčby sepse je užití hemoelimitačních metod, proto považuji zvolené téma disertační práce za vysoce aktuální. Stejně aktuální je i problematika zajištění antikoagulace při mimotělních eliminačních metodách, především u nemocných s vysokým rizikem krvácení.

Disertační práce má rozsah 157 stran (46 stran vlastní text, 111 stran příloha) a je koncipována jako komentář 3 originálních experimentálních studií, které tvoří přílohu spisu. První část práce, věnovaná třem originálním experimentálním studiím, zahrnuje stručný úvod, současný stav problematiky hemoelimitačních metod u sepse, jsou v ní formulovány cíle studií, výstižně a precizně jsou charakterizovány jednotlivé metodiky a formou krátkých souhrnů jsou prezentovány jejich výsledky, diskuse a závěry.

Způsob zpracování je originální a umožňuje ucelený pohled na řešenou problematiku.

Přehled literatury na 6 stranách obsahuje 40 zahraničních, většinou aktuálních citací. Druhou část práce tvoří příloha obsahující kopie a plný text 3 originálních experimentálních prací publikovaných v zahraničních impaktovaných časopisech (u dvou prací je MUDr. Sýkora prvním autorem, u jedné spoluautorem) a 2 souborné články publikované v tuzemských odborných časopisech (v jednom případě MUDr. Sýkora první autor, jednou spoluautor).

#### Cíle práce

Cílem první studie bylo na zvířecím modelu septického šoku zhodnotit vliv konvenční a vysokoobjemové hemofiltrace na systémovou a regionální hemodynamiku, mikrocirkulaci, endotel, hemokoagulaci, energetický metabolismus a oxidativní stres.

Cílem druhé studie bylo na stejném modelu zkoumat vliv plazmafiltrace spojené s adsorpcí na stejné parametry.

Cílem třetí studie na zvířecím modelu bylo ověřit hypotézu, že ochlazení krve v mimotělním okruhu její následné ohřátí před návratem do organismu může vést k dostatečnému protisrážlivému efektu.

Cíle studií byly formulovány srozumitelně a jednoznačně.

#### Zvolené metody

K jejich řešení byl zvolen relevantní experimentální model, užití monitorovací a laboratorní metody byly adekvátní stanoveným cílům. Vysoká úroveň užitých metodik i formálního zpracování uvedených prací reflektuje dlouhodobé zkušenosti pracoviště autora s experimentální výzkumnou činností i spoluprací s renomovanými zahraničními pracovišti.

#### Výsledky a nové poznatky

Výsledky testovaných hypotéz a odpovědi na výše uvedené otázky jsou v disertační práci dostatečně a přehledně prezentovány jak formou souhrnů experimentálních studií, tak příložením kopií jejich publikací v plném znění, které umožňují podrobné seznámení s diskutovanou problematikou, včetně metodik, statistických hodnocení, grafů, tabulek, obrázků, diskusí, závěrů a seznamů použité literatury.

Hlavním výstupem prvních 2 studií je upozornění na nejistý terapeutický přínos konvenční a vysokoobjemové hemofiltrace a plazmafiltrace s adsorpcí u sepsy bez renálního selhání. Třetí studie potvrdila hypotézu možnosti zajištění antikoagulace ochlazením krve v mimotělním oběhu při hemoelimačních metodách.

### Význam práce

Význam práce spočívá v prezentaci nových poznatků úzce souvisejících s problematikou hemoelimačních metod u sepsy.

Perspektivní a originální je možnost zajištění antikoagulace u hemoelimačních metod ochlazením krve v mimotělním oběhu (přihlášený patent u Patentového úřadu ČR).

Práce jednoznačně splňuje zadané cíle.

Formální stránka dizertační práce je velmi dobrá, jazyková úroveň a srozumitelnost odborného textu je na vysoké úrovni. Celková grafická úprava spisu je kvalitní, s přehledným členěním jednotlivých částí. Pokud bych chtěl nalézt formální nedostatek, pak bych pro zlepšení orientace doporučil uvést k odkazu na obrázky též stranu, na které nacházejí (první odkaz v textu je uveden s odstupem 10 stran od vlastního obrázku).

K odbornému obsahu práce nemám kritických poznámek, většinu připomínek a dotazů týkajících se limitace studií zodpověděl autor již v diskusi k jednotlivým pracím nebo jsem odpověď našel v plném textu publikací v příloze. Přesto bych si dovilil na závěr formulovat několik dotazů:

- V průběhu experimentu byl patrný vývoj a rozdíl (i když statisticky nevýznamný) v hodnotách IL-6 a TNF-alfa mezi kontrolní a experimentálními skupinami. Je možné, že negativní výsledky mohou být ovlivněny relativně krátkou aplikací hemoelimačních metod?
- Jaký je názor autora na možnost ovlivnění produkce zánětlivých mediátorů manipulací s tělesnou teplotou při užití hemoelimačních metod?
- Jak vysvětluje nízké hladiny IL-6 a TNF-alfa v ultrafiltrátu, a zda byly rozdíly mezi hladinami v ultrafiltrátu ve skupině s konvenční a vysokoobjemovou hemofiltrací.

### **Závěr posudku**

Po prostudování disertační práce jsem dospěl k závěru, že předložená práce má velmi vysokou odbornou úroveň, je svým obsahem aktuální a originální. Prezentované studie jsou účelně koncipovány a vědecky cílevědomě zpracovány. Autor v nich plně prokazuje svoji odbornou zralost a působivost ve vědecké práci.

Jednoznačně proto **doporučuji** práci k obhajobě a na jejím základě doporučuji, aby byl MUDr. Romanovi Sýkorovi udělen akademický titul doktor ve zkratce Ph.D.

V Plzni dne 23.11.2008

Doc. MUDr. Ivan Chytra, CSc.

