

Oponentský posudek na habilitační práci

Autor: **MUDr. Alana Paříková , PhD.**

Pracoviště : Klinika nefrologie, Transplantcentrum IKEM, Vídeňská 1958/9, Praha 4, 140 21

Název práce:

Fyziologie peritoneálního transportu a jeho alterace během léčby peritoneální dialýzou.

Habilitační práce o rozsahu 137 stran se skládá ze dvou částí. V první části práce autorka na 20 stranách shrnuje dosavadní poznatky o fyziologii peritonea a funkci peritonea jako dialyzační membrány u pacientů léčených peritoneální dialýzou. V úvodu se zmiňuje o historii peritoneální dialýzy o zavedení metody CAPD (Continual Ambulatory Peritoneal Dialysis) a metody APD (Automated Peritoneal Dialysis) do klinické praxe. V kapitole Peritoneální membrána popisuje anatomii a histologii peritoneální membrány- zdůrazňuje úlohu mezotelií, intersticiální matrix, endotelu kapilár, krevní zásobením a funkci lymfatických cév. Popisuje důležitou roli intersticiální matrix v ovlivnění propustnosti peritoneální membrány pro jednotlivé látky. Extracelulární matrix se pravděpodobně velmi významně podílí na difuzibilitě peritonea, jak uvádí recentní publikace. Zmiňuje roli negativně nabitého hyaluronanu v transportu bílkovin.

Pohyb látek a vody přes peritoneální membránu může být vyjádřen pomocí složitých matematických modelů. Autorka zmiňuje jak modely jedno-dimenzionální např. tříporový, který lze využít v klinické praxi, tak i distribuční model dvourozměrný, který je přesnější, ale pro klinickou praxi velmi složitý. Velmi dobře vysvětluje tříporový model transportu solutů a vody přes membránu. V podkapitole- Funkční charakteristiky peritoneální membrány autorka vysvětluje, jak je ovlivněno odstraňování látek a vody. Vysvětluje, jak je definován efektivní peritoneální povrch, za jakých situací se zvětšuje a vede k větší propustnosti peritonea. Této problematice jsou věnovány i autorčiny publikace uvedené ve druhé části habilitační práce (č.3, č.4) Transport látek závisí na jejich molekulární hmotnosti, tvaru a hustotě. Podrobně je vysvětlena schopnost difuze a konvekce různých látek přes peritoneum oběma směry. Odstranění vody je dáno rozdílem ultrafiltrace transkapilární a zpětné filtrace a lymfatické absorpce. Podrobně je popsána ultrafiltrace ultramalými a malými póry, význam různého osmotického gradientu na odstranění vody. Autorka uvádí i možnosti klinického testování funkce peritonea, funkce ultramalých pórů na základě sievingu sodíku a možnosti stanovení lymfatické resorpce. Na základě uváděných testů je možné diagnostikovat poruchu ultrafiltrace a poškození peritonea. I v této části své práce cituje recentně publikované práce. Originální výsledky autorčiny práce jsou uvedeny v přiložených publikacích (č.5, č.7,č.9).

Samostatnou kapitolu věnuje dialyzačním roztokům. Dialyzační roztoky jsou jednou z hlavních příčin poškození peritonea u pacientů léčených peritoneální dialýzou. Vysoká koncentrace glukózy, nízké pH roztoků a látky, které vznikají rozpadem glukózy při sterilizaci roztoků, vedou k poškození mezotelii, intersticia, endotelu kapilár a ke zvýšené angiogenezi. Autorka sledovala ovlivnění peritonea ve smyslu funkčních a inflamatorních změn v přiložených publikacích (č.6,č.8,č.13). Závažné ireverzibilní postižení ve smyslu fibrotizace a sklerotizace peritonea (sklerozující peritonitida) může vést k úmrtí pacienta. Tato komplikace je jednou z nejzávažnějších komplikací peritoneální dialýzy. Dosud není prokázáno, zda může dojít k sklerotizaci peritonea u všech pacientů léčených dlouhodobě peritoneální dialýzou a není k dispozici ani jednoznačný marker včasné diagnostiky této závažné komplikace. Detekce pacientů ohrožených vznikem sklerozující peritonitidy na základě vyšetření dialyzátu na koncentraci zánětlivých cytokinů nepřineslo jednoznačné výsledky. V poslední přiložené publikaci z roku 2016 (č.14) autorka našla zvýšenou expresi genů, zodpovědných za neoangiogenezi u potkanů se sklerozující peritonitidou. Sledování exprese genů zodpovědných za zvýšení proinflamatorních cytokinů, by mohlo včas odhalit pacienty v riziku sklerotizace peritonea.

Habilitační práce MUDr. Aleny Paříkové velmi aktuální, řeší zásadní otázky týkající se funkce a poškození peritonea v průběhu peritoneální dialýzy. Autorka v první části práce citovala 252 prací, včetně recentně publikovaných.

V druhé části habilitační práce je uvedeno 14 vybraných publikací. V komentáři k publikacím autorka uvádí výsledky své rozsáhlé publikační činnosti. Práce jsou publikovány v impaktovaných časopisech (Peritoneal Dialysis Int – publikace č. 1,3,6,8,9,10,11,14, Kidney Int- publikace č.4,5, Nephrol Dial Int- publikace č. 7, Minerva Urol Nefrol- publikace č.2 Adv.Perit. Dial- publikace č. 12 a PortJ Nephrol Hypert – publikace č.13. MUDr. Alena Paříková je prvním autorem publikace č. 1,4,5,6,7,12,14 a druhým autorem publikace č. 2,3,13 a spoluautorem publikace č.8,9,10,11. Články jsou zaměřeny na výzkum funkce peritonea, diagnostiku ultrafiltračního selhání, vliv dialyzačního roztoků na funkce peritonea.

Autorka si zvolila velmi obtížné téma týkající se fyziologie a změn peritoneální membrány v průběhu léčby peritoneální dialýzou. Originální výsledky její výzkumné práce byly publikovány a jsou součástí habilitační práce.

Práce přináší nové významné vědecké poznatky

Doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit titul docent pro obor vnitřní lékařství.

Otázky pro autora:

1. Kdy měříte D/P sodíku ve 2. hodině PET testu?
2. Je možné měřit lymfatickou resorpci v ČR?
3. Sledovali jste vliv roztoků s lakátem a s neutrálním pH na peritoneální membránu ?

Praha dne 22.2.2017

Oponent: MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc.

Klinika nefrologie VFN a 1.LF UK Praha