

Oponentský posudek habilitační práce

Uchazeč:	MUDr. Alena Paříková, Ph.D.
Pracoviště:	Klinika nefrologie, Transplantcentrum, 1. LF UK v Praze, IKEM Praha
Habilitační práce:	Fyziologie peritoneálního transportu a jeho alterace během léčby peritoneální dialýzou
Oponent:	Doc. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.
Pracoviště:	III.interní klinika - nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN a LF UP Olomouc

Text posudku

Práce MUDr. Aleny Paříkové je zaměřena na problematiku peritoneální dialýzy, jedné z metod náhrady funkce ledvin u pacientů v terminálním stadiu renálního selhání. Zabývá se zejména fyziologií peritoneálního transportu a popisuje možnosti jeho alterace během léčby peritoneální dialýzou. Při dlouhodobé expozici peritonea bio-inkompatibilním dialyzačním roztokům dochází k jeho strukturálním a funkčním změnám při chronické inflamaci a následné fibróze. Jsou hledány možnosti neinvazivní a zejména časně detekce počínajících stádií poškození peritonea. Jde o problematiku vysoce aktuální, neboť tyto změny vedou v důsledku k technickému selhání metody jako takové a jsou spojeny s vyšší morbiditou a mortalitou nemocných. Cílem práce bylo analyzovat různé faktory ovlivňující transport vody a solutů v průběhu léčby peritoneální dialýzou, byly sledovány i některé klinické aspekty komplikací u pacientů na peritoneální dialýze.

Předkládaná habilitační práce je koncipována jakou soubor 14 stěžejních prací, které dokumentují dosavadní vědecko-výzkumnou činnost autorky ve zvoleném tématu habilitační práce. Z nich v 7 případech je předkladatelka první autorkou, 6 z těchto prací je s impakt faktorem. Celkem má habilitační práce 138 stran textu, tabulky, obrázky a grafy jsou součástí publikovaných prací. Po stránce formální nemám k habilitační práci zásadních připomínek. Byl zvolen formát detailního úvodu do sledované problematiky, kterou se autorka ve své vědecké činnosti zabývá, následovaný krátkým shrnutím výsledků formou odkazů na přiložené publikované práce. Ty představují stěžejní část habilitační práce, vyplývá z nich charakteristika sledovaných souborů, zvolená metodika a zhodnocení výsledků.

Vlastní teoretický úvod habilitační práce poukazuje na některé historické aspekty peritoneální dialýzy a zmiňuje současné varianty této léčby v klinické praxi včetně přístrojem prováděných výměn. Věnuje se dále anatomickým a histologickým charakteristikám pobřišnice, jejím sekrečním vlastnostem a účasti v lokálních imunitních procesech. Zabývá se také peritoneem z pohledu jeho jednotlivých komponent (mezoteliálních buněk, intersticia a cévního endotelu) a jejich podílu na peritoneálním transportu. Zvláštní kapitola je pak věnována matematickým transportním modelům odhadu transportních rychlostí solutů a vody přes peritoneální membránu. V následné kapitole se autorka věnuje detailněji funkčním charakteristikám peritoneální membrány, mechanismu transportu látek a

transportu tekutin a možnostem hodnocení funkce peritoneální membrány. Je rovněž podrobně diskutována biokompatibilita dialyzačních roztoků a to z hlediska jejich jednotlivých komponent.

Další kapitola je věnována možným následkům dlouhodobé léčby peritoneální dialýzou z hlediska morfologických změn a alterace funkčních parametrů peritoneálního transportu, které jsou důsledkem zejména kontinuální expozice dialyzačním roztokům a rekurující peritonitidy. V poslední kapitole úvodu hodnotí autorka význam vybraných aktuálně sledovaných biomarkerů produkovaných pobřišnicí v odhadu patofyziologických změn peritonea v průběhu léčby peritoneální dialýzou. Tyto biomarkery by mohly po širším zavedení do běžné praxe sloužit ke včasné detekci peritoneálních změn a odhadnout prognózu dialyzační léčby.

Základní problematika sledovaná v rámci vědecké práce MUDr. Aleny Paříkové, Ph.D. je studium aspektů vodního transportu během léčby peritoneální dialýzou, který je jednou z klíčových podmínek úspěšné peritoneální dialyzační léčby. Transport vody z cirkulace do peritoneální dutiny probíhá přes tři druhy pórů ve stěně cév peritoneální membrány. Voda je transportována hlavně přes dominující malé póry a vodní kanály (ultramalé póry, aquaporiny), kterých je podstatně méně ale jejich cestou probíhá významná část ultrafiltrace (40-50% ultrafiltrace indukované 3.86% roztokem glukózy). Při analýze těchto transportních mechanismů autorka a spolupracovníci zjistili, že během dialyzační výměny dochází v rámci celkového množství odstraněné tekutiny k postupnému procentuálnímu poklesu podílu volného vodního transportu, na kterém se podílejí právě vodní kanály. Transport těmito kanály je ovlivňován krystaloidními osmotickými silami. Oproti tzv. tří-pórové teorii, která předpokládá, že během prvních několika hodin dialyzační výměny je rychlost volného vodního transportu konstantní, autorka a spolupracovníci v jedné z publikací dokumentují, že volný vodní transport přes aquaporiny je iniciován až při dosažení určité úrovně osmotického tlakového gradientu. Na druhou stranu transport vody přes malé póry klesal v průběhu první poloviny výměny a stabilizoval se v její druhé polovině, byť osmotický tlakový gradient postupně klesal. Výsledky naznačují, že transport vody malými póry je ovlivňován i jinými mechanismy než krystaloidním osmotickým gradientem.

Transportem vody při peritoneální dialýze se zabývají i další publikace a to ve vztahu k příčinám selhání peritoneální dialýzy jako metody, kdy významnou roli hraje ultrafiltrační selhání (UFF). Příčiny UFF se liší v závislosti na délce léčby peritoneální dialýzou a patofyziologické mechanismy vedoucí k UFF jsou dva – jednak extenzivní absorpce intraperitoneálně podané glukózy vedoucí k rychlému vymizení osmotického gradientu, jednak snížená osmotická konduktance ke glukóze (schopnost glukózy udržet osmotický gradient). Osmotická konduktance je určena součinem ultrafiltračního koeficientu L_pA a všeobecného reflektivního koeficientu σ . Poškozený volný vodní transport přes aquaporiny je v současné době považován za důsledek snížené osmotické konduktance. Autoři nenalezli rozdíl v reflektivním koeficientu pro glukózu v různých časových periodách po zahájení peritoneální dialýzy mezi pacienty s UFF. Naopak, osmotická konduktance pro glukózu a ultrafiltrační koeficient L_pA byly u pacientů s UFF léčených peritoneální dialýzou déle jak pět let sniženy. Poškozený volný vodní transport byl příčinou UFF u pacientů dlouhodobě dialyzovaných, u krátkodobě dialyzovaných se vyskytla dysfunkce vodních kanálků zřídka. Snižovaná osmotická konduktance pro glukózu, která se dá považovat za funkční projev zvýšené fibrózy intersticia, je nezávislým prediktorem vývoje enkapsulující sklerozující peritonitidy (EPS), pokud je zjištěna již v časných stádiích léčby peritoneální dialýzou. V dalších předkládaných publikacích se autorka a spolupracovníci zabývají vztahem reziduálního objemu po provedené výměně dialyzačního roztoku

k rozvoji peritonitidy, ovlivnění biokompatibility a vlivu reziduálního objemu na ultrafiltraci, jiná práce posuzuje vliv proběhlé peritonitidy a délky dialyzační léčby na ultrafiltrační schopnost peritonea. Hodnotí také diferentní příčiny selhávání ultrafiltrační kapacity v časném a pozdním období léčby peritoneální dialýzou. Jedna z prací se zabývá rovněž odlišným vlivem různých dialyzačních režimů – automatizované peritoneální dialýzy a kontinuální ambulantní peritoneální dialýzy na peritoneální transport v průběhu čtyřletého sledování.

V poslední publikované práci se autorka věnuje intraperitoneální genové expresi v animálním modelu EPS na vzorcích krysího omenta. Peritoneální dialýza indukuje intraperitoneální inflamaci a poté fibrotizaci peritonea. Byla zjištěna zvýšená exprese genů účastných v procesu angiogeneze, fibrogenese a imunitní odpovědi. V EPS skupině byly aktivovány zejména proinflatorní geny, z nichž některé korelovaly s funkčními parametry. V další práci se autorka hodlá zabývat právě hledáním potenciálních genů, jejichž produkty by se mohly stát biomarkery poškození peritonea a identifikovat tak pacienty ve vysokém riziku rozvoje peritoneálních abnormalit, např. ještě i před zahájením léčby peritoneální dialýzou. Takovým nemocným by mohla být nabídnuta alternativní léčebná metoda nebo provedena včasná modifikace léčby peritoneální dialýzou. Longitudinální analýza změn genové exprese v závislosti na změnách sledovaných funkčních parametrů je podkladem aktuálně probíhajícího Výzkumného záměru podpořeného Ministerstvem zdravotnictví.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

1. Jaká preventivní opatření lze doporučit u pacientů dlouhodobě léčených peritoneální dialýzou z hlediska prevence selhání ultrafiltrační schopnosti peritonea? Jaká je u těchto nemocných optimální volba dialyzačních roztoků, režimu dialýzy – APD, CAPD?

Závěr

Habilitační práce MUDr. Aleny Paříkové, Ph.D. je výsledkem dlouhodobé systematické klinické a výzkumné práce na poli peritoneální dialýzy a hodnotím ji jako velmi kvalitní. Význam vědecké práce a její původnost lze nejlépe dokumentovat tím, že nejvýznamnější výsledky byly publikovány v časopisech s velmi dobrým impakt faktorem, kde procházejí náročným recenzním řízením. Je doložen rovněž mezinárodní spoluprací a aktuálně probíhajícím Výzkumným záměrem MZČR. Po stránce formální je habilitační práce dobře připravena a splňuje podmínky na habilitační práci kladené. Doporučuji proto přijmout habilitační práci v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit MUDr. Aleně Paříkové, Ph.D. titul docent pro obor vnitřní nemoci.

V Olomouci dne 6.2. 2017.

doc. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.
vedoucí nefrologického oddělení
III. interní klinika-NRE
FN a LF UP Olomouc
I.P. Pavlova 6, 775 20
karel.krejci@fnol.cz

