

## Posudek doktorské dizertační práce

(vyžádaný oborovou radou doktorského studijního programu Fyziologie a patofyziologie člověka)

### Název práce : *“Vztah mezi pH a diferencí silných iontů (SID) ve vnitřním prostředí u pacientů s chronickým ledvinným onemocněním v predialyzačním stadiu a při chronické dialýze”.*

**Autor:** Dr. Jan Havlín, student doktorského studia Praha.  
**Školitel:** Prof. MUDr. Karel Matoušovic, DrSc.

#### Úvod:

Adekvátní diagnostika a korekce poruch acidobazické rovnováhy je u nemocných v chronické renální insuficienci klinicky velmi významná. V praxi jde o optimalizaci průběhu a zpomalení vývoje chronické renální insuficience a s tím související celkové prognózy nemocných v predialyzačním stadiu i v chronickém dialyzačním programu. Přesto je tato problematika zhusta opomíjena a jen zřídka studována. **První předností posuzované práce je tedy zvolené téma.** Většina recentně publikovaných sdělení se týká jen problematiky kriticky ohrožených nemocných na jednotkách intenzivní péče.

#### Východiska:

Z pohledu výzkumu i klinické praxe stále přetrvávají kontraverze ohledně postavení, smysluplnosti i klinické užitečnosti hodnocení acidobazické rovnováhy dle tradiční metody (Siggard-Andersena) založené na výpočtu „base excess (BE)“ či alternativně na novějším originálním konceptu Stewarta a Fencla, který však byl v nedávné minulosti kritizován jako příliš teoretický mechanistický koncept bez experimentální podpory a bez vztahu ke klinické praxi.

Z podstaty problému je zřejmé, že oba výše zmíněné přístupy mají své klady a zápory. Autor hodnocené práce je podrobně kriticky rozebírá, porovnává a dává do kontextu s dosud publikovanými poznatky z oblasti teoretické i z hlediska klinické praxe.

Je porovnávána užitečnost obou výše zmíněných přístupů - pro detailní popis acidobáze, limity obou metod, využití jejich jednotlivých předností a význam pro klinickou praxi (s konkrétními výstupy).

Cenný je zejména komplexní přístup k parametrům acidobazické rovnováhy a porovnání situace u pacientů v chronické renální insuficienci bez potřeby dialyzačního léčení a stavu u nemocných v chronickém hemodialyzačním programu před dialýzou a po ní.

V úvodu práce je problematika správně definována, dále je rozebrána epidemiologie poruch metabolické acidózy, pufrční mechanismy a úloha ledvin v regulaci acidobazické rovnováhy, dále jsou zdůrazněny nepříznivé klinické dopady acidobazické dysregulace.

V další části jsou podrobně rozebrány teoretické podklady i praktická aplikace obou metod, obě jsou vzájemně porovnány se zdůrazněním jejich limitace.

Dále je jasně formulována hypotéza (3 postuláty) a stanoveny cíle práce (4 body).

Je uvedena podrobná laboratorní i použitá adekvátní statistická metodika a detailní charakteristika všech souborů pacientů včetně kontrolní skupiny zdravých dobrovolníků.

Výsledky práce jsou pečlivě zpracovány a jednotlivé srovnatelné soubory pacientů jsou vzájemně porovnány v jednotlivých klinických situacích.

Ocenit je třeba úspěšné úsilí autora o porovnání stanovení běžně neměřených aniontů silných kyselin (unidentified anions, UA) s lépe dostupným parametrem AG-corr (anion gap korigovaný na hladinu albuminu) a parametr diference silných iontů (strong ion difference, SID) porovnaný se snadno dostupným rozdílem sérové koncentrace iontů Na a Cl, (Diff(NaCl)). V obou případech autor prokázal na základě Bland-Altmanovy analýzy shodu obtížně dostupného parametru s jeho zjednodušenou alternativou použitelnou v praxi. Lze tak v praxi nahradit potřebu velmi složitých výpočtů a analýz - jednoduchými, dostupnými parametry se stejnou klinickou validitou.

Zdůrazněna jsou specifika regulace acidobáze v jednotlivých klinických situacích, kdy korekce poruch acidobáze vyžaduje modifikovaný (odlišný) terapeutický přístup.

U nemocných v chronické renální insuficienci byla hlavní příčinou metabolické acidózy snížená Diff(NaCl), podmíněná zejména hyperchloremií - v menšině případů s přispěním hyponatremie (což odpovídá Stewart-Fenclově konceptu).

Naopak u hemodialyzovaných nemocných byla metabolická acidóza podmíněna zejména retencí běžně neměřených UA, které byly kompletně odstraněny hemodiafiltrací a nahrazeny bikarbonátem z dialyzačního roztoku. Po hemodiafiltraci pak autor zjistil až alarmující výsledky, zejména vysoké procento pacientů v metabolické alkalóze, která může být příčinou jejich oběhové nestability a dalších poruch. Tyto nálezy by (po ověření) měly modifikovat rutinně používanou koncentraci bikarbonátu v dialyzačním roztoku.

Tato výše zmíněná zjištění jsou do značné míry prioritní s potenciálem zlepšení klinické praxe.

Diskuse v posuzované práci bere v úvahu starší i zcela recentní literaturu a adekvátně a kriticky hodnotí dosažené výsledky v kontextu současných znalostí. Je velká škoda, že práce (jak uvádí i autor) nemohla zohlednit

teoretický model Doc. Kofránka a spol. „Komplexní model acidobazické rovnováhy krve“ publikovaný v roce 2009 – zatím nejkompaktnější náhled na problematiku – dle mého soudu.

Na začátku stanovené cíle práce byly naplněny.

Na závěr práce jsou velmi realisticky a kriticky stanoveny i její limity

Přehled použité literatury uvádí 136 pečlivě vybraných a k tématu práce relevantních studií, které jsou správně citovány a přehledně řazeny.

Z formálního pohledu je práce napsána kultivovanou češtinou. Zcela splňuje běžné formální požadavky, jednotlivé kapitoly jsou správně a přehledně řazeny, obsahuje všechny běžně požadované oddíly (včetně vyčerpávajícího seznamu zkratk). Zdůraznit je třeba téměř úplnou absenci překlepů.

Formálně i věcně zjišťuji nešťastný překlep na str. 13 - čtvrtý a poslední řádek odspoda (a v „úvodu“ autoreferátu) kde je nesprávně použit výraz glomerulus na místě správného výrazu nefron.

V grafu č. 2 nejsou patrné v legendě avizované červené body (graf je jen černo-bílý).

Tyto drobné nedostatky však nijak nesnižují velmi dobrou formální kvalitu práce.

Úroveň publikací, které jsou podkladem dizertační je nejlépe vyjádřena vysokým úhrnům IF 9,073 za čtyři citované práce tj. průměr IF2,268 na jednu uvedenou publikaci.

**Závěrem konstatujeme, že předložená doktorská dizertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a opravňuje nás k doporučení udělit MUDr. Janu Havlínovi titul Ph.D.**

V Praze 2.9.2015

MUDr. Jiří Žabka, CSc  
1. Interní klinika 3. LF UK v Praze 10