

## **Oponentský posudek disertační práce MUDr. Jaroslava Pacovského s názvem „Patogeneze lymfokély po transplantaci ledviny“**

Disertační práce MUDr. Jaroslava Pacovského je psána na 96 stranách textu a je přehledně členěna do kapitol, které se zabývají nejprve teoretickými východisky práce, kde autor podrobně popisuje patogenezi lymfokély, která vzniká na podkladě jednak chirurgického přerušení lymfatických cév v okolí pánevních cév a jednak na podkladě vlastních lymfatických systémů transplantované ledviny. Za rizikové faktory vzniku lymfokély po transplantaci ledviny považuje autor obezitu, chirurgickou techniku, polycystózu ledvin, akutní tubulární nekrózu a akutní rejekci transplantované ledviny a v neposlední řadě imunosupresi a medikamentózní léčbu. Autor uvádí, že po prvních třech měsících po transplantaci se vyvíjí 12 – 20 % lymfokél. Symptomatologie lymfokély se nejčastěji projevuje z komprese na okolní orgány především na vývodný systém transplantované ledviny, na močový měchýř a na ureter vlastní ledviny. Jak autor uvádí, jen 20 % lymfokél je manifestních. Autor se zabývá podrobnou diagnostikou lymfokély, kde zdůrazňuje především klinickou symptomatologii, jakou je pokles diurézy transplantované ledviny, mikční poruchy příjemce, tlak, parestezie a otok dolní končetiny na straně transplantované ledviny. K diagnostickým technikám patří rovněž ultrasonografie, počítačová tomografie, magnetická rezonance a v neposlední řadě punkce, zejména u případů diferenciatně diagnosticky nejasných z pohledu urinomu nebo hematomu. V další kapitole se autor zabývá léčbou, kde u symptomatických lymfokél dnes je dominantním přístupem laparoskopická fenestrace s využitím peroperační ultrasonografie k zabránění poranění hilových struktur transplantovaného štěpu. V další kapitole teoretického úvodu se autor zabývá možnostmi prevence lymfokély, kde popisuje různé postupy od postupů chirurgických, šetrná operační technika až po postupy konzervativní.

Ve výzkumné části se autor zabývá významem proteinů v patogenezi lymfokély. Vlastní soubor nemocných po transplantaci ledviny čítá 70 transplantovaných, u kterých v prospektivní studii provedl analýzu vlivu proteinů na vznik lymfokély. Do prospektivní studie byli zařazeni všichni nově transplantovaní nemocní bez známých rizikových faktorů, tj. bez BMI nad 35, bez terapie Sirolimem či retransplantací ve stejné lokalizaci. Ve sledovaném období se lymfokéla vyskytuje u 12 transplantovaných nemocných, což bylo 17,1 %. Autor u této skupiny analyzoval celkovou bílkovinu albumin, poměr albuminu a globulinu a koriguje osmotický tlak. Zjistil, že průměrné hladiny albuminů jsou ve skupině nemocných s lymfokélou nižší po celou dobu sledování, se statisticky významným rozdílem již třetí den po transplantaci. Albumino/globulinový poměr byl rovněž statisticky nižší ve skupině nemocných s lymfokélou a hodnoty onkotického tlaku bílkovin byly nižší ve skupině nemocných s lymfokélou po celou dobu sledování se staticky významným rozdílem ve třetím týdnu po transplantaci. Autor si dále položil otázku, zda existují rozdíly ve spektru bílkovin účastnících se v patogenezi lymfokély mezi nemocnými, u kterých se lymfokéla vytvořila a nemocnými bez lymfokély a zda je možné detekovat tyto rozdíly již před operací a predikovat tak vyšší riziko vzniku potransplantační lymfokély. Do studie bylo zařazeno celkem 95 nemocných se známými rizikovými faktory pro vznik lymfokély. U 13 nemocných pak došlo k rozvoji lymfokély, zbytek skupiny pak tvořil kontrolu. Opět byla sledována celková bílkovina, albumin, elektroforéza bílkovin a byla vypracována rovnice, která kalkuluje riziko vzniku lymfokély. Autor zjistil, že albumin a jeho onkotický tlak se významně podílí na vstřebávání lymfy. Autor histologickým zpracováním stěny lymfokély zjistil, že na tvorbě fibrózního pouzdra lymfokély se upatňují zánětlivé faktory, kde autor prokázal vysoké hladiny prozánětlivých proteinů v krvi těchto nemocných již před vlastní

transplantací. Na základě zjištěných výsledků autor stanovil tzv. LFRI (Lymphocyte Formation Risk Index), který vyhodnotil jako dobrý ukazatel rizika vzniku lymfokély před transplantací, čímž samozřejmě na základě tohoto indexu lze provádět důsledná preventivní opatření jak před transplantací, tak ve vlastním průběhu transplantace a v potransplantačním období.

V další části autor odhaduje původ vzniku lymfokély, zda (ledvina, cévy) na základě enzymové analýzy jejího obsahu vyhodnotil CK (kreatinkinázu) a  $\gamma$  GMT (gama glutamyl transferázu), který je enzymem s vysokou koncentrací v ledvinách a předpokladem jeho sekrece do lymfy z transplantované ledviny. Kdežto kreatinkináza je enzym, který je obsažen ve svalech a dá se tedy předpokládat, že jeho vysoký obsah v lymfě bude pocházet z lymfatických dolních končetin. Autor vytvořil na základě jednoduchého modelu speciálními statistickými postupy nomogram k odhadu podílu ledvinné lymfy v obsahu lymfokély.

V další části disertační práce autor vytvořil experimentální zvířecí (potkan) model pro simulaci vzniku lymfokély. Experiment byl proveden na zahraničním experimentálním pracovišti v nemocnici ve švédské Uppsale, kde pobíval autor na stáži. Nepodařilo se však experimentálně u potkana vyvolat vznik lymfokély pravděpodobně z důvodu vysoké reparační kapacity tohoto zvířete.

#### **Závěry práce jsou následující:**

1. Lymfokéla je chirurgickou komplikací a chirurgická technika se zásadní měrou podílí na vznik lymfokély. Autor zjistil, že proteiny rovněž sehrávají významnou roli v patogenezi procesu vzniku potransplantační lymfokély.
2. Proteinemie u transplantovaných nemocných s lymfokélou je nižší již před transplantací a po transplantaci se tento rozdíl udržuje nebo se dokonce ještě zvyšuje. Koloidní osmotický tlak je jedním z metabolických faktorů, které se uplatňují v patogenezi lymfokély.
3. Autor vytvořil pomocí statického software rizikový index vzniku lymfokély, na jehož základě je schopný předpovědět nebezpečí vzniku lymfokély.
4. Jednoduchou technikou autor vypracoval metodiku charakteristiky zdroje lymfokély – z lymfatických cév dolní končetiny nebo z lymfatických cév vlastního štěpu. Tato část práce je rovněž velmi důležitá pro hodnocení účinnosti různých preventivních a profylaktických opatření.
5. Experiment na zvířeti prokázal, že potkan je nevhodným modelem pro zkoumání vzniku lymfokély, neboť jeho regenerační schopnosti jsou pravděpodobně mnohonásobně vyšší než u lidského organismu.

Práci hodnotím velmi kladně. Přinesla velmi zajímavé poznatky v patogenezi vzniku lymfokély. Je škoda, že v práci je řada překlepů a nesrovnalostí ve formulacích, což ale vůbec nesnižuje vysokou odbornou kvalitu předkládané práce.

**Doporučuji, aby MUDr. Jaroslav Pacovskému byl na základě předložené a obhájené disertační práce s názvem „Patogeneze lymfokély po transplantaci ledviny“ udělen titul Ph.D.**

K autorovi mám dvě otázky:

1. V léčbě lymfokély autor uvádí i její zevní drenáž, která je však spojena se známými komplikacemi. Na obrázku č. 11 je tato léčba autory uvedena.

Moje otázka proto zní: **Jaká byla indikace zevní drenáže v tomto konkrétním případě?**

2. Autor prokázal vztah plasmatických hladin bílkovin ke vzniku lymfokély u příjemce štěpu.

Otázka zní: **Zda autor porovnal statistickými metodami známé rizikové faktory pro rozvoj lymfokély se zvýšenými hladinami proteinů, které se podílely na vznik lymfokély, tj., zda lze vyjádřit, zda vyšší podíl na vzniku lymfokély mají rizikové faktory nebo zkoumané hladiny plasmatických proteinů.**

V Plzni dne 22.5.2009

Prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.  
přednosta chirurgické kliniky