



Doc. MUDr. Martin Janičko, PhD.

II. IK UNLP a LF UPJŠ, Trieda SNP 1, 040 66 Košice

tel.: +421 (055) 640 3515,

e-mail: martin.janicko@upjs.sk, <http://www.lf.upjs.sk>

Spectabilis

prof. MUDr. Andrea Čalkovská, DrSc.

Dekanát JLF UK

Malá Hora 4A,

036 01 Martin

Košice 30.4.2021

VEC: Oponentský posudok habilitačnej práce MUDr. Petra Bánovčína, PhD.

Téma habilitačnej práce s názvom „Regulačné patomechanizmy ezofágovej a extraezofágovej refluxovej choroby“ je vysoko aktuálna vzhľadom k extrémne vysokej a stúpajúcej prevalencii GERD a najmä nepríjemným príznakom, ktoré významne znižujú kvalitu života pacientov. Vzhľadom k charakteru pyrózy častokrát ťažkosti vedú aj k podozreniu na iné extraezofágové ochorenia a tým k početným kolaterálnym vyšetreniam a iatrogenizácii pacienta.

Obsah práce

Habilitačná práca pozostáva z teoretického úvodu, ktorý poskytuje rozsiahly prehľad súčasných poznatkov o patogenéze a diagnostike gastroezofágovej refluxovej choroby, ktorý poskytuje dôležitý podklad k pochopeniu reprintov publikovaných prác autora v nasledujúcej kapitole. Jadro práce pozostáva z 12 vedeckých prác publikovaných v renomovaných časopisoch indexovaných v databázach Scopus a Web of science, ktoré sa venujú viacerým oblastiam základného a klinického výskumu Gastroezofágovej refluxnej choroby. Publikované vedecké práce sú zoradené v logickom slede. Prvé štyri práce sa venujú charakterizácii aktivácie, modulácie citlivosti a prenosu impulzov vyplývajúcich z aktivácie receptorov kyseliny a mechanizmov, ktorými aferentné nervové vlákna zvyšujú svoju citlivosť na kyslé pH. Nasledujúca skupina dvoch vedeckých prác je zameraná na charakterizáciu odpovede dolného pažerákového sfinktera na kyslé prostredie v pažeráku. V tretej skupine sú publikované klinické štúdie sledujúce vzťah extraezofágových príznakov refluxu a prítomnosti kyseliny v pažeráku a hltane.

V prvej práci autori na zvieracom modeli preukazujú skutočnosť že terminálne časti nervových dráh typu C, ktoré sú zodpovedné za prenos bolesti spojenej s kyslým prostredím v pažeráku, sú jednak aktivované prostredníctvom špecifických receptorov kyseliny (acid sensing receptors), na rozdiel od univerzálnych nociceptívnych receptorov pre viscerálnu bolesť, a zároveň môžu byť senzibilizované, tj. zvyšujú svoju citlivosť na kyselinu v kyslom prostredí, čo autori preukázali meraním produkcie mRNA pre uvedené receptory kyslosti. Druhá práca sa zaoberá popisom a zavedením unikátnej metodiky vizualizácie aktivity

nociceptívnych nervových dráh s paralelným hodnotením až niekoľko stoviek nervov v porovnaní s hodnotením aktivity jedného nervového vlákna metódami klasickej neurofyziológie. Práca je veľmi dôležitá pre výskumnú prax v oblasti neurofyziológie tráviaceho traktu na zvieracích modeloch. Tretia štúdia realizovaná na rovnakom zvieracom modeli prostredníctvom RT-PCR jedinej bunky demonštruje diferenciálnu expresiu iónových kanálov citlivých na kyslé prostredie v rôzne špecializovaných aferentných neurónoch. Práca zaradená ako štvrtá v poradí vhodne komentuje a zasádza do kontextu výsledky predchádzajúcich prác na zvieracích modeloch. Výsledky týchto prác objasňujú skutočnosť, že napriek tomu že v úrovni nervových zakončení aferentných nervov pažeráka nedochádza pri GERD až k takému veľkému poklesu pH ako v pažerákovom lumene, tieto vlákna zvyšujú svoju citlivosť na pokles pH redundantnou expresiou receptorov vysoko citlivých na kyselinu. Táto práca je publikovaná v renomovanom česko-slovenskom časopise čím aj „popularizuje“ dosiahnuté výsledky medzi odbornou verejnosťou.

Výsledky na zvieracích modeloch potvrdzuje aj nasledujúca práca, kde autor a kolektív preukazuje že nociceptívna signalizácia je pri pacientoch s GERD významne zmenená v porovnaní so zdravými pacientami. V rámci výskumu autori podali do lúmenu pažeráka infúziu roztoku mentolu, ktorá u 91% zdravých pacientov vyvolala pocit chladu, na rozdiel od pacientov s GERD, kde u všetkých rovnaká infúzia vyvolala pyrózu.

Okrem zmenám v percepcii kyslého pH sa autor vo svojej habilitačnej práci venuje aj samotným príčinám. V elegantnej a kvalitne dokumentovanej klinickej štúdii na 11 zdravých dobrovoľníkov pomocou high resolution manometrie preukázal, že infúzia kyslého roztoku do pažeráka po jedle viedla 75% zvýšeniu frekvencie transientných relaxácií dolného pažerákového zvierača (TLESR), ktoré sú považované za hlavný mechanizmus prieniku refluxátu do pažeráka. Pokračovaním tejto práce je nasledujúca publikácia, ktorá detailnejšie prihliada na miesto účinku a sprievodné okolnosti podania kyslého roztoku. Autori konštatujú že podanie kyseliny do žalúdka nevedie k zvýšeniu frekvencie TLESR a rovnako tento efekt nebol pozorovaný v prípade podania kyslého roztoku bez predchádzajúceho príjmu potravy.

Nasledujúce štyri práce sú venované extraezofágovým manifestáciám GERD, najmä refluxu hltanovému a kašľu asociovanému s refluxom. V prvej z týchto prác autor konštatuje, vcelku prekvapujúco, že senzitivita kašľového reflexu priamo nesúvisí s citlivosťou pažeráka na kyselinu. Vzhľadom na klinický charakter práce a heterogenitu súboru je však nevýhodou malý počet (13) subjektov. Výsledky však korešponujú s nasledujúcou prácou s rovnakou tematikou avšak viac ako dvojnásobným počtom subjektov, kde autori nedokázali súvis medzi prítomnosťou refluxátu gastroezofágovej etiológie a symptómov laryngopharygeálneho refluxu, nezávisle od jeho acidity. Posledné dve práce zamerané na laryngopharyngový reflux majú za cieľ ozrejmiť význam liečby inhibítormi protónovej pumpy u týchto pacientov. Prvou z nich je prospektívna klinická štúdia zameraná na overenie použiteľnosti terapeutického testu inhibítormi protónovej pumpy pri predpokladanom laryngopharyngeovom refluxe. Skúšobné podávanie inhibítorov protónovej pumpy viedlo v 50% prípadov k normalizácii symptómového skóre, napriek tomu že nevedlo k významnej redukcii refluxových epizód. Tieto výsledky naznačujú že samotný fyzický gastroezofágový a následne aj laryngopharyngový reflux nie sú jediným a možno ani hlavným faktorom v patogenéze refluxovej choroby.

Zaujímavým výsledkom vedeckej činnosti autora a spolupracovníkov je konštrukcia unikátnej endoskopickkej kamerovej kapsuly, ktorá umožňuje fyziologické zavedenie kapsuly, retrográdnú observáciu pažeráka a kardia a následnú extrakciu kamery orálne bez potreby klasickej ezofagogastroskopie.

Závěrečná kapitola obsahuje prehľadne sumarizované hlavné výsledky výskumu a ich význam pre klinickú prax či ďalší rozvoj poznatkov v danej oblasti.

Forma práce

Práca má 241 strán, obsahuje prepis 12 publikovaných štúdií doplnených komentárom, diskusiou a závermi. Nad rámec reprintov originálnych prác dopĺňa habilitačnú prácu 33 kvalitne spracovaných grafov, 3 tabuľky a dostatočný počet najmä recentných referencií. Je logicky a prehľadne štruktúrovaná. Všetky skratky sú jasne určené a na začiatku práce zosumarizované.

Publikované práce sú anglickom jazyku a komentáre sú napísané v slovenskom jazyku vedeckým štýlom. Jazyk práce je zrozumiteľný a na vysokej vedeckej úrovni.

Otázky

1) Hypersenzibilizácia nociceptívnych receptorov a nervových vlákien je súčasťou patofyziológie všetkých „funkčných“ gastrointestinálnych ochorení. Sú známe, aspoň v teoretickej rovine, možnosti desenzibilizácie týchto neurónov resp. ich receptorov?

2) Podľa vašich výsledkov chýba priama spojitosť infúzie kyslého roztoku do žalúdka a pažeráka a frekvenciou TLESR. Tento vzťah sa objavuje iba po konzumácii jedla. Sú dostupné údaje (vlastné alebo sprosredkované) o modulácii postprandiálnej hormonálnej odpovede prítomnosťou kyseliny v žalúdku alebo pažeráku?

Záver

Záverom možno konštatovať, že predložená práca spĺňa nároky na habilitačnú prácu. Obzvlášť pozitívne možno vyzdvihnúť prezentáciu viacerých už publikovaných kvalitných vedeckých prác kandidáta v impaktovaných časopisoch. Tieto demonštrujú jeho vysokú akademickú erudíciu a akceptáciu na medzinárodnej scéne. Prácu preto odporúčam prijať ako vhodný podklad na obhajobu v rámci habilitačného konania a po jej úspešnom završení navrhujem MUDr. Petrovi Bánovčinovi, PhD udeliť vedecko-pedagogický titul docent v odbore vnútorné choroby.

S úctou

Doc. MUDr. Martin Janičko, PhD
II. Interná klinika UPJŠ LF, Košice