

Oponentský posudok

habilitačnej práce

Regulačné mechanizmy ezofágovej a extraezofágovej refluxnej choroby

Autor: MUDr. Peter Bánovčín, PhD.

Hoci patrí refluxová choroba pažeráka medzi najčastejšie gastroenterologické ochorenia, nie sú dosiaľ presne známe mechanizmy, akými reflux vyvoláva klinické príznaky.

Práca sumarizuje originálne výsledky základného, translačného a klinického výskumu v oblasti pažerákových a extrapažerákových symptómov. Autor sa zameril na patomechanizmy percepcie pyrózy a aferentnej neurálnej regulácie GERD s aktiváciou príslušných receptorov, potvrdenou v experimentoch na zvieratách. Ďalej práca pojednáva o súvislostiach medzi pažerákovým refluxom a kašľom. Venuje sa novým možnostiam detekcie a hodnotenia laryngofaryngeálneho refluxu ako aj vplyvu kyslého refluxu na laryngeálne poškodenie.

Habilitačná práca je napísaná na 241 stranách s 33 obrázkami a 3 tabuľkami a je rozčlenená na 49-stranový úvod, ktorý pokračuje 93-stranovým prehľadom vybraných publikácií so vzťahom k hlavnej téme s ich komentárom, ktorý je napísaný na 52 stranách. Tento komentár tvorí zásadnú a najcennejšiu časť práce, doplnenú bohatým citačným zoznamom použitej literatúry zahŕňajúcim 368 autorov.

U úvode autor podrobne uvádza recentné poznatky o etiopatogenéze a patofyziológii GERD (vznik, faktory odstraňujúce refluxát, úloha sliznice, faktory ovplyvňujúce senzitivitu na refluxát). V ďalších kapitolách sa venuje diagnostike (vrátane multikanálovej impedancie s pH metriou a manometrie s vysokým rozlíšením) ako aj liečbe. Napokon hovorí o extrapažerákových syndrómoch, ich klinike, diagnostike a liečbe.

Komentár k vybraným prácam autora akcentuje predovšetkým lokalizáciu a pôsobenie aferentných C-vláčien a v jeho závere rozoberá niektoré extrapažerákové patomechanizmy (kašeľ).

Približne rovnaké etiologické a patofyziologické otázky, aké autor riešil vo svojej aktuálnej práci, trápili gastroenterológov už pred 15 rokmi:

Pomerne ucelená teória vzniku GERD sa vtedy opierala o patologický reflux, vyznačujúci sa väčším počtom refluxných epizód dosahujúcich výšku viac ako 15 cm nad dolným pažerákovým zvieračom (DPZ), vyššou rýchlosťou refluxovej vlny a predĺžením trvania poklesu pH v dolnom pažeráku. K epizodám refluxu vedú časté tranzitórne relaxácie DPZ so vznikom refluxnej ezofagitídy, ktorá spôsobuje sekundárne zníženie tlaku DPZ a peristaltickú hypotóniu pažeráka. Ezofagitída skracaje pažerák kontrakciami longitudinálnej svaloviny a potenciovaná fibrózou môže viesť k vytvoreniu hiátovej hernie. Fixovaná hiátová hernia nielenže poškodzuje sfinkterovú funkciu krurálnej bránice a očisťovaciu schopnosť pažeráka, ale zvyšuje aj frekvenciu a trvanie patologického refluxu s opakovanými exacerbáciami ezofagitídy. Takto vytvorený bludný kruh zhoršuje stupeň GERD s prípadným vznikom komplikácií.

Niekedy v tomto čase sa začali používať simultánne diagnostické sondy merajúce intraluminálnu impedanciu a pH elektródy odlišujúce kyslý obsah od zásaditého. Vysoko sofistikované metódy otriasli teóriou vzniku GERD, keďže sa ukázalo, že až 2/3 pacientov malo zmiešaný reflux a nemali častejšie

prechodné relaxácie DPZ (TLESR). Znížený tonus DPZ sa podieľal iba na malom počte refluxných epizód, rovnako ako peristaltická dysfunkcia, o ktorej sa dokonca nevedelo, či je príčinou alebo následkom GERD. Spomalená antroduodenálna motilita síce mohla zhoršovať reflux, ale väčšina pacientov s GERD mala zrýchlenú alebo normálnu evakuáciu žalúdka. Význam hiátovej hernie v patogenéze GERD znižovala skutočnosť, že len asi 40 % pacientov s hiátovou herniou malo GERD. Aj kedysi zásadne významné nočné prielomy antirefluxovej bariéry boli považované skôr za gastrický než pažerákový fenomén. S napätím sa očakávalo, že najbližšia budúcnosť vnesie viac svetla do preexponovanej multifaktoriálnej etiológie GERD.

V slovenských podmienkach sa dnes takýmto pokrokom ukázala práca dr. Bánovčína a jeho spolupracovníkov. Mechanistické predstavy sa začali meniť pod vplyvom nových poznatkov z neuropatofyziológie pažeráka. Je zaujímavé sledovať, kam sa naše znalosti posunuli za uplynulých 15 rokov a koľko otázok zostalo stále nezodpovedaných. Teória priameho poškodenia sliznice kyselinou bola nahradená konkluzívnym princípom „top-down“ a „bottom-up“ opierajúcim sa o pôsobenie cytokínovej búrky v dilatovaných medzibunkových priestoroch. Afrentné nervové vlákna sú stimulované kyselinou alebo mikroprostredím vzniknutým pri zápalovom procese.

Originálnym príspevkom autora k tejto problematike je inovatívna metodika zobrazovania nervových zakončení prostredníctvom transfekcie aferentných neurónov vírusovým AV vektorom kódujúcim zelený fluorescenčný proteín. Táto metodika umožnila po prvýkrát vizualizovať nervové zakončenia aferentných C-vlákien sprostredkujúcich pyrózu a pažerákovú bolesť s určením ich lokalizácie. Rozpoznanie združenej súčasnej inervácie pažerákovej sliznice a myenterického plexu prispelo k ďalšiemu pochopeniu ich funkcie spolu s analýzou expresie receptorov pre kyselinu v pažerákových DRG-C vláknoch a vo vágovom systéme. Ďalší autorov výskum sa sústredil na štúdium aferentnej inervácie pomocou agonistu TRPM receptora mentolu s hodnotením jeho vplyvu na motilitu pažeráka.

Výsledky základného výskumu dosiahnuté na špecializovaných zahraničných pracoviskách viedli k vybudovaniu prvého slovenského neurogastroenterologického pracoviska. Jedným z výstupov tohto centra je zistenie, že kľúčový patomechanizmus gastroezofágového refluxu, ktorým sú TLESR, je zosilnený prítomnosťou kyseliny v pažeráku. Toto zosilnenie vedie k spätnej väzbe, ktorá sa uplatňuje v udržiavaní refluxu. Skúmanie príčin extrapažerákovej symptomatológie GERD bolo orientované na objasnenie patofyziológie a diagnostiky laryngofaryngeálneho refluxu a kašľového reflexu s možnosťami jeho regulácie. Na terapiu porúch pažerákovej motility sa zamerala endoskopická liečba epifrenického divertiklu pažeráka, v ktorej patrí svetové prvenstvo práve martinskému pracovisku. Ďalším unikátnym praktickým prínosom je vytvorenie miniatúrnej kamery s možnosťou retrográdneho zobrazenia ezofagogastrickej junkcie. V závere autor uvádza sumár celkovo 18 originálnych výsledkov a prínosov, vyplývajúcich z uskutočnených vedeckých štúdií.

Záverom konštatujem, že predložená práca spĺňa všetky kritéria kladené na originálnu habilitačnú prácu (viď aj kontrolu originality), keďže autorov výskum prispieva k vysvetleniu niektorých doposiaľ nejasných regulačných a patologických mechanizmov pažerákových a extrapažerákových prejavov GERD. Z tohto dôvodu odporúčam jej prijatie a ďalšie pokračovanie habilitačného konania a inauguračného procesu vedúceho k udeleniu vedecko-pedagogického titulu *docent v odbore vnútorného lekárstva*.

Otázky:

1. Aký význam v patofyziológii GERD autor pripisuje tzv. „hiátovej patológii“?
2. Prečo pacienti s alkalickým refluxom po gastrektómii reagujú na PPI?
3. Vedie k vzniku Barrettovho pažeráka zvýšený obsah žlčových solí v refluxáte?
4. Ako hodnotíte prínos nových opatrení obsiahnutých v tohoročnom odporúčaní CCv4.0, týkajúcich sa vysokorozlišovacej manometrie (rozdelenie na ochorenia vedúce k výtokovej obštrukcii ezofagogastrickej junkcie a na ochorenia postihujúce peristaltiku pažeráka, modifikácia protokolu vyšetrenia v supinačnej a pronačnej polohe, nová definícia inefektívnej motility pažeráka)?
5. V kapitole o extrapažerákových symptómoch je uvedené, že príčinou kašľa u pacientov s laryngofaryngeálnym refluxom nie je zvýšená senzitivita kašľového reflexu a okrem kyslého refluxu pôsobia ďalšie mechanizmy – ktoré? (DDW 2019)
6. Aké sú základné etiopatogenetické otázky problematiky GERD, ktorých riešenie sa predpokladá v najbližšej budúcnosti? Ktoré nové vyšetrovacie metódy pri tomto riešení pomôžu?
7. Aký máte názor na vytvorenie siete ambulancií vybavených 24-hodinovou pH metriou, manometriou a prípadne aj pH metriou s impedanciou na Slovensku? Koľko takýchto pracovísk odporúčate?

Posudok vypracoval:

Prof. MUDr. Marian Bátovský, CSc. dňa 7.5.2021