

Oponentský posudek disertační práce

Název práce:	Predikce poškození střeva u novorozenců s gastroschízou
Autorka:	MUDr. Barbora Frýbová
Pracoviště autora:	Klinika dětské chirurgie 2. LF UK, FN Motol, Praha
Doktorský studijní program:	experimentální chirurgie
Oponent:	doc. MUDr. Tomáš Pešl, PhD
Pracoviště oponenta:	Klinika dětské chirurgie a traumatologie 3. LF UK, Thomayerova nemocnice, Praha Krč

Text posudku

1. Obecná charakteristika disertační práce

Disertační práce je předkládána jako komentovaný soubor 4 odborných publikací v recenzovaných časopisech indexovaných v databázi PubMed, tři z nich mají definovaný „Impact Factor“ v součtu 4,67. Vlastní text zaujímá 61 stránek, doplněných 77 stránkami příloh, jejichž součástí je 6 časopiseckých prací a 7 posterů autorky, týkající se dané tematiky, závěrečná zpráva grantového projektu GA UK č. 159 115, který danou problematiku řešil a dále pak „Dotazník pro rodiče dětí po operaci gastrischízy“ a „Informovaný souhlas rodičů se zařazením do studie“. Text práce je standardně členěn do kapitol a vhodně doplněn 22 obrázky, 9 tabulkami a 10 grafy. V úvodu autorka seznamuje s obecnou teorií týkající se gastroschízy a poukazuje na středobod zájmu současné péče, tedy na prevenci možných komplikací a snížení kolem porodního a pooperačního stresu novorozence. Představuje „Intestinal fatty acid binding protein“ (i-FABP), známý jako marker nekrózy enterocytů u nekrotizující enterokolitidy, který by mohl být vhodným biomarkerem hodnocení stupně poškození střeva i u pacientů s gastroschízou. Výhodou tohoto biomarkeru je snadná dostupnost v moči. Hypotéza a cíle disertační práce jsou jasně formulované. Práce se opírá o klinický soubor 97 pacientů s gastroschízou léčených na pracovišti autorky v letech 2004-2018. Ve výsledcích pak autorka kromě předem stanovených hypotéz uvádí i dvě souběžné studie, uvedené v cílech práce, tedy aplikaci preformovaného silikonového sila u pacientů, u kterých nebyla možná primární uzavěr dutiny břišní a zhodnocení kvality života pacientů po operaci gastroschízy dotazníkovou studií. V diskusi jsou porovnávány výsledky s jinými prameny a převážně jsou ve shodě. Závěry vyvozené z výsledků jsou formulovány jasně a výstižně. Souhrn pak obsahově odpovídá textu, klíčová slova jsou výstižná. Součástí práce jsou i vysvětlené zkratky použité v textu.

2. Soubor pacientů a metodika zpracování

Celkový počet pacientů, splňujících kritéria výběru a zařazených do studie je 97, tedy reprezentativní. Celá práce je rozdělena do čtyř parciálních studií: Retrospektivně-prospektivní studie UZ markerů; Technika silikonového sila; Prospektivní studie i-FABP; Dotazníková studie o kvalitě života. Ve třech jednotlivých parciálních studiích je počet pacientů reprezentativní (97, 53, resp. 56), ale u studie techniky silikonového sila, čítající pouze 4 pacienty, výběr reprezentativní není, a tedy nelze výsledky zobecnit. To ale autorka sama přiznává. Metodika zpracovávání dat i hodnocení výsledků a statistické zpracování je uvedeno přehledně.

3. Charakteristika literárních pramenů

V literatuře je uvedeno 45 pramenů k základnímu textu. Z toho 43 zahraničních periodik, jedna zahraniční a jedna tuzemská monografie. 15 citací je mladších 5 let. Souhrn literárních pramenů je rozsáhlý a reprezentativní, svědčí o autorčině důkladné teoretické přípravě.

4. Hodnocení práce

Celá práce je rozdělena do čtyř ne zcela sourodých studií a to trochu zhoršuje orientaci v nich a snižuje celkovou „údernost“ textu, který je jinak velmi kvalitně zpracovaný. Všechny čtyři publikace, které tvoří osu disertační práce vyšly v recenzovaných časopisech, tři z nich jsou zahraniční a mají i definovaný IF. Již to svědčí o jejich kvalitě, neboť každá z nich úspěšně prošla svou odbornou recenzí.

a) Retrospektivně-prospektivní studie ultrazvukových markerů se opírá o jasně stanovené hranice nálezů při prenatálních UZ vyšetřeních, které byly studií statisticky potvrzeny a jasně určují riziko komplexní gastroschízy a tedy i komplikovanějšího léčebného procesu. Výsledkem je kooperace prenatálního diagnostika a chirurga v načasování termínu porodu a další chirurgické péče.

b) Technika silikonového sila by mohl být jistě velmi významným posunem v chirurgické léčbě gastroschízy v případě, že není možný primární uzávěr dutiny břišní. Počet pacientů ve studii je ale zatím příliš malý a neumožňuje závěry zobecňovat.

c) prospektivní studie i-FABP sleduje možnost predikce poškození enterocytů při gastroschíze a tedy i prognózu dalšího pooperačního průběhu. I-FABP je specifický pro GIT a stanovuje se ve vzorku moči. První vzorek se odebírá až po proběhlé operaci a studie končí 48 hod po operaci. Údaj, že hladina i-FABP po jednotlivých typech uzávěru stěny dutiny břišní se statisticky významně neliší, neodpovídá grafu č. 1, kdy se počáteční hodnoty i-FABP po operaci zdají být zásadně rozdílné a sjednocují se až po 18-24 hodinách. *K tomuto tématu bude směřovat jedna z mých otázek na kandidátku.* Obecně nebyl prokázán predikční potenciál i-FABP v pooperačním průběhu co se týká časné realimentace, či délky hospitalizace. Velmi zajímavé je zjištění neklesající hladina i-FABP u pacientů, kteří museli být revidováni pro ileus ze srůstů. Celkem byli tři. Další rozvedení této problematiky ale v práci chybí, jistě vzhledem k malému počtu pacientů. V grafu 6 navíc není jasný časový údaj o

odběrech moči a projevu ileózního stavu, resp. odstranění sila. Zda tedy proběhly ony odběry pouze v intervalu do 48 hod. Silo se jistě odstraňovalo později, ale v jakém časovém horizontu se projevil ileózní stav? V závěrech této studie je uváděn fakt, že dynamika hladiny i-FABP dokáže předpovědět reoperaci pro ileus u pacientů s komplexní gastroschízou. To je ale vzhledem k chybějící studii jen hypotéza.

d) Dotazníková studie o kvalitě života dětí s gastroschízou jen ukazuje velmi dobrou kvalitu péče na autorčině pracovišti.

5. Závěr

Předkládaná práce je velmi kvalitní a je podložena celou řadou vlastních prezentací tuzemských i zahraničních, včetně tří publikací v časopisech s definovaným Impakt faktorem v celkovém součtu 4,67. Tyto práce úspěšně prošly přísnou mezinárodní recenzí, což samo o sobě o jejich úrovni a úrovni studie hovoří. Problematika klinických a laboratorních markerů, které by mohli predikovat závažnost stavu a průběh jeho léčení je velmi současné téma a tato práce je v této oblasti jistě přínosem, byť u všech sledovaných markerů se nepodařilo jejich předpokládaný význam zcela potvrdit. Studie ale odhalila i další hypotézy, které by bylo vhodné dalšími studii ověřovat.

Předložená práce tedy splňuje všechny nároky na disertační práci a prokazuje předpoklady autorky k samostatné vědecké práci. Mohu tedy plně doporučit, aby byl kandidátce udělen titul Ph.D.

6. Otázky oponenta

a) Nebylo by prognostiky významné znát hodnotu i-FABP již před operací a tak určit míru poškození enterocytů ještě před větší manipulací se střevem a není interval pouhých 48 hodin příliš krátký vzhledem k možným pooperačním komplikacím i po tomto časovém horizontu (ileus, compartment syndrom, atd)?

b) Jaký byl časový vztah mezi zjištěnými hodnotami i-FABP a projevem ileu ze srůstů?

c) Plánujete další studie ohledně hodnocení hladiny i-FABP v závislosti na rozvoj časných pooperačních komplikací typu ileu ať už u gastroschízy, či jiných vrozených vývojových vad trávicího traktu?