

Oponentský posudok
na doktorandskú dizertačnú prácu

Autor: MUDr. **Kristýna Zárubová**

Pracovisko: Pediatrická klinika FN Motol a 2.lekárksa fakulta Univerzity Karlovej

Názov práce: ***Biochemické prediktory selhání terapie u dětských pacientů s IBD***

Doktorský študijný program: Biochémia a patobiochémia

Oponent: MUDr. Miroslava Petrášová, PhD., Klinika detí a dorastu UPJŠ LF a DFN v Košiciach

Dizertačná práca MUDr. Kristýny Zárubovej sa venuje aktuálnej, diskutovanej a vedecky „atraktívnej“ téme - nešpecifické zápalové ochorenia čreva (IBD) - konkrétne biochemickým prediktorom zlyhania terapie v populácii pediatrických pacientov. Vzhľadom na často závažnejší a komplikovanejší priebeh tohto chronického ochorenia u detí v porovnaní s populáciou dospelých pacientov, je včasné rozpoznanie relapsu ochorenia dôležitou súčasťou manažmentu, a tým aj celkovej prognózy pacienta. Otázka optimalizácie terapie a správnej indikácie a načasovania eskalácie terapie, prípadne chirurgickej intervencie, je u pediatrického pacienta komplikovaná invazívnosťou endoskopických vyšetrení gastrointestinálneho traktu (v drvinej väčšine s nutnosťou hlbokoj analgosedácie alebo anestézie počas výkonov), čo klinikov vedie k pátraniu po neinvasívnych, ale dostatočne presných, špecifických a senzitivných markeroch, ideálne využiteľných ako v diagnostike, tak aj v monitoringu liečby IBD. Tému dizertačnej práce preto hodnotím ako vysoko aktuálnu a užitočnú aj pre klinickú prax.

Cieľom práce v dvoch hlavných projektoch bola identifikácia možných biochemických prediktorov relapsu ochorenia v anastomóze u detských pacientov s Crohnovou chorobou (CD), ktorí podstúpili ileocekálnu resekciu (ICR). Konkrétne: zhodnotenie miery relapsu po ICR, zhodnotenie C-reaktívneho proteínu (CRP), albumínu (ALB), fekálneho kalprotektínu (F-CPT) ako prediktorov relapsu ochorenia, zhodnotenie predoperačnej terapie ako možného prediktora relapsu ochorenia po ICR a zhodnotenie využiteľnosti imunohistochemického stanovenia kalprotektínu v resekáte po ICR ako prediktora relapsu ochorenia.

Práca pozostáva zo 116 strán textu členeného do 9 kapitol a Zoznamu literatúry. Písaný text je doplnený 17 obrázkami, resp. grafmi a 16 tabuľkami. V teoretickej časti - východisku k zadefinovaniu cieľov projektov - autorka sumarizuje literárny prehľad súčasných poznatkov o diagnostike a klasifikácii IBD, liečebných modalít IBD so samostatným vyčlenením chirurgickej liečby, ako aj jednotlivých, aktuálne najčastejšie používaných diagnostických a monitorujúcich biomarkerov pri IBD. V ďalšej časti opisuje ciele práce, jednotlivé projekty a ich výsledky so záverečnou diskusiou ohľadom možností využitia jednotlivých sledovaných biomarkerov predikcii relapsu ochorenia po ICR v praxi. Cituje celkom 245 publikácií.

Konkrétne ciele si autorka stanovila nasledovne:

- Zhodnotenie miery relapsu ochorenia po ICR
- Zhodnotenie CRP ako prediktora relapsu ochorenia
- Zhodnotenie ALB ako prediktora relapsu ochorenia
- Zhodnotenie F-CPT ako prediktora relapsu ochorenia
- Zhodnotenie predoperačnej terapie ako možného prediktora relapsu ochorenia po ICR
- Zhodnotenie využiteľnosti imunohistochemického stanovenia CPT v resekáte po ICR ako prediktora relapsu ochorenia

Komentár k výsledkom dizertačnej práce

V praktickej časti práce autorka analyzuje v projekte č.1 súbor celkom 21 a v projekte č.2 48 detských pacientov s diagnózou CD po ICR. V projekte č.1 boli hodnotení pediatrickí pacienti, resp. endoskopická rekurencia ochorenia 6 mesiacov po ICR liečených monoterapiou azatioprimom, v projekte č.2 bol zhodnotený tkanivový kalprotektín (T-CPT) ako prediktor rekurencie ochorenia po ICR u detských pacientov.

Za najzaujímavejšie závery práce pokladám:

- Miera endoskopického relapsu po ICR je v pediatrickej populácii pacientov s CD podobne frekventná ako v populácii dospelých, napriek faktu, že nižší vek pri diagnóze IBD má vyššie riziko rozvoja komplikácií a závažnejšieho priebehu.
- Negatívna asociácia medzi vyšším počtom CPT-pozitívnych buniek v okrajoch resekátu a počtom pacientov s ER, teda Rutgeerts skóre ≥ 2 .
- Nález štatisticky signifikantne nižších koncentrácií sérového albumínu u pacientov v čase operácie (ICR), u ktorých došlo k ER v 6 mesiacoch od ICR, napriek hodnotám vo fyziologickom intervale pre bežnú populáciu.

Formálna stránka práce

Po formálnej stránke má práca výbornú úroveň.

Otázky

Je podľa Vás reálnou predstava stanovenia „rizikových koncentrácií sérového albumínu“ v čase ICR (aj vrámci fyziologického intervalu) u detských pacientov s CD, ktoré by odporúčili túto skupinu detí napr. na frekventnejšie klinické a laboratórne kontroly?

Aké je využitie markeru aktivity IBD „pomer CRP/albumín“ na Vašom pracovisku?

Záverečné hodnotenie

Dizertačná práca MUDr. Kristíny Zárubovej dokazuje odborné kvality autorky, prináša viaceré originálne výsledky a východiská pre ďalšie rozvíjanie riešenia problematiky. Autorka touto prácou ale aj početnými publikáciami dokladuje systematickú vedeckú a klinickú prácu, zároveň dokumentuje, že je schopná samostatnej vedeckej práce a dokáže narábať s vedeckými faktami, ktoré triezvo interpretuje.

Pri celkovom hodnotení dizertačnej práce konštatujem, že práca má charakter originálnej vedeckej práce a spĺňa všetky kritéria ustanovené pre kombinovanú formu doktorského štúdia podľa zákona o vysokých školách č. 111/1998 Zz. (§ 47), a Študijného a skúškového poriadku

UK a Opatrením dekana č.15/2019 a hodnotím ju v zmysle citovaných predpisov výsledkom **p r o s p e l a** a odporúčam ju k obhajobe.

Súčasne **o d p o r ú ě a m**, aby po úspešnej obhajobe bol **MUDr. Kristýne Zárubovej** udelený akademický titul philosophiae doctor (PhD) v študijnom programe biochémia a patobiochémia.

Košice, 25.08. 2022

MUDr. Miroslava Petrášová, PhD.