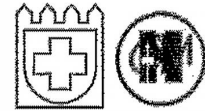




Prof. MUDr. Angelika Bátorová, PhD.
Klinika hematológie a transfúziológie LFUK, Univerzitná nemocnica,
Bratislava,
pracovisko: NsP C&M, Antolská 11, 85107 Bratislava



Oponentský posudok na habilitačnú prácu

Ing. Ingrid Škorňovej, PhD.

pracovníčku Kliniky hematológie a transfúziológie JLF UK, UNM v Martine
s názvom:

Multiméry von Willebrandovho faktora v diagnostike von Willebrandovej choroby

V habilitačnej práci Ing. Škorňová, PhD. predkladá výsledky svojej dlhoročnej práce v oblasti laboratórnej diagnostiky porúch hemostázy, konkrétne vrodeného krvácavého ochorenia Morbus von Willebrand. Ing. Škorňová je skúsenou a uznávanou odborníčkou v hematologickej laboratórnej diagnostike, ktorá významnou mierou prispela k rozvoju a zlepšeniu diagnostiky zriedkavých vrodených krvácavých ochorení v Centre hemostázy a trombózy KHaT JLF UK UNM zavádzaním nových, pokrokových laboratórnych metód, ktoré sú v súčasnosti kľúčovými nielen pre stanovenie diagnózy, ale aj liečbu a celoživotný manažment pacientov.

1. Všeobecná charakteristika práce

Habilitačná práca je napísaná na 136 stranách a je štandardne členená do úvodnej a teoretickej časti a vlastná vedecká práca je prezentovaná na 37 stranách. Pozorované výsledky autorka rozobrala v kapitole „Diskusia“ na 10 stranách. V „Závere“ na 5 stranách uvádza význam implementácie vyšetrenia multimérov von Willebrandovho faktora (vWF) do klinickej praxe. Autorka sa vo svojom výskume a pri spracovaní výsledkov opierala o literárne zdroje od 203 autorov, pričom preukázala výborný prehľad literatúry s prevahou posledných rokov.

V úvode a teoretickej časti autorka na vysokej úrovni prináša teoretické informácie o von Willebrandovej chorobe (VWCH), pričom charakterizovala štruktúru génu a molekuly VWF, jeho metabolizmus a význam pre primárnu a aj sekundárnu hemostázu. Za roky praxe v diagnostike vrodených krvácavých ochorení si autorka veľmi dobre osvojila aj klinické charakteristiky vWCH a princípy diagnostiky a monitorovania liečby. Ako špecialistka v oblasti laboratórnej medicíny prezentovala základné a špeciálne vyšetrenia, kľúčové pre diagnostiku vWCH, ktorá vzhľadom na náročnosť laboratórnych testov spadá do kompetencie špecializovaných hemostazeologických laboratórií. V poslednom desaťročí sa na dvoch pracoviskách SR zaviedlo vyšetrenie multimérov VWF (MM VWF) a jedným z nich je práve pracovisko autorky, ktorá sama prispela k zavedeniu a praktickému vykonávaniu týchto vyšetrení. Kľúčovou súčasťou teoretickej časti práce je charakteristika klasických a novej metódy na vyšetrenia multimérov VWF systémom Hydrasis 2 scan.

2. Aktuálnosť zvolenej témy

Autorka zvolila veľmi aktuálnu tému. Hoci VWCH patrí medzi najčastejšie vrodené poruchy zrážania krvi s dobre známymi kvantitatívnymi a kvalitatívnymi podtypmi, jej diagnostika je neraz veľmi náročná. To je dané veľkosťou a zložitou štruktúrou molekuly vWF a jeho multifunkčnosťou v hemostatickom procese, odlišnosťami dedičnosti podtypov vWCH a variabilitou závažnosti klinických prejavov krvácania. Autorka sa vo svojej výskumnej práci zamerala na problematiku

zlepšenia diagnostiky VWCH pomocou vyšetrenia MM VWF poloautomatickou metódou Hydrasys 2 scan.

3. Ciele práce

Autorka stanovila 4 základné, jasne sformulované ciele vedeckého výskumu:

- 1) Zaviesť do praxe a využiť poloautomatický systém Hydrasys 2 scan na analýzu MM VWF
- 2) Porovnať výsledky získané systémom Hydrasys 2 scan s výsledkami doposiaľ používanej manuálnej metódy vyšetrenia MM VWF.
- 3) Využiť výsledky vyšetrenia Hydrasys 2 scan na zlepšenie klasifikácie vWCH vykonanej na základe dostupných štandardných vyšetrení.
- 4) Stanoviť špecificitu a senzitivitu nového systému vyšetrenia MM VWF a vyhodnotiť prínos a význam vyšetrenia pre zlepšenie diagnostiky VWCH.

4. Metódy spracovania

Autorka stručne definovala súbor 58 pacientov s VWCH u ktorých sa vykonalo vyšetrenie MM VWF a charakterizovala metódy ich stanovenie systémom Hydrasys 2 scan a imunoelektroforézou.

5. Výsledky práce a ich význam pre prax

V tejto časti autorka prezentovala výsledky vyšetrenia MM vWF v 78 vzorkách krvi. Vyhodnotila koreláciu nálezov MM vWF s výsledkami štandardných testov VWCH a u časti geneticky vyšetrených pacientov spomenula koreláciu s výsledkom genetického vyšetrenia. V 3 prípadoch bol predtým diagnostikovaný typ 1 a v 3 prípadoch typ 2 VWCH preklasifikovaný, u 10 pacientov však nebolo možné presne určiť typ VWCH, túto skupinu označila autorka ako „VWCH bližšie neklasifikovaná“. Štatistické hodnotenie ukázalo, že len znížená hladina veľkých MM VWF má významný význam pre odlišenie typu 1 od ostatných typov vWCH. Porovnanie klasickej metódy a poloautomatického stanovenia MM VWF potvrdilo senzitivitu novej metódy 72% a špecificitu 89% , so zhodou medzi oboma metódami 83,6%.

6. Pripomienky

Autorka splnila postavené ciele a zhodnotila prínos a význam vyšetrenia MM VWF novou metódou pre zlepšenie diagnostiky VWCH. Predložená habilitačná práca je napísaná na vysokej odbornej a veľmi dobrej jazykovej úrovni. Autorka má bohatú publikačnú a prednáškovú aktivitu a výsledky svojho výskumu už publikovala aj v zahraničnom časopise (Diagnostics 2021;11, 2153. DOI: [10.3390/diagnostics11112153](https://doi.org/10.3390/diagnostics11112153)), napriek tomu mám k práci niekoľko formálnych pripomienok:

1. V praktickej časti chýba samostatná kapitola „Materiál a metódy“ . „Charakteristiky súboru“ sú uvedené pod hlavným nadpisom „Ciele habilitačnej práce“, pričom v „Charakteristikách“ chýbajú klinické informácie o pacientoch , ktoré sú spolu so vstupným zastúpením typov VWCH spomenuté až v diskusii na str. 97. Pod nadpisom 4.2 „Analýza multimérov VWF poloautomatickým prístrojom Hydrasys 2 scan“ je uvedené aj vyšetrenie MM elektroforézou, čo nezodpovedá nadpisu. Pragraf 4.2 by mal nahrádzať „Metódy“, ale chýbajú tu informácie o ostatných vyšetreniach, ktoré sú uvedené úvode časti „Výsledky“ na str. 68, profil laboratórnych vyšetrení je zopakovaný v diskusii na str. 97.
2. Jedným z cieľov práce bolo vyhodnotenie senzitivity a špecificity testu Hydrasys 2 scan, hodnotenie však nie je uvedené vo výsledkoch, ale až v „Diskusii“ na strane 96 pod bodom 4.
3. V práci sa autorka odvoláva na zastúpenie typov VWCH v zahraničnej literatúre, neuvádza však situáciu na Slovensku, kde Národný register vrodenej koagulopatie aktuálne eviduje 803 jedincov s VWCH (Typ 1:547/68%, 2A:152/19%, 2B:18/2%; 2M: 8/1%, 2N:23/2% a typ 3:

55/7%). Pacienti autorkou sledovaného súboru sú evidovaní aj v Národnom registri, ktorého výsledky sú pravidelne prezentované a každoročne hlásené aj do Svetového registra.

4. Časť „Záver“ - „Implikácie pre prax“ je pomerne rozsiahla, obsahuje aj „diskusné časti s citáciami“, najvýznamnejšie závery pre prax zanikajú v texte.

Uvedené formálne pripomienky v žiadnom prípade neznižujú kvalitu výskumu a predloženej habilitačnej práce a význam implementácie výsledkov výskumu do praxe.

5. Otázky:

1. V sledovanom súbore bolo 58 pacientov, ale autorka hodnotí vyšetrenie 75 vzoriek. Ako vysvetlí túto diskrepanciu, išlo o duplicitné alebo opakované vyšetrenie u viacerých pacientov?
2. Pri ktorých subtypoch VWCH pozorovala autorka koreláciu štandardných výsledkov VWF s krvnou skupinou 0? Pozorovala koreláciu medzi krvnou skupinou a výsledkami MM VWF?
3. Boli novodiagnostikované prípady VWCH hlásené do Národného registra vrodených koagulopatií?
4. Vzhľadom na často pozorované diskrepancie medzi výsledkami štandardných laboratórných vyšetrení, klinickým fenotypom, prípadne aj výsledkami vyšetrenia MM VWF by autorka odporučila spoliehať sa len na vyšetrenie MM VWF pred urgentnou operáciou?
5. Aká je dostupnosť vyšetrenia MM VWF v reálnej praxi, vyššia ako pri štandardných testoch?
6. Ako vidí autorka ďalšie možnosti pre definitívne určenie typu poruchy v kategórii pacientov „bližšie neklasifikovaná VWCH“ ?

Záver:

Predložená habilitačná práce sa venuje vysoko aktuálnej problematike – zlepšeniu náročnej diagnostiky najčastejšieho krvácavého ochorenia v populácii - von Willebrandovej choroby, ktoré umožnili súčasné pokroky molekulovej analýzy a vyšetrenia multimérov VWF. Autorka preukázala vysokú úroveň odborných vedomostí a praktických skúseností v oblasti laboratórnej hematologickej diagnostiky a medicíny.

Ing. Škorňová, PhD. je podľa doloženej dokumentácie k habilitácii vysoko výkonnou špecialistkou v odbore, s veľmi aktívnou činnosťou na úrovni pregraduálnej výučby na JLF UK UNM ako aj postgraduálnej výučby lekárov a laboratórných pracovníkov v špecializačnej príprave na SZU. Vysoko hodnotím jej publikačnú aktivitu (83 publikácií) vrátane spoluautorstva 1 monografie a prvého autorstva v 2 VŠ učebniciach zaoberajúcich sa laboratórnou diagnostikou v hematológii a prvého autorstva v 15 pôvodných vedeckých prácach. Odrazom publikačnej činnosti je aj vysoký počet 426 citácií s prevahou citácií v zahraničných publikáciách, registrovaných v citačných indexoch.

Ing. Ingrid Škorňová celou svojou doterajšou činnosťou ako aj habilitačnou prácou dokazuje, že je nielen vyzretou vedeckou osobnosťou, ale tiež, že má pedagogický talent priblížiť a vysvetliť získané vedecké poznatky vo vzťahu k patogenéze sledovanej choroby a jej diagnostike s možným uplatnením poznatkov pri liečbe a manažmente pacientov s von Willebrandovou chorobou.

Odporúčam preto, aby habilitačná práca Ing. Ingrid Škorňovej, PhD. bola prijatá k obhajobe a aby po úspešnom završení habilitačného konania jej bol pridelený titul

docent

v odbore Laboratórne vyšetrovacie metódy v zdravotníctve.

v Bratislave, 14.7.2024

prof. MUDr. Angelika Bátorová, CSc.