



**KLINIKA DETÍ a DORASTU LF UPJŠ a DFN**

Klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN, SNP 1, 040 11 Košice  
tel.: +421 (055) 235 4182, VoIP 3283, IČO: 00397768  
<http://upjs.sk/lekarska-fakulta/klinika/deti-a-dorast/>  
e-mail: milan.kuchta@lf.upjs.sk

OPONENTSKÝ POSUDOK

habilitačnej práce

**Aktuálny pohľad na etiopatogenézu Crohnovej choroby v detskom veku,**

predloženej MUDr. Zuzanou Havlíčkovou, PhD.,

odbornou asistentkou Kliniky detí a dorastu JLF UK a UNM v Martine,

v štúdijskom odbore: **7.1.10 Pediatria**

Predložená habilitačná práca pozostáva z vlastného textu na 100 stranách a zo súboru 7 pôvodných vedeckých prác, týkajúcich sa problematiky chronických črevných zápalových ochorení (IBD) v detskom veku. Tieto ochorenia vykazujú v posledných 10-20 rokoch výrazný vzostup v incidencii i v čase nástupu, ktorý sa posúva stále do nižších vekových skupín, ale v neposlednom rade prebiehajú IBD komplikovane, s nepriaznivými vplyvmi na rast a vývoj jedinca, s obmedzením kvality ich života, chronického až invalidizujúceho priebehu, ale aj s možnosťou fatálneho konca už v mladom veku. Nie nepodstatnou súčasťou tejto problematiky je i finančne náročná terapia.

Vzhľadom k polygénemu charakteru IBD sa intenzívne skúmajú genetické vplyvy iniciácie ochorenia, vplyvy na jej progresiu, vrátane oxidačného stresu, či vplyv mikrobiómu a tu je jedným z významných cieľov aktuálneho zamerania klinického výskumu snaha

o identifikáciu dostatočne senzitívneho a špecifického markera, ktorý by identifikoval rizikového jedinca s nepriaznivým priebehom ochorenia. Umožnila by sa tým optimalizácia terapeutického postupu - jeho personalizácia s pozitívnymi efektmi.

Z uvedeného je zrejmé, že **téma predloženej habilitačnej práce je aktuálna a jej zameranie je v súlade so súčasnými trendmi výskumu na báze vedeckých dôkazov.**

V štruktúre habilitačného spisu sa v priložených publikáciách (aj v prehľade publikačnej činnosti autorky uvedené v databáze materskej univerzity), odzrkadľuje i odborný vývoj autorky, ktorý som mal možnosť sledovať od jej PhD. štúdia (aj ako oponent). Jej práce so zameraním na vlastnú klinickú činnosť v oblasti aplikovaného výskumu so zverejňovaním výsledkov v recenzovaných publikáciách doma i v zahraničí, ale aj práce prehľadové až po kapitoly v monografiách, poukazujú na vyše 10 ročné pôsobenie autorky v oblasti metód orientovaných na pediatriu, gastroenterológiu a súvisiace odbory. Autorka dokumentuje výstupmi svojej vedeckej a odbornej činnosti schopnosť spracovať zvolený odborný problém s medziodborovým prístupom a závermi a na základe vlastného výskumu priniesla nové poznatky a konštatujem, že **autorka správne zvolila výskumné metódy a metódy spracovania údajov.**

Habilitačný spis je napísaný a zviazaný na 164 stranách formátu A4. Práca je členená do 8 hlavných kapitol, a v kapitole 8, sú uvedené *in extenso* vlastné separátne práce (7), s komentárom (spolu 63s.). V spise sú zaradené aj predpísané formálne súčasti spisu (Zoznam obrázkov a tabuliek, Zoznam skratiek, Abstrakt, Obsah) a Predhovor.

Po formálnej stránke je habilitačná práca spracovaná prehľadne a účelne. Reprinty vybraných prác, ktoré sú jej súčasťou, poskytujú komplementárne informácie relevantné jej nosným myšlienkam. Text je napísaný prehľadne a gramaticky správne. Taktiež celková úprava predloženého rukopisu je na dobrej úrovni.

V Predhovore autorka stručne charakterizuje dôvody pre ktoré sa rozhodla pre danú tému a charakterizuje skúmané oblasti (IBD, Crohnova choroba, genetické pozadie, faktory progresie IBD). V kapitole 1 (Charakteristika Crohnovej choroby) sa venuje jej klinickej manifestácii a komplikáciám s fókusom na detský vek a tieto informácie podkladá vlastnou publikáciou - Hodnotenie kostnej a minerálnej denzity u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou (Príloha 1).

V druhej kapitole (Etiologické faktory Crohnovej choroby) sa venuje aktuálnym poznatkom z populačných štúdií, štúdií dvojčiat, familiárnym štúdiám i celogenómovým

asociačným štúdiám, monofgénovým ochoreniam s IBD-like symptomatológiou. Tieto poznatky sú doplnené i vlastnými publikáciami - Gastrointestinálne a hepatobiliárne prejavy primárnych imunodeficiencií (Príloha 2), Clinical, Funcional and Genetic Analysis of Twenty-Four Patients with Chronic Granulomatosis Disease - Identiofication of Eight Novel Mutations in CYBB and NCF2 Genes (Príloha 3), a Porucha signalizácie dráhy IL-10 a nešpecifické črevné zápalové ochorenie s veľmi včasným nástupom (Príloha 4). Vyzdvihuje možnosti a význam genetického vyšetrenia, najmä u detí, kde IBD začína v predškolskom veku - Target Gene Panel Sequencing for Early-onset Inflammatory Bowel Disease and Chornic Diarrhea (Príloha 5). V ďalšej teoretickej časti podkapitoly 2.2. Environmentálne faktory, sa autorka špecificky venuje faktorom ako fajčenie, psychický stres, lieky, diéta (vrátane exkluzívnej enterálnej výživy), životnému štýlu, očkovaniu, apendektómiám a fyzickej aktivite.

Patogenéza Crohnovej choroby je uvedená v kapitole 3, kde podstatnú časť zaberajú informácie o mikrobióme a jeho interakciám s imunitným systémom hostiteľa. V nasledujúcej 4. kapitole sa špecificky venuje polymorfizmu NOD2/CARD15 génu u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou. V úvode podáva informácie o význame NOD2/CARD15 géne za fyziologických a patologických podmienok (4.1.), aby v podkapitole 4.2. uviedla ciele vlastnej klinickej štúdie. Ciele boli definované ako: zistiť frekvenciu výskytu L1007fs polymorfizmu NOD2/CARD15 génu u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou dispenzarizovaných v gastroenterologickej ambulancii KDD JLF a UNM v Martine, zistiť genotypovo-fenotypové asociácie u nositeľov L1007fs polymorfizmu NOD2/CARD15 génu u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou a zistiť familiárny výskyt Crohnovej choroby u príbuzných nositeľov L1007fs polymorfizmu NOD2/CARD15 génu. Nasledujú časti s charakteristikou skúmaného súboru, použitých metodík a štatistického spracovania a v časti 4.4. sú uvedené Výsledky vlastnej štúdie a diskusia (4.5.). K tejto problematike je priložená aj ďalšia príloha - NOD2/CARD15 Gene Polymorphism in Pediatric Patients with Crohn Disease in Slovakia: Genotype-Phenotype Correlations (Príloha 6).

V nasledujúcej kapitole (5.) sa autorka venuje významu oxidačného stresu v etiopatogenéze IBD, konkrétne zmenám reaktívnych foriem kyslíka a dusíka a tiež antioxidantným mechanizmom u pacientov s IBD. Súčasťou kapitoly je odkaz na vlastnú prácu Beta-palmitate - a natural component of human milk in supplemental milk formulas (Príloha 7), kde sa venuje aj antioxidantným vlastnostiam materského mlieka a náhradných mliečnych formúl.

V podkapitole 5.2.2. sú uvedené ciele ďalšej klinickej štúdie z vlastného súboru pediatrických pacientov s IBD. Išlo o stanovenie koncentrácie 8-epi-prostaglandínu F<sub>2α</sub> (8-izoprostánu) v moči, vyhodnotenie korelácie medzi hladinami 8-izoprostánu a vybranými charakteristikami ochorenia a podávanou liečbou a vyhodnotenie korelácie medzi antropometrickými parametrami a hladinou 8-izoprostánu. V závere tejto kapitoly (5.2.6.) autorka kriticky vyhodnocuje namerané údaje i zistené korelácie.

V poslednej kapitole 6 (Záver a perspektívy) sú obsiahnuté súhrnné komentáre v ktorých sú zahrnuté odpovede na stanovené čiastkové ciele i vybrané komunikované aktuálne okruhy problémov v etiopatogenéze, diagnostike, priebehu a odpovedi na liečbu pri IBD v detskom veku. Konštatujem, že **habilitačná práca splnila stanovené ciele.**

**Výsledky získané v predkladanej práci majú najmä rozširujúci význam, ale sú v niektorých smeroch aj prioritné minimálne v rámci Slovenska. Práca prináša aj niektoré nové poznatky a je prínosom pre rozvoj v odbore.**

#### **Pripomienky:**

- V texte sa len veľmi ojedinelo vyskytujú formálne nedostatky napr. preklepy (napr. v komentári Tabuľky 10), či nesprávne používanie termínov (hladina - koncentrácia - aktivita),
- V kapitole 4.3. Metodika (vhodnejší nadpis by bol: Materiál a metódy), sú aj podkapitoly obsahujúce informácie o skúmanom materiáli (4.3.1. Súbor pacientov). Obdobne je to uvedené aj v podkapitole v 5.2.3.

#### **Otázky:**

1, Aké je v súčasnosti klinické využitie stanovenia 8-izoprostánu v moči v pediatrickej gastroenterológii?

2, Aký názor má autorka na podávanie probiotických prípravkov v terapeutickej schéme IBD u detí?

#### **Záver:**

Habilitačná práca demonštruje kontinuálnu vedeckú aktivitu v oblasti aplikovaného výskumu v špecifickej oblasti pediatrickej gastroenterológie. Dosiahnuté pracovné výsledky MUDr. Z. Havlíčekovej, PhD. sú mi známe aj z jej iných prác v odborných časopisoch a ich prezentácií na niektorých konferenciách a sympóziách. Navyše som bol aj oponentom jej dizertačnej práce a preto svoje stanovisko k habilitačnej práci MUDr. Z. Havlíčekovej, PhD. sumarizujem nasledovne:

- **Predložená práca spĺňa kritériá kladené na habilitačnú prácu.** Odporúčam ju ako podklad pre habilitačné konanie a súčasne odporúčam, aby po úspešnej obhajobe pred Vedeckou radou Jesseniovej lekárskej fakulty UK v Martine bol **MUDr. Zuzane Havlíčekovej, PhD.** v zmysle Vyhlášky MŠ SR č. 6/2005 Z.z. o postupe získavania vedecko-pedagogických titulov alebo umelecko-pedagogických titulov docent a profesor **udelený titul docentky v odbore pediatria.**

Košice 02.15.2018

Doc. MUDr. Milan Kuchta, CSc. mim. prof.