



UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE JESSENOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE



Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM

Kollárova 2, 036 59 Martin, SR

Doc. MUDr. Zuzana Havlíčková, PhD.

tel. +42143/4203 254, 839

mail: zhavlicekova@gmail.com

OPONENTSKÝ POSUDOK

doktorandskej dizertačnej práce „**Rizikové faktory vzniku a průběhu léčby zánětlivých střevních onemocnění u dětí,**“ MUDr. Terezy Lerchové, doktorandky kombinovanej formy doktorského študijného programu Preventívna medicína a epidemiológia 2. LF UK.

Výskyt nešpecifických črevných zápalových ochorení vykazuje v pediatrickej populácii neustále narastajúci trend. Napriek tomu, že sa podarilo objasniť niektoré genetické a environmentálne faktory podieľajúce sa na rozvoji ochorení, presná príčina zatiaľ zostáva nejasná. V súčasnosti sa preto pozornosť zameriava na identifikáciu nových, zatiaľ neznámych, predispozičných faktorov vzniku samotného ochorenia, ako aj komplikovaného priebehu umožňujúcich cielený personalizovaný manažment pacientov s nešpecifickými črevnými zápalovými ochoreniami. Z tohto pohľadu je zvolená téma dizertačnej práce nanajvyš aktuálna a sleduje súčasné trendy v experimentálnej aj klinickej gastroenterológii.

Rozbor dizertačnej práce

Dizertačná práca MUDr. Terezy Lerchové pozostáva z 50 strán vlastnej práce, doplnenej o 9 publikácií k téme dizertačnej práce, z toho u 2 je prvým autorom. Text je členený štandardne, do 6 kapitol, pričom jednotlivé kapitoly ako aj podkapitoly na seba logicky nadväzujú a umožňujú dobrú orientáciu v texte. Úvod je venovaný charakteristike nešpecifických črevných zápalových ochorení, epidemiológii, patogenéze, diagnostike a liečbe, so zameraním na liečbu tiopurínmi a biologickej liečbe. Ciele práce sú jasne stanovené. Primárnym cieľom je identifikácia prediktívnych faktorov priebehu nešpecifických črevných zápalových ochorení u pediatrických pacientov a ich následné využitie v konkrétnych

situáciách. Prediktory boli identifikované vo vzťahu ku konkrétnej klinickej situácii – diagnóza, aktivita ochorenia, komplikovaný priebeh, voľba liečebnej stratégie, odhad efektu liečby alebo jej bezpečnosti. Časť práce, ktorá bola výsledkom medzinárodnej spolupráce, sa zameriava na hodnotenie vakcinačného a imunizačného statusu pediatrických pacientov s nešpecifickými črevnými zápalovými ochoreniami. Časť práce bola realizovaná retrospektívne, časť ako prospektívna observačná štúdia, pričom dve zo štúdií boli súčasťou medzinárodných multicentrických projektov. Najvýznamnejším výstupom práce je vytvorenie predikčného modelu individuálneho odhadu času do relapsu ochorenia u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou na liečbe tiopurínmi. Ďalšími dôležitými výstupmi je vytvorenie modelov, predikujúcich hladinu metabolitov azatioprinu, ktorá odráža optimalizáciu dávkovania liekov, ako aj adhérenciu pacientov k ich užívaniu. Bola stanovená optimálna *cut-off* hladina metabolitov azatioprinu, ktorá predikuje k dosiahnutiu ideálnych hladín infliximabu. Výsledky štúdie poukázali na to, že infliximab je rizikovejší k rozvoju kožných komplikácií u detí s nešpecifickými črevnými zápalovými ochoreniami v porovnaní s adalimumabom. Miera tkanivovej expresie CD30+ buniek je významným prediktívnym faktorom diferenciácie medzi jednotlivými nešpecifickými črevnými zápalovými ochoreniami. Autorka tiež sledovala možnosti klinického využitia stanovenia hladín tkanivového a fekálneho kalprotektínu vo včasných fázach indukcie remisie exkluzívnou enterálnou výživou, kde sa ale význam nepotvrdil. Podobne bolo poukázané na limitované možnosti využitia stanovenia hladiny fekálneho kalprotektínu testami na domáce použitie. V diskusii autorka relevantne a kriticky hodnotí dosiahnuté výsledky a porovnáva ich s literárnymi poznatkami. Použitých bolo celkovo 162 literárnych zdrojov sledujúcich najaktuálnejšie výsledky a trendy v tejto oblasti, vrátane publikácií z domovského pracoviska. Formát citovania bol zvolený správne.

K obsahovej a odbornej stránke práce nemám pripomienky. Autorka prezentuje pomerne veľký počet dosiahnutých výsledkov v prehľadnej forme, doplnené odkazmi na vlastné publikácie, čo umožňuje sledovať logické smerovanie práce a dosiahnuté závery. Podobne formálne je práca napísaná na vysokej úrovni, prehľadne a bez zásadných formálnych nedostatkov či nepresností.

Otázky

1. Sledovali ste asociáciu medzi hladinami aktívnych metabolitov azatioprinu a fekálneho kalprotektínu v rámci predikcie efektivity liečby?

2. Aké sú mechanizmy vzniku dermatologických komplikácií biologickej liečby u pediatrických pacientov s nešpecifickými črevnými zápalovými ochoreniami? Sú známe príčiny rozdielov vo výskyte komplikácií medzi jednotlivými preparátmi?

Súhrnné stanovisko k dizertačnej práci

Výsledky dizertačnej práce prinášajú viaceré nové poznatky, ktoré môžu prispieť k zlepšeniu manažmentu pediatrických pacientov s nešpecifickými črevnými zápalovými ochoreniami. Možnosť predikcie klinického priebehu ochorenia umožňuje včasne reagovať a tým optimalizovať starostlivosť o pacienta, predchádzať komplikovanému priebehu ochorenia alebo komplikáciám spojeným s liečbou. Znalosť prediktívnych faktorov tak prispieva k lepšej kontrole ochorenia a tým kvalite života pacienta. Samotná práca ako aj bohatá publikačná činnosť, ktorá ju dopĺňa, potvrdzujú schopnosti autorky samostatnej vedeckej práce a jej prezentácie.

Záver

Predloženú dizertačnú prácu hodnotím **vysoko kladne**. Práca spĺňa svojím rozsahom a obsahom nároky kladené na dizertačnú prácu. MUDr. Tereza Lerchová **splnila podmienky doktorandského štúdia** a po úspešnej obhajobe navrhujem, aby jej bola **udelená vedecká hodnosť doktora filozofie (Ph.D.)** v študijnom programe Preventívna medicína a epidemiológia.

V Martine, 1.9.2021

Doc. MUDr. Zuzana Havlíčková, PhD.