

Oponentský posudek habilitační práce

Název práce:

Rizikové faktory vzniku a průběhu zánětlivých střevních onemocnění u dětí.

Autor:

MUDr. Ondřej Hradský PhD.

Obor: Pediatrie

Pracoviště: Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze.

Oponent: MUDr. Eva Karásková, Dětská klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice v Olomouci.

Formální stránka: Předložená habilitační práce má celkem 90 stran a přílohy. Formálně je koncipovaná do osmi kapitol. Následuje přehled publikací ve fulltextové podobě. Po formální stránce je text velmi pečlivě zpracován, jasně je formulováno téma habilitační práce a obsah je koncipován s logickou sousledností. Obrazová dokumentace je zpracována přehledně. Literární odkazy jsou uvedeny jak v textu, tak na konci habilitační práce v přehledném seznamu a představují vynikající selekci současné dostupné literatury týkající se problematiky nespecifických střevních zánětů (IBD) na základě medicíny založené na důkazu.

Obsahová stránka: Na počátku práce je uvedena definice IBD se specifiky onemocnění v dětském věku a podmínky stanovení správné diagnózy. V kapitole 3 se autor podrobně věnuje výskytu IBD u pacientů do 20 let věku v jednotlivých zemích vč. České republiky a jsou uvedeny hypotézy rozdílné incidence IBD podle geografické lokality. Následuje kritická analýza jednotlivých hypotéz. Tato tematika je doplněna o přehledné mapy incidence IBD v jednotlivých zemích světa. Čtvrtá kapitola je věnována etiopatogenezi IBD. Nejpodstatnější část kapitoly zahrnují genetické asociační studie, kterými se autor dlouhodobě zabýval. Publikace na toto téma měly výhodu velkého souboru pacientů (až 369 dětí a dospělých). V tomto českém souboru byla potvrzena asociace tří variant v genu NOD2 s IBD. Dále autoři zjistili ochrannou roli genu pro interleukin-23 receptor proti vzniku IBD v horní části trávicího traktu.

Zajímavá byla práce zabývající se asociací rizika vzniku Crohnovy choroby (CD) a variant genu ovlivňujících metabolismus bilirubinu (UGT1A1). Mutace těchto genů by mohly

mít s CD vztah, nicméně statisticky významně nižší hladina bilirubinu (endogenní antioxidant) pacientů s CD oproti zdravým kontrolám zřejmě podle autorů souvisí se zvýšeným oxidativním stresem vyvolaným zánětem, než genetickou predispozicí.

Dále je v práci věnována pozornost monogenním defektům způsobujícím onemocnění s podobným průběhem jako IBD (tzv. „IBD like“: defekty signalizace interleukinu 10, Wiscott-Aldrichův syndrom, chronická granulomatózní nemoc atd.), kde je zásadní časné odhalení genového defektu, protože na rozdíl od „klasické“ formy IBD se liší léčebný postup (např. alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk). Zejména u dětí se vznikem IBD v raném věku (very early onset IBD) je riziko této etiopatogeneze nevyšší.

Z faktorů zevního prostředí je v pediatrii věnována největší pozornost výživě. MUDr. Hradský PhD. je jedním z klíčových autorů českých doporučení pro diagnostiku a léčbu IBD, které stojí mimo jiné za celorepublikovým rozšířením exkluzivní enterální výživy (EEN) jako léku první volby k indukci remise CD u dětí. Tato léčebná modalita má podle současných poznatků přednost před léčbou kortikoidy. Autor a kol. publikovali v roce 2016 práci porovnávající dobu do relapsu onemocnění při léčbě EEN vs. kortikoidy. Zjistili, že doba do prvního relapsu se u těchto postupů neliší.

Další publikované práce se zabývají seroprevalencí některých virů (EBV, CMV, polyomavirů) u dětí s IBD, endoskopické rekurence CD po ileocekální resekcii při léčbě azathioprinem a nutnosti suplementace vitamínu D dětem s IBD.

Habilitační práce MUDr. Ondřeje Hradského PhD předkládá výsledky dlouholeté odborné, vědecké a publikační aktivity autora. Přináší nové poznatky týkající se genetických rizikových faktorů vzniku IBD, epidemiologických dat, efektů různých typů léčby IBD u dětí atd. Autor je dlouhodobě aktivně zapojen do výzkumu, byl řešitelem nebo spoluřešitelem několika vědeckých grantů IGA-MZČR. Výsledky své práce publikoval jako autor nebo spoluautor celkem 24 publikací v impaktovaných časopisech a dalších 5 článků v českých recenzovaných časopisech.

Mimo článků uvedených v habilitační práci je Ondřej Hradský hlavním autorem doporučení pro diagnostiku a léčbu refluxního onemocnění u dětí pro ČR a spoluautorem dalších dvou doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu IBD.

Jednoznačnou předností autora je schopnost racionálního a kritického myšlení, s jasnou preferencí medicínských postupů založených na důkazu. Spolu s kolektivem spolupracovníků dětské gastroenterologie FN v Motole přispěl k výborné celorepublikové spolupráci lékařů při péči o dětské gastroenterologické pacienty.

K předložené práci nemám žádné připomínky.


Otázky pro autora:

1. Vzhledem k podrobné analýze výskytu IBD v různých zemích světa uvedené v habilitační práci mám otázku, zda nezvažujete provedení studie s cílem stanovit aktuální incidenci a prevalenci IBD u dětí v České republice. I vzhledem k tomu, že nárůst incidence IBD po roce 2010 zatím není upřesněn. Výsledky by mohly pomoci v následných epidemiologických studiích IBD.
2. K problematice seroprevalence EBV u IBD pacientů a dokladech o efektivitě metotrexátu v léčbě, mám otázku, zda indikujete u EBV seronegativních chlapců s IBD primárně léčbu metotrexátem místo azathioprinu?
3. Jakým směrem se domníváte, že se bude ubírat léčba Crohnovy choroby u dětí (EEV vs. CDED (Crohn's disease exclusion diet), kombinace EEV + biologická léčba? Jaký je Váš názor na dlouhodobou doplňkovou EV po kůře EEV?
4. Jak si vysvětlujete asociaci mezi hladinami sérového albuminu a hladinami infliximabu u dětí léčených infliximabem pro CD?

Závěr

Předložená práce splňuje svým obsahem a rozsahem kritéria habilitační práce. Doporučuji ji přijmout v předložené formě k obhajobě a doporučuji, aby byl MUDr. Ondřej Hradskému PhD. udělen akademický titul docent v oboru pediatrie.

V Olomouci dne 20.6.2017


MUDr. Eva Karásková
Dětská klinika, LF a FN Olomouc
I.P.Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: eva.karaskova@fnol.cz