

Oponentský posudok habilitačnej práce MUDr. Zuzany Paraličovej, PhD na tému: „**Aktuálne trendy v problematike vírusových hepatítid,**“

Habilitačná práca **MUDr. Zuzany Paraličovej, PhD** je napísaná na 90 stranách vrátane literatúry a 11 príloh, ktoré pozostávajú z vlastných prác autorky. Literatúra je v počte 153 citácií, väčšinou z posledných 5 rokov, od zahraničných, aj domácich autorov. K práci je pripojený aj abstrakt v slovenskom a anglickom jazyku, ako aj zoznam skratiek.

Práca je členená na 2 časti: Teoretická časť práce: „**Aktuálne trendy v problematike vírusových hepatítid**“ a časť s vlastnými prácami autorky - obsahujúca **pôvodné práce**.

V **úvode** práce autorka uvádza problematiku vírusových hepatítid, ktoré spôsobujú ročne 1,46 milióna úmrtí, čo v súčasnosti predstavuje 7.-8. najčastejšiu príčinu smrti. 96 % z týchto úmrtí na vírusové hepatítidy je spôsobených parenterálne prenosnými vírusovými hepatítidami B a C. Tieto typy sú často príčinou chronických hepatítid a následnej možnosti vzniku cirhózy pečene a hepatocelulárneho karcinómu. Orofekálnou cestou prenosné hepatítidy A a E sú významné svojím možným výskytom vo veľkých epidémiách. Autorka poukazuje na pokroky nielen v prevencii, ale aj diagnostike a najmä terapii vírusových hepatítid v súčasnosti.

Vlastná práca je členená na niekoľko kapitol.

V kapitole 1. **Vírusové hepatítidy** autorka uvádza históriu vírusových hepatítid, a vyzdvihuje vedecké objavy v tejto oblasti, od ktorých sa odvíjajú úspechy farmakoterapie v súčasnosti. Osobitne sa venuje jednotlivým typom hepatítid – etiológii, prenosu a epidemiológii, patogenéze, klinickému priebehu, diagnostike a liečbe, ako aj prevencii. V prípade hepatítidy B upozorňuje na fulminantnú formu, ale aj chronickú formu hepatítidy B a jej fázy – fázu imunitolerance HBV, imunoreaktívnu fázu HBeAg pozitívnu, fázu inaktívneho nosičstva, fázu HBeAg negatívnej chronickej hepatítidy B, a HBsAg negatívnu fázu. V časti o diagnostike uvádza markery diagnostiky akútnej a chronickej hepatítidy B. V časti o terapii sa autorka zmieňuje o súčasných štandardných terapeutických postupoch ako aj indikáciách na liečbu, prediktívnych faktoroch úspešnosti liečby, monitorovaní liečby, odpovedi na liečbu a prevencii ochorenia. Uvádza tiež prehľad o výskyte hepatítidy B na Slovensku a jej klesajúcom trende. Autorka sa problematike hepatítidy B venuje z rôznych uhľov pohľadu vo viacerých vlastných prácach uvedených v prílohe č. 7 (Proteíny akútnej fázy pri vírusových hepatítidach a ich prínos v diferenciálnej diagnostike pečenej chorôb), v prílohe č. 8 (Vírusové hepatítidy v gravidite), v prílohe č. 9 (Regionálne a etnické aspekty vírusovej hepatítidy B u gravidných žien na Slovensku) a v prílohe č. 10 (Skríning darcov krvi na hepatítidu B), ako aj v prílohe č. 11 (How to increase the effectiveness of the hepatitis diagnostics by means of appropriate machine learning methods).

V časti o vírusovej hepatítide C autorka opisuje etiológiu, prenos a epidemiológiu ochorenia, patogenézu, klinický priebeh a diagnózu. Zvlášť podrobne sa venuje otázkam liečby chronickej hepatítidy C - závažného ochorenia,

kde uvádza prehľad pôvodných, aj súčasných terapeutických možností a definuje indikácie a podmienky liečby v súčasnosti. Vzhľadom na výrazný pokrok v možnostiach liečby hepatitídy C v posledných rokoch uvádza jednotlivé molekuly a indikácie liečby pri jednotlivých genotypoch ochorenia. Autorka tiež definuje aj liečbu akútnej hepatitídy C, spomína prevenciu infekcie hepatitídy C a výskyt hepatitídy C na Slovensku. Hepatitíde C sa podrobne venuje vo viacerých prácach, predovšetkým v prílohe č. 1 (Epidemiologický prehľad hepatitídy C na Klinike infektológie a cestovnej medicíny v Košiciach), v prílohe č. 5 (Impact of TTV and SENV infection in chronic hepatitis B or C on liver histology and therapy outcome), v prílohe č. 6 (Skúsenosti s liečbou chronickej hepatitídy C a prognostické faktory jej úspešnosti v klinickej praxi), v prílohe č. 8 (Vírusové hepatitídy v gravidite), a v prílohe č. 11 (How to increase the effectiveness of the hepatitis diagnostics by means of appropriate machine learning methods).

V časti o vírusovej hepatitíde D autorka popisuje etiológiu, prenos a epidemiológiou ochorenia, patogenézu a klinický priebeh, ako aj diagnostiku, liečbu a prevenciu ochorenia.

V časti o hepatitíde E - uvádza poznatky o uvedenom ochorení s enterálnym prenosom, ktoré je známe od roku 1980 s objavením vírusu hepatitídy E od r. 1983. Autorka podrobne popisuje etiológiu ochorenia, so známym endemickým výskytom v tropických krajinách Ázie a Afriky a zriedkavým sporadickým výskytom v centrálnej Amerike a Afrike, Európe, Ázii, Severnej i Južnej Amerike. Zdôrazňuje možné cesty nákazy, odlišnosti v geografickej distribúcii jednotlivých genotypov a odlišné cesty šírenia. Uvádza charakteristiky jednotlivých genotypov, patogenézu a klinický priebeh ochorenia, vrátane možných extrahepatálnych prejavov. Uvádza aj možnosti prevencie a výskyt na Slovensku, čo dokladuje vlastnými skúsenosťami a publikovanými prácami s touto problematikou v prílohe č. 2 (Hepatitída E – ochorenie s pribúdajúcim významom), v prílohe č. 3 (Výskyt hepatitídy E v Košiciach) a v prílohe č. 4 (Hepatitída E – ochorenie so závažným priebehom v gravidite).

V časti o vírusových hepatitídach G, TT a SEN autorka charakterizuje uvedené typy infekcií čo dokladuje vlastnými poznatkami a prácou v prílohe č. 5 (Impact of TTV and SENV infection in chronic hepatitis B or C on liver histology and therapy outcome).

V kapitole **Prognostické faktory** v ďalšej časti práce sa autorka venuje prognostickým faktorom pri chronickej hepatitíde B a C, kde uvádza rôzne antropometrické, klinické, humorálne, genetické, virologické a iné faktory, ktoré by predikovali priebeh chronických hepatitíd. Prognostickými faktorom sa autorka zaoberá aj vo vlastnej priloženej práci: Skúsenosti s liečbou chronickej hepatitídy C a prognostické faktory jej úspešnosti v praxi (príloha č.6).

V kapitole: **Vírusové hepatitídy v jednotlivých rizikových skupinách obyvateľov** v ďalšej časti práce autorka analyzuje problematiku vírusových hepatitíd v jednotlivých rizikových skupinách obyvateľov (marginalizované skupiny – rómske komunity, gravidné ženy, darcovia krvi). Podrobne je táto problematika popísaná v prílohe č. 9 (Regionálne a etnické aspekty vírusovej hepatitídy B u gravidných žien na Slovensku) a v prílohe č. 10 (Skríning darcov krvi na hepatitídu B).

V kapitole: **Moderné informatické metódy a ich prínos v medicíne** autorka uvádza štúdiu zameranú na zefektívnenie skriningového diagnostického procesu pri vyhľadávaní pacientov s nerozpoznaným ochorením na hepatitídu B a C, kde s použitím techník strojového učenia sú spracované údaje od 4958 pacientov

hospitalizovaných na infekčných oddeleniach. Uvedenú problematiku autorka podrobne analyzuje v prílohe č. 11 (How to increase the effectiveness of the hepatitis diagnostics by means of appropriate machine learning methods).

V časti **Diskusia** autorka diskutuje najzávažnejšie otázky v problematiku jednotlivých druhov hepatítid A-E. Pri hepatitíde A vyzdvihuje najmä otázku vysokej prevalencie v rozvojových krajinách s nízkou úrovňou hygieny a potrebu povinného očkovania novorodencov z rómskych osád. Pri hepatitíde B poukazuje na zníženie rizika vzniku potransfúznej hepatitídy B od roku 2008 - zavedením rutinného vyšetovania protilátok anti HBc a anti HBs u darcov krvi, čo podrobne uvádza v prílohe č. 10. Pri hepatitíde C autorka poukazuje na pokles výskytu potransfúznej hepatitídy C od r. 1992, kedy bol zavedený skrining vyšetovania anti HCV u darcov krvi. Zdôrazňuje potrebu včasnej diagnostiky a započatia liečby chronickej hepatitídy C, vzhľadom na dlhý interval existujúci po stanovenie diagnózy, tak aj začiatku liečby. – ako aj uvádza vo svojej práci v prílohe č. 1. Autorka vyzdvihuje významný pokrok v liečbe hepatitídy C v posledných rokoch, ktoré viedlo k zníženiu nežiadúcich účinkov liečby a výraznému zvýšeniu efektu liečby a vysokého percenta trvale vyliečených pacientov. Hepatitíde E sa autorka venovala vo viacerých svojich prácach (najmä príloha č. 2 a 3), pričom poukazuje najmä na rizikovosť uvedeného ochorenia v gravidite.

V časti **Záver** autorka sumarizuje význam problematiky vírusových hepatítid z hľadiska jednotlivých druhov, kde je najdôležitejšie pre všetky typy potreba ich včasného rozpoznania a diagnostiky, čo umožní aj ich adekvátnu liečbu.

K práci nemám závažnejšie pripomienky.

Na autorku mám nasledovné otázky:

- 1) Aký je názor autorky na riziko Okultnej HBV infekcie a s ňou súvisiacimi možnými komplikáciami (vrátane možnosti reaktivácie – až fulminantnej hepatitídy)? Aké postupy by autorka navrhovala, (najmä u selektovanej skupiny pacientov)?
- 2) Hepatitída E nie je v súčasnosti už ani na Slovensku úplne výnimočnou nákazou a má svoje vysoké riziká najmä v gravidite – ako autorka uvádza vo svojich prácach. Aké postupy a v akých prípadoch by v súčasnosti autorka navrhovala z hľadiska prevencie a včasnej diagnostiky tohto ochorenia?

#### **Záverečné hodnotenie:**

Autorka si zvolila veľmi aktuálnu tému. Predložená habilitačná práca predstavuje prehľad problematiky vírusových hepatítid a komentovaný súbor autorkiných vybraných odborných a vedeckých publikácií zameraných na vyššie uvedenú problematiku. Téma práce a jej celkové zameranie je vysoko aktuálne, podobne aj použité diagnostické metódy a zvolené metódy spracovania, štatistické spracovanie v prílohách autorkiných prác je na adekvátnej úrovni. Predkladaná habilitačná práca priniesla prehľad cenných poznatkov v oblasti vírusových hepatítid. Práca má svoj osobitný charakter, nakoľko prezentovaný sumár poznatkov o vírusových hepatitidách nebol v takejto podobe na Slovensku doposiaľ prezentovaný.

Z predloženej autorkinej práce vyplýva viacročná sumarizácia jej precíznej práce v uvedenej oblasti, čoho dokladom sú aj cenné výstupy v podobe publikovaných článkov. Autorkine práce dokumentujú jej aktivity na

viacerých vedecko-výskumných projektoch a odzrkadľujú aj podchytený významný vývoj tejto problematiky v posledných rokoch.

### **Z á v e r:**

Autorka predložila hodnotnú, detailne a prehľadne spracovanú prácu, dokumentovanú vlastnými publikáciami. Práca svojou koncepciou priniesla nový pohľad na uvedenú problematiku v oblasti infektológie, hepatológie a vnútorného lekárstva a je dokladom úzkej spojitosti týchto medicínskych odborov. Habilitačná práca MUDr. Zuzany Paraličovej, PhD priniesla prehľadne spracované výstupy a závery, ktoré sú využiteľné a aplikovateľné v klinickej praxi – v oblasti infektológie, hepatológie, vnútorného lekárstva, ale aj gastroenterológie a iných odboroch v každodennej praxi.

Predložená habilitačná práca MUDr. Zuzany Paraličovej, PhD je dokladom jej systematickej viacročnej koncíznej práce. Práca je na adekvátnej úrovni, je prehľadná, dobre čitateľná, jednotlivé časti tejto práce autorka publikovala vo viacerých časopisoch, čím autorka jasne dokladuje svoju dlhoročnú prácu v sledovanej problematike.

Záverom možno konštatovať, že predložená habilitačná práca MUDr. Zuzany Paraličovej, PhD spĺňa požiadavky kladené na habilitačnú prácu a preto doporučujem vedeckej rade, aby po jej obhájení MUDr. Zuzane Paraličovej, PhD bol pridelený titul **docent**.

Bratislava, 7.5.2017

Prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.