

Vážený pán
prof. MUDr. Daniel Pella, PhD.,
dekan LF UPJŠ
Košice,

Vec:

Oponentský posudok habilitačnej práce MUDr. Martina Janička, PhD., odb. asistenta II. internej kliniky LF UPJŠ v Košiciach

Habilitačná práca MUDr. Martina Janička, PhD na tému: „Osobitosti patogenézy a prognózy cirhózy pečene z klinického pohľadu „

Práca je napísaná na 113 stranách od strany 11 po 124.

1. Začína úvodom do problematiky ktorý je napísaný ako prehľad literárnych údajov týkajúci sa výskytu a úmrtnosti na cirhózu pečene v regióne celej Európy. Nasleduje vlastná retrospektívna kohortová, observačná štúdia z rokov 2002 až 2007 v ktorej vyhodnotili údaje od 333 pacientov hospitalizovaných s dg. cirhózy pečene na I. internej klinike LJ UPJŠ v Košiciach. Čo sa týka etiológie prevládala v ich súbore jednoznačne etyltoxická etiológia až v 53% prípadov nasledovaná kryptogénnou (16%), vírusovou (12%) a autoimúnnou (11%). Konfrontovali tieto údaje s literárnymi ako aj s udávanou konzumpciou alkoholu, ktorá bola porovnateľná v krajinách strednej Európy. Zlyhanie obličiek zistili v 26% prípadov. Vyhodnotili aj 2 mesačnú mortalitu pacientov v závislosti od pokročilosti ochorenia podľa kategórii Child-Pugh.. podobná hospitalizačná mortalita ako u nás bola pozorovaná aj vo Veľkej Británii.

2. kapitola je venovaná priebehu chronického ochorenia pečene, od poškodenia po cirhózu. Podrobne je rozobratá fibrogenéza, fibróza a neinvazívne cirkulujúce markery. najprv s literárnym prehľadom a pokračuje prácou: Circulating markers of liver fibrosis progresion publikovanou v Clinica Chimica acta , v ktorej je Dr. Janičko 1. spoluautorom.

Nasleduje podkapitola 2.3. Neinvazívne zobrazovacie markery progresie fibrózy. V nej sa zamerali na porovnanie tranzientnej, ultrazvukovej a a magnetickej elastometrie. Magnetická rezonančná elastografia dosiahla vo viacerých štúdiách 91 až 98 % senzitivitu a špecificitu. Ako dôležité pri hodnotení si všimli , že hypertrofia lobus caudatus je dôležitým znakom pokročilej fibrózy pečene. Nápomocné vyšetrenie stupňa fibrózy môže byť aj sledovanie prietokom pomocou Dopplerovského USG vyšetrenia. Za týmto prehľadom nasleduje originálna práca René Haka, v ktorej je Dr. Janičko spoluautorom. Práca je uverejnená v Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology v roku 2019. pod názvom: Noninvasive Assesment of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B or C by contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. Výsledkom bolo zistenie, že pacienti s ľahkým stupňom fibrózy (F1-F2) boli mladší, a mali signifikantne vyššie hodnoty trombocytov a albumínu v porovnaní s pacientami so závažnejšou fibrózou hodnoty F3-F4.

Ďalšia podkapitola 2.5 je venovaná prirodzenému priebehu pokročilej fibrózy pečene, jej prechodu do kompenzovanej a následne do dekompenzovanej cirhózy. V odhade prognózy je potrebné stratifikovať pacientov a to podľa prítomnosti a stavu ezofageálnych varixov, vzniku ascitu a po krvácaní do GITu. V r. 2017 D'Amigo doplnil túto stratifikáciu podľa krvácania z EV bez dekompenzácie, dekompenzovaných pacientov a pac. s 2 dekompenzačnými udalosťami s 20%, 24% a 50-78% mortalitou.

V podkapitole 2.6 sa rozoberá patofyziológia dekompenzovanej cirhózy. Venuje sa problematike 1. Periférnej artériovej vazodilatácii. 2. Dysbióze, priepustnosti čreva

a bakteriálnej translokácii, nakoľko cirhóza pečene je spojené s nadmerným množstvom baktérii v čreve aj s patologickým kmeňovým zložením (dysbiózou). Tá súvisí aj s nadmernou bakteriálnou translokáciou, ako jednou z príčin periférnej artériovej dilatácie, súvisiacou s produkciou NO endotelom.

Ďalším pod bodom 2.6 je ozrejenie systémovej aktivácie a udržiavaniu zápalového stavu, ktorý sú visí hlavne s translokáciou baktérií. Táto aktivita sa dá okrem sledovanie hladín CRP a cytokínov TNF ako aj IL 6 dá sledovať pomocou nadmernej expresie mRNA prozápalových génov. A aktivácie imunitných buniek ako sú dendritické bunky a makrofágy.

V pod bode 2.7 je vysvetlenie mechanizmov akútneho zlyhania pečene. Pozorované sú dva druhy tejto dekompenzácie a to pomalá, postupná a náhla s rýchlo nastupujúcim zhoršením funkcie. Sú definované podľa výšky 28 dňovej mortality. Európsky definícia pre chronické zlyhanie pečene bola stanovaná na základe minimálne 15% 28 dňovej mortality.

V kapitole 3 Je ozrejená Prognóza a jej odhad. Dôležitým aspektom je etiológia ochorenia. Druhým je proces fibrogenézy a stupeň fibrózy, Tretím aspektom je zlyhávanie funkcie. Päť ročná miera dekompenzácie je okolo 5% pri biliárnej cirhóze, ale až 30% pri cirhóze alkoholovej.

V čase dekompenzácie ovplyvňuje prognózu výraznejšie funkčná rezerva, portálna hypertenzia a aktivácia imunitného systému viac ako samotná fibróza. Do prehľadnej tabuľky usporiadal faktory ovplyvňujúce priebeh dekompenzovanej cirhózy. Sú to hepatocelulárna funkcia, portálna hypertenzia pokračujúci inzult genetická predispozícia mikrobióm, úroveň systémovej zápalovej odpovede, zlyhávanie extrahepatálnych orgánov a celková výkonnosť organizmu, stav výživy a svalovej hmoty. Za najdôveryhodnejšie prediktory mortality bol vyhodnotené Child Puch skóre, MELD skóre, HVPG, HCC a faktor VII. Použiteľné boli aj aminopyrínový dychový test a žlčové kyseliny v sére.

Ako najdôležitejšie markery hepatocelulárnej funkcie sú považované albumín, bilirubín a protrombínový čas. Dôležitá je aj schopnosť metabolizovať amoniak. **V tejto časti je od strany 67 po 73 zaradená práca Janičko a spol.: Serum cholesterol is a significant and independent mortality predictor in liver cirrhosis hepatis.**

Ďalšia podkapitola 3.2. : Cirkulačné zmeny, portálna hypertenzia V nej je po teoretickom úvode od strany 77 po 83 uvedená práca: Janičko a kol.: Seum sodium identifies patients with cirrhosis at high risk of hepatocelular syndrome.

Nasleduje ďalšia práca: Janičko a kol.. Predictors of hepatocelular syndromae in alcoholic liver cirrhosis na stranách 85 až89.

Ďalšia pod kapitola je venovaná infekciám, ktoré v priebehu dekompenzovanej cirhózy sú častejšie a majú aj závažnejší klinický priebeh. Podľa niektorých analýz zvyšujú mortalitu až 4 násobne. Uvedený je obrázok z 19 prácami poukazujúcimi na riziko mortality v priebehu infekcie, ktoré sa pohybovalo od 2,2 násobku až po 23 násobnú úmrtnosť. Dr. Janičko sa zúčastnil aj multicentrickej štúdie hlavného autora Fernandéza v roku 2018 na tému: **Multidrug resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute or chronic liver failure in Europe.** Táto práca je uvedená na stranách 92 až 105 a bola publikovaná v *Journal of Hepatology*, vol .70, s. 398-411.

Ďalšia pod kapitola 3.4.: Sériové markery bakteriovej translokácie, PAMPs a aktivácie imunitného systému. TNF alfa sa ukázal ako nezávislý prediktor mortality bez ohľadu na prítomnosť infekcie.

3.5. celková výkonnosť organizmu a stav výživy, svalovej hmoty sa ukázali ako kritické hodnoty ovplyvňujúca prognózu pacienta a jeho perioperačné riziko. Tu autor poukázal na možnosť objektivizovať sarkopéniu na základe CIRSAP skóre, ktoré popisali hepatológovia tímu Dr. Skladaného z B. Bystrice. A ďalej aj koncept tzv. krehkosti.

Za praktické sa stále považuje tzv. kombinované prognostické skóre založené na sledovaní protrombínového komplexu, ktoré je porovnateľné s MELD systémom, ktoré bolo obohatené aj hodnotením kreatinínu berúcim do úvahy parametre zlyhávania obličiek.

Na hodnotenie prognózy pacientov špeciálne s dekompenzovanou cirhózou bolo vyvinuté CLIF-c AD skóre. Toto reflektuje súčasné poznatky o patogenéze a dôležitosti zápalových parametrov a cirkulačných zmien pri zlyhávanej extrahepatálnych orgánov a zahrňuje aj hodnotenie veku, INR sérového sodíka, leukocytov, a kreatinínu.

4. Kapitola: Súhrn výsledkov a záver: je napísaná na strane 110. Sú tu zhrnuté výsledky dosiahnuté v rámci výskumného programu hematologickej skupiny I. a II. internej kliniky LF UPJŠ. Vyzdvihli schopnosť ohodnotenia stavu fibrózy, a vyhodnoteniu prognostických faktorov. Taktiež schopnosť posúdiť z kontrastného MR vyšetrenia pokročilosť fibrózy pečene. Poukázali aj na dôležitosť sledovania hladiny sodíka pri vzniku hepatorenálneho syndrómu. Na záver poukázali na výhody začlenenia košického pracoviska do Európskeho konzorcia pre chronické zlyhávanie pečene, čo im umožnilo nadviazať bohatú medzinárodnú spoluprácu.

V pod kapitole 4.2 načrtli možnosti ďalšieho výskumu a medzinárodnej spolupráce

5. kapitola predstavuje zoznam literatúry.

V nej jej uvedených 141 dôležitých, aktuálnych, správne citovaných prác.

Hodnotenie formálnej a obsahovej stránky habilitačnej práce:

Habilitačná práca zodpovedá formálnym požiadavkám na takýto druh vedeckej práce. Je napísaná prehľadne, dobre sa číta a je zrozumiteľná aj pre nešpecializovaného medicínskeho pracovníka. Predstavuje komplexný pohľad na problematiku chronického poškodenia pečene a patogenézu ako aj prognózu pacienta s cirhózou pečene. Autor preukázal jednak výborný prehľad v svetovej literatúre, výborné vedomosti ako aj bohaté klinické skúsenosti. Dokázal zaujať aj vlastné postoje, ktoré podložil viacerými svojimi, väčšinou currentovanými publikačnými výstupmi.

Celkové hodnotenie:

MUDr. Martin Janičko, PhD., v danej problematika patrí už teraz medzi našich popredných hepatológov. Napísal veľmi hodnotnú habilitačnú prácu. Je publikačne a prednáškovy veľmi aktívny. Navrhujem menovanému po úspešnom prebehnutí habilitačného konania a obhájení práce na vedeckej rade, udeliť titul „docent“, v odbore vnútorné choroby.

V Martine 17. 8. 2020

Prof. MUDr. Rudolf Hyrdel, CSc.