

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	10-12-2022
L. dz. RN-BM/	2140/2022

Kraków 20.12.2022 r.

Prof. dr hab. Małgorzata Zwolińska-Wcisło
Katedra Gastroenterologii i Hepatologii UJ CM

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu

RPW/21343/2022 P
Data:2022-12-30

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Marteka Frączkowskiego
Tytuł rozprawy: „Przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna w zależności od strategii terapeutycznej”

Przedmiotem rozprawy doktorskiej lekarza Marteka Frączkowskiego była retrospektywna analiza zależności pomiędzy zastosowanym leczeniem choroby Leśniowskiego-Crohna a jej przebiegiem, aktywnością oraz występowaniem powikłań.

Rozprawa ma formę monografii obejmującej 107 stron. Zawiera 11 rozdziałów poprzedzonych wykazem skrótów i symboli. Zakończona jest streszczeniem w języku polskim i angielskim, a także spisem 96 pozycji piśmiennictwa, w większości anglojęzycznego, ułożonego zgodnie z kolejnością cytowania, ponadto wykazem 33 tabel oraz 4 rycin. Praca nie budzi zastrzeżeń pod względem edycyjnym.

We wstępie rozprawy doktorant scharakteryzował obszernie przebieg naturalny choroby Leśniowskiego-Crohna, podał jej definicję, opisał etiopatogenezę, jak również obraz kliniczny. Ponadto odniósł się krytycznie do skal służących do oceny aktywności i przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna. Opisał również metody leczenia zachowawczego oraz zabiegowego tej choroby.

Założonymi celami badań zawartych w rozprawie doktorskiej były: ocena zależności pomiędzy strategią leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna a jej historią naturalną, z uwzględnieniem przebiegu, aktywności zmian zapalnych a także występowania powikłań w zależności od zastosowanej terapii.

W tym celu doktorant przeprowadził analizę retrospektywną danych z wywiadu, wybranych wyników badań laboratoryjnych, endoskopowych i obrazowych pacjentów chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna, hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2013-2021. Badaniem zostało objętych 75 pacjentów, których podzielono na 3 grupy ze względu na stosowane leczenie. W pierwszej grupie liczącej 20 chorych, stosowano leczenie

pochodnymi kwasu 5-aminosalicylowego, w drugiej grupie liczącej 26 osób zastosowano leczenie pochodnymi kwasu 5-amino salicylowego wraz z lekami immunosupresyjnymi. Do trzeciej grupy, liczącej 29 osób, należeli pacjenci leczeni terapią biologiczną. Pod uwagę wzięto liczne parametry w tym: czas trwania choroby, lokalizację zmian zapalnych, częstość zaostrzeń choroby, podstawowe wskaźniki laboratoryjne, stosowane leczenie, choroby współistniejące, dane demograficzne, czynniki środowiskowe, w tym palenie papierosów.

Uzyskane wyniki badań zostały poddane analizie statystycznej przy użyciu programu STATISTICA firmy StatSoft. Do porównania średnich wartości zmiennych ilościowych w dwóch grupach zastosowano test t-Studenta dla grup niepowiązanych, jak również użyto tego testu do badania zależności pomiędzy zmienną zero-jedynkową a ilościową. Przy porównaniu rozkładów dwóch zmiennych jakościowych, skategoryzowanych użyto testu zgodności chi-kwadrat. Do określenia wzajemnych korelacji pomiędzy dwiema zmiennymi ilościowymi zastosowano współczynnik korelacji R Pearsona. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$, wskazujący na istnienie znamiennej różnicy lub związków.

Przeprowadzona przez doktoranta analiza wyników badań, pozwoliła na wyprowadzenie następujących wniosków: 1/ Pacjenci leczeni terapią biologiczną cechowali się istotnie statystycznie gorszymi parametrami związanymi z aktywnością choroby, takimi jak: podwyższony poziom białka C-reaktywnego (CRP) we krwi, niższe wartości morfotyczne krwi, hipoalbuminemia. 2/ Nie wykazano istotnych różnic w badanych grupach chorych, dotyczących przebiegu choroby. Nie stwierdzono różnic w zakresie ilości hospitalizacji planowych, częstości zaostrzeń, konieczności leczenia operacyjnego, a także częstości występowania objawów pozajelitowych, w zależności od sposobu leczenia. 3/ Wykazano ujemną korelację wartości wskaźnika aktywności choroby z analizowanymi wskaźnikami badań laboratoryjnych. Wykazano, że im większa wartość CDAI, tym poziom albuminy, cholesterolu całkowitego w surowicy, a także hemoglobiny i hematokrytu były niższe. 4/ Zaobserwowano związek pomiędzy steroidoopornością a lokalizacją zmian chorobowych w jelicie cienkim. 5/ Nie stwierdzono, aby sposób leczenia w istotny sposób wpłynął na przebieg choroby wśród badanych osób. 6/ Nie wykazano istotnych różnic dotyczących badanych parametrów i wskaźników w zależności od sposobu leczenia w badanej grupie pacjentów.

Doktorant miał świadomość ograniczeń przeprowadzonych badań, wynikających ze specyfiki badań retrospektywnych, a związanych z brakiem niezbędnych danych dotyczących wywiadu chorobowego oraz umożliwiających obliczenie wskaźnika aktywności choroby, co utrudniało wykonanie rzetelnej analizy statystycznej i wysunięcia wiążących

wniosków. Wskazał na sposoby uniknięcia powyższych problemów, polegające na usystematyzowaniu i ujednoczeniu danych chorobowych, dotyczących wywiadu chorobowego, wyników badań.

Wśród uchybień pragnę wymienić:

1/ Zbyt obszerny wstęp, zawierający szczegółową charakterystykę choroby Leśniowskiego-Crohna, zajmujący ponad połowę objętości rozprawy doktorskiej.

2/ Doktorant zaplanował uwzględnienie bardzo wielu parametrów w podjętych badaniach: z zakresu danych demograficznych, antropometrycznych, wywiadu chorobowego, wskaźników laboratoryjnych. Wspomniane trudności z dostępem do pełnych danych dotyczących badanych grup pacjentów mogły rzutować na rzetelność analizy statystycznej

3/ Zbyt rozbudowana dyskusja, w której znalazł się między innymi opis grupy badanej oraz przytaczane obszernie wyniki badań innych autorów, które powinny być cytowane głównie celem porównania z badaniami własnymi i na tej podstawie przedyskutowane odnośnie podobieństw lub różnic, czego mi zabrakło.

4/ Część uzyskanych przez doktoranta wyników badań była mało odkrywczą, jak np., że „w grupie leczonej biologicznie średnio przypadało więcej steroidoterapii w przeliczeniu na jednego pacjenta”. To zapewne mogło wynikać z zasad kwalifikacji chorych do programu lekowego, ale też mogły odgrywać rolę inne czynniki wpływające na przebieg choroby, w tym niedożywienie chorych, uznawane jako czynnik pogarszający rokowanie.

5/Niektóre wnioski były kontrowersyjne, jak np. „nie odnotowano spadku liczby zaostrzeń choroby po włączeniu leczenia biologicznego w stosunku do całkowitej liczby zaostrzeń ani też spadku liczby cykli steroidoterapii po podaniu pierwszej dawki leku biologicznego do sumarycznej liczb cykli steroidoterapii”. Czy: „Nie stwierdzono różnic w zakresie ilości hospitalizacji planowych, częstości zaostrzeń, konieczności leczenia operacyjnego, a także częstości występowania objawów pozajelitowych, w zależności od sposobu leczenia.” Jeśli takie wyniki zostały otrzymane, powinny być poddane wnikliwej analizie, jakie mogły być tego przyczyny w badanych grupach pacjentów.

6/ Skrót myślowy w niektórych wnioskach powinny być jaśniej sformułowane. Na przykład „Osoby poddane leczeniu biologicznemu cechowały się istotnie statystycznymi gorszymi parametrami związanymi z aktywnością choroby”

Reasumując, doktorant podjął próbę oceny wpływu różnych strategii terapeutycznych na przebieg naturalny choroby Leśniowskiego-Crohna, z uwzględnieniem licznych czynników zewnątrz i wewnątrzpochodnych. Uzyskane wyniki badań mają wartość poznawczą oraz

praktyczną pomimo uwag opisanych powyżej, a które powinny być skorygowane przed planowaną ewentualnie publikacją. Z uzyskanych przez doktoranta wyników badań, na uwagę zasługuje stwierdzenie związku pomiędzy steroidoopornością a lokalizacją zmian zapalnych w jelicie cienkim.

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. Marteka Frączkowskiego stwierdzam, że spełnia ona warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.Nr 65,poz.595, z późn. zm.). Zatem wnioskuję o nadanie lek. Martekowi Frączkowskiemu stopnia doktora nauk medycznych.

Z wyrazami szacunku

Małgorzata Zwolińska-Weisło

Prof. dr hab. med. Małgorzata Zwolińska-Weisło