

Kraków, dnia 20 kwietnia 2023 r.

RECENZENT

*prof. nadzw. dr hab. n.med. Zbigniew Żuber
Kierownik Katedry Pediatrii
Krakowska Akademia Andrzeja Frycza Modrzewskiego
Kierownik Kliniki Pediatrii, Reumatologii, Alergologii i Chorób Rzadkich
Szpital Dziecięcy św. Ludwika 31-503 Kraków ul. Strzelecka 2*

**Recenzja rozprawy na stopień
doktora nauk medycznych
lek. Beaty Maciążek – Chyry
zatytułowanej**

**"Występowanie celiakii u pacjentów z wybranymi
układowymi chorobami tkanki łącznej oraz
spondyloartropatiami zapalnymi"**

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Piotr Wiland

Przedstawiona do recenzji praca Pani Doktor Beaty Maciążek – Chyry jest monograficznym opracowaniem, opartym na badaniu ankietowym, przedstawiającym ocenę częstości występowania celiakii u chorych na wybrane układowe choroby tkanki łącznej (UChTŁ) i spondyloartropatie zapalne (SpZ).

Autorka omawia wszechstronnie wiele zagadnień związanych z diagnostyką i leczeniem celiakii, oceną częstości występowania objawów mogących sugerować celiakię u chorych na wybrane UChTŁ i SpZ.

Doktorantka w swojej pracy podejmuje bardzo ważny problem zwiększenie wykrywalności celiakii oraz podejmuje próbę ustalenia czynników ryzyka występowania celiakii, ponadto Pani Doktor podejmuje próbę oceny częstości współwystępowania wielu chorób autoimmunologicznych w badanej kohorcie.

Doktorantka szeroko omawia problem celiakii i jej występowania w chorobach reumatycznych zarówno od strony praktycznej - klinicznej, jak i naukowej. Autorka wiele miejsca w swojej pracy poświęciła szeroko pojętej problematyce zachorowań na celiakię, obrazowi klinicznemu zespołu chorobowego a także klasyfikacji, diagnostyce i leczeniu. Problematyka występowania, przebiegu, odpowiedzi na leczenie oraz występowanie powikłań w celiakii i innych chorobach współwystępujących z chorobami „reumatycznymi” to jeden z istotnych nurtów doniesień naukowych w reumatologii.

Przedstawiona praca jest pierwszym badaniem oceniającym występowanie celiakii w polskiej populacji dorosłych chorych na RZS, TRU, TU, PZS oraz SpA, cennym elementem pracy jest poszukiwanie czynników predykcyjnych występowania tej choroby. Pozytywnym aspektem badania jest przeprowadzenie diagnostyki w kierunku celiakii z uwzględnieniem stosowania przez chorych diety bezglutenowej, niedoboru IgA i analizy zgłaszanych objawów oraz przynależności do grup ryzyka. W diagnozowaniu brano pod uwagę: obraz kliniczny, wyniki badania serologicznego, histopatologicznego oraz w wybranych przypadkach badania genetycznego, zgodnie z zaleceniami ESSCD. Ograniczenia przeprowadzonego badania wynikają z liczby grupy badanej i jednocześnie z liczby chorych na celiakię współistniejącą z chorobą reumatyczną.

W przeprowadzonym badaniu w wyliczaniu częstości występowania celiakii nie było możliwości uwzględnienia przypadków postaci celiakii bezobjawowej. Nie było to badanie przesiewowe obejmujące wszystkich uczestników badania diagnostyką w kierunku celiakii. Badanie było ukierunkowane na postać objawową klasyczną i nieklasyczną celiakii.

Rozprawa doktorska powstała w jednym z największych i najważniejszych, wiodącym ośrodku reumatologicznych w Polsce, w Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, pod kierunkiem Kierownika Kliniki Profesora Piotra Wilanda.

Praca ma charakter analizy danych, zgromadzonych na podstawie przeprowadzonej ankiety wśród wytypowanej grupy chorych na różne choroby reumatyczne oraz wykonanych w tej kohorcie badaniach immunologicznych, serologicznych i biopsyjnych. W badaniu wzięło udział 285 osób, w tym 214 chorych na UChTŁ i SpA (grupa badana) Wyodrębniono chorych na celiakię rozpoznaną przed rozpoczęciem badania. W grupie badanej, na podstawie zgłaszanych objawów kwalifikowano chorych do diagnostyki w kierunku celiakii. Badanie TG IgA wykonywano u chorych niestosujących diety bezglutenowej i bez niedoboru IgA. Badanie TG IgG przeprowadzano u chorych z niedoborem IgA, niestosujących diety bezglutenowej. Chorym z dodatnim wynikiem TG zalecono wykonanie biopsji jelita. Celiakię rozpoznawano na podstawie wyniku histopatologicznego Marsh II lub III. Postać potencjalną celiakii rozpoznawano u chorych z dodatnim wynikiem TG IgA i obecnym HLA DQ 2.5/DQ2.2/DQ8, którzy nie mieli przeprowadzonej biopsji lub z jej negatywnym wynikiem.

W ramach protokołu badania nie przeprowadzano ani biopsji, ani badania histopatologicznego. Korzystano z udostępnionych przez chorych wyników badań wykonanych w różnych ośrodkach, co mogło wpłynąć na uzyskane wyniki i rozpoznania. Przytoczona tak duża liczba analizowanej dokumentacji świadczy o bardzo dużym zaangażowaniu i wskazuje na znaczący wkład pracy włożony w przygotowanie dysertacji.

Uwagi ogólne dotyczące pracy doktorskiej.

Praca liczy 164 stron formatu A-4. Układ pracy jest czytelny, bardzo dobrze opracowany graficznie, typowy dla prac doktorskich. Zawartość pracy doktorskiej stanowi zasadniczy tekst, 51 tabel, 13 rycin, oraz spis tabel i rycin i ankietę badawczą w postaci załącznika a także wykaz skrótów i oznaczeń. Praca zawiera 12 rozdziałów, poczynając od wstępu, kończąc na piśmiennictwie, spisie tabel i załączniku. Streszczenia zamieszczono w końcowej części pracy. Poszczególne rozdziały zostały ponumerowane, zapewniając dobrą przejrzystość pracy.

Uwagi odnoszące się do poszczególnych części rozprawy.

W rozdziale zatytułowanym „Wstęp”, poświęconym celiakii w części początkowej autor przedstawia rys historyczny, podziały kliniczne oraz aktualnie obowiązujące zasady klasyfikacji. Doktorantka przedstawiła definicję celiakii, epidemiologię i etiopatogenezę. Kolejno zostaje omówiony obraz kliniczny celiakii, czynniki prognostyczne oraz zasady diagnostyki i zagrażające powikłania. Autorka podkreśla znaczenie występowania celiakii, jako jednej z najczęściej występujących chorób autoimmunologicznych. Jej częstość występowania jest określana na 0,5–1% populacji ogólnej, w populacji europejskiej częstość występowania celiakii szacowana jest średnio na 1%. Ważną pozycją w dysertacji jest przedstawienie objawów ze strony różnych narządów i układów, z uwzględnieniem układu mięśniowo-szkieletowego w przebiegu celiakii. Autorka szeroko omawia problemy związane z przebiegiem celiakii oraz znaczenie specyficznych autoprzeciwciał a także problemy diagnostyczne i terapeutyczne. W dalszej części pracy Doktorantka omawia różne UChTŁ oraz SpA i związek celiakii z chorobami reumatycznymi. Należy podkreślić zainteresowanie Autorki najnowszymi doniesieniami naukowymi dotyczącymi celiakii.

W przedstawionej pracy widoczne jest duże zainteresowanie doktorantki problematyką obrazu klinicznego, przebiegu i leczenia celiakii z uwzględnieniem najnowszych doniesień naukowych na temat przebiegu tej choroby i powiązaniach z przewlekłymi chorobami układowymi. Doktorantka wyodrębniła także odległe w czasie skutki kliniczne i powikłania celiakii z uwzględnieniem wpływu na rozwój i jakość życia pacjentów. Te aspekty zostały omówione w sposób przystępny, pokazując odległe skutki leczenia chorób reumatycznych dla całego społeczeństwa.

Doktorantka w kolejnym rozdziale uzasadnia zasadność podjęcia własnych badań dotyczących celiakii, potrzebą rzetelnej oceny zagrożeń oraz możliwości wykrywania, zapobiegania i leczenia pacjentów z celiakią i chorobami reumatycznymi. W dysertacji podkreślono potrzebę racjonalizacji i efektywności diagnostyki w kierunku celiakii, ścisłych zasad kwalifikacji do postępowania diagnostycznego u pacjentów objawowych oraz możliwych powikłań związanych z przebiegiem choroby i jej leczeniem oraz wyodrębnieniem czynników złej prognozy i lepszej identyfikacji grup chorych kwalifikujących się do systematycznego leczenia.

W rozdziale drugim, „Założenia i Cel badań” Doktorantka przedstawia zasadnicze problemy, z którymi chce się zmierzyć w dalszej części pracy.

Dane literaturowe, wskazują, że wystąpienie jednej choroby autoimmunologicznej zwiększa ryzyko rozwoju kolejnej, Autorka w dysertacji próbuje zmierzyć się z kilkoma ważkimi problemami i odpowiedzieć na pytania;

- czy chorujący na autoimmunologiczne choroby reumatyczne mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia kolejnej choroby autoimmunologicznej w tym również celiakii.

- czy częstość występowania celiakii wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne przewyższa częstość w populacji ogólnej?

- czy takie postępowanie przyczyni się do zwiększonego wykrywania choroby trzewnej wśród chorych na choroby reumatyczne oraz

- czy takie postępowanie zoptymalizuje leczenie, poprawi jakość życia chorych i zmniejszy ryzyko wystąpienia powikłań.

Doktorantka podejmuje wyzwanie w związku z nielicznymi publikacjami oceniającymi częstość występowania celiakii w populacji polskiej wśród osób dorosłych z chorobami reumatycznymi.

Doktorantka przedstawiła precyzyjnie określony „Cel badań”:

1. Ocena częstości występowania celiakii u chorych na wybrane układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne.
2. Ocena częstości występowania objawów mogących sugerować celiakię u chorych na wybrane układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne.
3. Zwiększenie wykrywalności celiakii.
4. Ustalenie czynników ryzyka występowania celiakii.
5. Ocena częstości współwystępowania kilku chorób autoimmunologicznych.

W rozdziale 3, „Materiały i metody badań”, Autorka przedstawiła zasady przeprowadzenia badania, w tym zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu nr KB-43/2019 z dnia 21.01.2019 r. W badaniu uczestniczyły osoby, które wyraziły dobrowolną, świadomą, pisemną zgodę na udział. Część wyników badań laboratoryjnych wykorzystanych w pracy uzyskano w ramach rutynowego postępowania diagnostycznego, w trakcie hospitalizacji chorych lub ich kontroli w poradniach specjalistycznych. Kolejno, szczegółowo Doktorantka omówiła Grupę badaną oraz grupę kontrolną. Badaniem objęto 285 osób dorosłych podzielonych na grupę badaną (B) i kontrolną (K). Grupę badaną stanowili chorzy (n = 214), pacjenci Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu oraz Poradni Przyklinicznych w latach 2019-2021. W kolejnej części rozdziału szeroko przedstawiono

dane ankietowe oraz szczegółowe analizy objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych, w tym podatności genetycznej. W dalszej części rozdziału Doktorantka ocenia częstość występowania celiakii w grupie badanej wraz z analizami statystycznymi.

W rozdziale 4, „Wyniki badań”, Doktorantka poczynając od ogólnego opis grup badanych, szeroko przedstawia uzyskane wyniki badań. Badaniem objęto łącznie 285 osób ($N=285$), które były podzielone na grupę badaną (B) $n=214$ oraz grupę kontrolną (K) $n=71$. W grupie badanej wyróżniono 3 podgrupy, w zależności od rozpoznanej choroby reumatycznej: RZS, UChTŁ oraz SpZ, które poddano analizie porównawczej. Kolejno przedstawiono diagnozowanie celiakii w grupie badanej, częstość występowania celiakii w grupach badanych, analizę występowania grup ryzyka celiakii w grupie badanej i kontrolnej, występowanie dolegliwości ze strony układu mięśniowo- szkieletowego w grupie badanej i kontrolnej a także występowanie w grupie badanej i kontrolnej wybranych objawów mogących mieć związek z celiakią. W dalszej części rozdziału 4 przedstawiono analizę występowania wybranych objawów w podgrupach RZS, UChTŁ i SpA, występowania wybranych objawów w podgrupach RZS, UChTŁ i SpA w zależności od współwystępowania celiakii, występowania aftowego zapalenia jamy ustnej, defektów szkliwa, niepłodności i zaburzeń neurologicznych w podgrupach RZS, UChTŁ i SpA, występowania choroby wrzodowej i zespołu jelita drażliwego w podgrupach RZS, UChTŁ i SpA oraz współwystępowanie chorób autoimmunologicznych.

Zasadniczą, najważniejszą część pracy przedstawiono w rozdziale W rozdziale 5, „Omówienie wyników i dyskusja”, Doktorantka szczegółowo przedstawia interpretację wyników przeprowadzonych, poczynając od współwystępowania celiakii i chorób reumatycznych.

W badaniu przeprowadzonym przez Doktorantkę w grupie dorosłych chorych na wybrane układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne, biorąc pod uwagę tylko przypadki potwierdzone histopatologicznie wykazano 2,3% częstość występowania celiakii, która nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupą badaną a populacją ogólną (1%), chociaż zaobserwowano statystyczny trend zwiększonej częstości ($p = 0,056$). Natomiast uwzględniając postać potencjalną choroby, częstość występowania celiakii w grupie badanej wynosiła 3,3%, co stanowiło istotną statystycznie różnicę ($p = 0,001$) w stosunku do 1% występowania w populacji ogólnej. Przeprowadzone badanie Autorki wykazało podobną

częstość występowania celiakii w podgrupach chorych na RZS i UChTŁ, nie wykazano natomiast przypadków celiakii w grupie 81 chorych na SpZ.

Przeprowadzone badanie Doktorantki było ukierunkowane na aktywne poszukiwanie chorych na współistniejącą celiakię wśród pacjentów chorujących na wybrane zapalne choroby reumatyczne. Polegało m.in. na dokładnie przeprowadzonym wywiadzie, którego pytania zostały zebrane w formie ankiety. Na tej podstawie uzyskano informacje o

współwystępowaniu celiakii uprzednio rozpoznanej oraz wytypowano grupę chorych, którzy zgłaszali dolegliwości mogące wynikać z niezdiagnozowanej celiakii i/lub należeli do grup ryzyka częstszego występowania tej choroby, do których zaliczani są chorzy na cukrzycę typu 1, zespół Downa, zespół Turnera oraz krewni pierwszego stopnia chorych na celiakię.

Doktorantka wyjaśniła w tej części pracy zasady kwalifikacji do pogłębionej diagnostyki, były to dolegliwości związane z klasyczną postacią celiakii: luźne stolce w ilości powyżej 3 dziennie, niedożywienie wyrażone BMI poniżej 18,5 kg/m², utrata masy ciała co najmniej 5 kg w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niedokrwistość o stężeniu hemoglobiny poniżej 10g/dl.

Dodatkowo uwzględniono dolegliwości związane z nieklasyczną postacią choroby takie jak: opryszczkowe zapalenie skóry oraz bóle brzucha, wzdęcia i przewlekłe zmęczenie.

Wskazaniem do dalszej diagnostyki były bóle brzucha, wzdęcia i zmęczenie których nasilenie wg VAS wynosiło co najmniej 50 mm w skali od 0–100 mm. Na podstawie obecności co najmniej jednego z wymienionych objawów i/lub przynależności do grup ryzyka (chorzy na cukrzycę typu 1, obciążenie rodzinne celiakią) zakwalifikowano do diagnostyki w kierunku celiakii 51,9% grupy badanej (111 z 214 chorych).

Autorka zwróciła szczególną uwagę na stosowanie przez chorych diety bezglutenowej, która ma wpływ na wyniki badań serologicznych i histopatologicznych. W celu aktywnego poszukiwania przypadków podejrzanych o celiakię w grupie badanej osobom stosującym dietę bezglutenową bez wcześniejszego rozpoznania choroby, zaproponowano badanie genetycznej predyspozycji w kierunku celiakii. Wśród 13 osób stosujących dietę bezglutenową bez rozpoznania celiakii, które wyraziły zgodę na badanie HLA DQ2.2/DQ2.5/DQ 8 u 3/13 (23,1%) stwierdzono obecność HLA DQ 2.5 świadcząca o możliwości wystąpienia celiakii. Nieobecność HLA DQ2.5/DQ2.2/DQ 8 stwierdzono u 10/13 (76,9%) osób stosujących dietę bezglutenową bez wcześniejszego rozpoznania celiakii, tym samym wykluczając rozpoznanie choroby i celowość stosowania diety bezglutenowej.

W przeprowadzonym badaniu Doktorantka stwierdziła istotnie częstsze występowanie objawów żołądkowo-jelitowych w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej. Symptomy, które zaliczane są do jelitowych manifestacji celiakii występowały w grupie badanej (chorych

na RZS, UChTŁ i SpZ) z następującą częstością: wzdęcia 48,1%, wzdęcia o VAS \geq 50 mm - 21,6%, bóle brzucha - 38,3%, bóle brzucha o VAS \geq 50 mm - 14,5%, utrata masy ciała (\geq 5kg/6mies.) - 15%, biegunki - 14,9% i zaparcia - 8,5%, natomiast wśród chorych na SpZ uzyskano następujące występowanie ww. objawów: wzdęcia u 47,2%, bóle brzucha u 33,3%, biegunki u 13,9% i utrata masy ciała u 11,1%.

W rozdziale 6. „Wnioski”, Doktorantka przedstawiła 10 wniosków końcowych, uzyskanych na podstawie przeprowadzonego badania i analizie uzyskanych wyników, należy podkreślić, że uzyskane wyniki są zgodne z założeniami i celem badań.

1. W badaniu wykazano statystycznie częstsze występowanie celiakii (uwzględniając postać potencjalną choroby) wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne niż w populacji ogólnej (3,3% vs 1%).
2. Biorąc pod uwagę w grupie badanej, tylko przypadki celiakii potwierdzone histopatologicznie n=5 nie wykazano istotnej różnicy ($p = 0,056$) w częstości występowania celiakii pomiędzy grupą badaną (2,3%) a populacją ogólną (1%), tylko istotność na poziomie tendencji statystycznej.
3. Zwiększoną istotnie statystycznie częstość występowania celiakii stwierdzono wśród chorych na RZS (4,9%) w stosunku do populacji ogólnej (1%).
4. Wykazano zwiększoną istotnie statystycznie częstość występowania celiakii (uwzględniając postać potencjalną) w podgrupie UChTŁ chorych na TRU, TU i PZS (4,9%) w stosunku do populacji ogólnej (1%).
5. Nie wykazano zwiększonej częstości występowania celiakii w podgrupie chorych na SpZ w stosunku do populacji ogólnej (1%).
6. Diagnostyka celiakii oparta na analizie zgłaszanych objawów i czynników ryzyka (aktywnym poszukiwaniu podejrzanych przypadków) zwiększyła w grupie badanej liczbę rozpoznanych przypadków choroby z 4 (1,8%) do 7 (3,3%) uwzględniając postać potencjalną choroby.
7. Występowanie objawów zaliczanych do jelitowej manifestacji celiakii, takich jak biegunka, bóle brzucha, wzdęcia, zaparcia było istotnie częstsze wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne niż w grupie kontrolnej.
8. Odczuwanie przez chorych na układowe choroby tkanki łącznej przewlekłego zmęczenia o nasileniu wg VAS co najmniej 50 mm wydaje się być predyktorem współistnienia celiakii. Wykazano metodą regresji wieloczynnikowej, że szanse wystąpienia celiakii w przypadku

obecności nasilonego zmęczenia o VAS ≥ 50 mm były o 17,61 razy większe niż w przypadku braku zmęczenia.

9. Częstość współwystępowania dwóch i trzech chorób autoimmunologicznych była istotnie większa w grupie chorych na układowe choroby tkanki łącznej (podgrupy RZS i UChTŁ łącznie) niż w grupie kontrolnej, to potwierdza tezę, że chorzy na choroby autoimmunologiczne częściej chorują na kolejne schorzenia z tego kręgu.

10. Wyniki wskazują na celowość zachowania czujności w kierunku współistnienia celiakii, której objawy mogą być maskowane, wśród chorych na zapalne choroby reumatyczne, a szczególnie na RZS, TRU, TU i PZS.

Komentarz recenzenta

Praca Doktorantki jest pierwszym badaniem oceniającym występowanie celiakii w polskiej populacji dorosłych chorych na RZS, TRU, TU, PZS oraz SpZ i poszukującym czynników predykcyjnych. Do mocnych stron badania należy przeprowadzenie diagnostyki w kierunku celiakii z uwzględnieniem stosowania przez chorych diety bezglutenowej, niedoboru IgA i analizy zgłaszanych objawów oraz przynależności do grup ryzyka. W diagnostyce brano pod uwagę: obraz kliniczny, wyniki badania serologicznego, histopatologicznego oraz w wybranych przypadkach badania genetycznego, zgodnie z zaleceniami ESsCD.

Ograniczenia przeprowadzonego badania wynikają z liczby osób objętych badaniem i jednocześnie z liczby chorych na celiakię współistniejącą z chorobą reumatyczną.

W przeprowadzonym badaniu w wyliczaniu częstości występowania celiakii nie było możliwości uwzględnienia przypadków postaci celiakii bezobjawowej. Nie było to bowiem badanie przesiewowe obejmujące wszystkich uczestników badania diagnostyką w kierunku celiakii. Badanie było ukierunkowane na postać objawową klasyczną i nieklasyczną celiakii. Przyjęte w badaniu kryteria nasilenia objawów bólu brzucha, wzdęcia czy zmęczenia wg VAS co najmniej 50 mm, które były podstawą do wykonania badania serologicznego TG, zawęziły grupę diagnozowaną do osób z nasilonymi objawami co mogło spowodować pominięcie w diagnostyce również przypadków postaci skąpoobjawowych.

W ramach protokołu badania nie przeprowadzano ani biopsji, ani badania histopatologicznego. Korzystano z udostępnionych przez chorych wyników badań wykonanych w różnych ośrodkach, co mogło wpłynąć na uzyskane wyniki i rozpoznania. Autorka przeprowadzonego badania podkreśla potrzebę dalszych, wieloośrodkowych badań dotyczących występowania celiakii wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej i

spondyloartropatie zapalne, obejmujących większą grupę badanych i skoncentrowanych na wyznaczeniu predyktorów rozpoznawania celiakii.

Przedstawione i cytowane piśmiennictwo obejmujące 167 pozycji jest dobrane prawidłowo i potwierdza znajomość tematyki pracy przez Panią Doktor Beatę Maciążek-Chyrę.

Rolą recenzenta jest również ocena języka pracy doktorskiej. Staranne i przejrzyste przedstawienie złożonej tematycznie pracy stanowi o jej wartości pozamerytorycznej. Dbłość o język polski zarówno w pracach naukowych, jak i w codziennym zastosowaniu jest ważnym aspektem każdej pracy podanej do publicznej wiadomości, warto docenić dobrą jakość pracy Doktorantki także w tym zakresie.

PODSUMOWANIE RECENZJI

Merytoryczną ocenę rozprawy doktorskiej podsumowuję bardzo dobrze, dysertacja stanowi istotny wkład w podniesienie wiedzy na temat celiakii w chorobach reumatycznych. Wkład autorki w przeprowadzone wnikliwie badanie oraz szczegółowa analiza statystyczna stanowi o jej wysokiej pozycji w dotychczasowych badaniach nad zagadnieniami diagnostyki i leczenia celiakii jako choroby towarzyszącej chorobom reumatycznym, wysiłek ten powinien być szczególnie doceniony.

W poszczególnych fragmentach pracy widoczne jest duże zaangażowanie Doktorantki. Praca przedstawia niezwykle cenne obserwacje naukowe. Jest napisana w sposób bardzo dobry, przystępny i przejrzysty, dobrze oddając intencje autorki. Całościowo, zarówno praca, jak również użyty język przekazu w pełni odpowiadają wymaganiom stawianym tekstom naukowym.

W mojej opinii praca przygotowana przez Doktorantkę Panią Doktor Beatę Maciążek-Chyrę w pełni spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim, pracę oceniam bardzo dobrze.

Zwracam się do Szanownego Pana Przewodniczącego i Wysokiej Rady Naukowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie Pani Doktor Beaty Maciążek-Chyry do dalszych etapów przewodu na stopień doktora nauk medycznych.

Rozprawa doktorska spełnia 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.)

Z wyrazami szacunku Zbigniew Żuber / - /

