

Prof. dr hab. n.med. Marek Waluga

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii  
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach  
Śląski Uniwersytet Medyczny

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSYPLIN NAUKI MEDYCZNE

prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Katowice, 16.11.2023.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
BIURO RADY DYSCYPLINY  
NAUKI MEDYCZNE

wpł.  
dnia 24-11-2023

L. dz. RN-BM/ 2133

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Dominiki Anny Ślósarz

pt. „Rola elastografii w ocenie układu pokarmowego u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit”, której promotorem jest Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka, z Katedry Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu a promotorem pomocniczym dr n.med. Radosław Kempieński.

Doktorantka podjęła się oceny uszkodzenia miąższowego wątroby w chorobach zapalnych jelit przy zastosowaniu ważnej, ciągle rozwijającej się metody – elastografii. Praca liczy bez załączników (którymi są: ankieta dla pacjentów biorących udział w badaniu i zgoda Komisji Bioetycznej) 121 stron i zawiera typowe rozdziały: I. Wstęp, poprzedzony wykazem skrótów, II. Materiał i metody, III. Wyniki, IV. Dyskusja, V. Wnioski. VI. Bibliografia. VII. Streszczenie w języku polskim, VIII. Streszczenie w języku angielskim i IX. Załączniki.

Rozdział: „Wstęp” liczy 39 stron, choć właściwy wstęp ma 37. Autorka włączyła do tego rozdziału: Cel pracy, choć zwykle ten fragment rozprawy doktorskiej umieszcza się osobno. Wstęp jest bardzo obszerny, Doktorantka omawia w nim po kolei: I 1. Nieswoiste choroby zapalne jelit, zamieszczając podrozdziały: I 1.1. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), I 1.2. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, I 1.3. Choroba Leśniowskiego-Crohna (CD). Rozdział II wstępu to I 2. Pozajelitowe manifestacje i powikłania nieswoistych chorób zapalnych jelit. Następny rozdział to I 3. Ultrasonografia, z podrozdziałami: I 3.1. Elastografia ultrasonograficzna i jej techniki, I 3.2. Zastosowanie elastografii ultrasonograficznej wątroby u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit u pacjentów, I 3.3. Zastosowanie elastografii ultrasonograficznej jelit u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. W rozdziale wstępu I 4. Ocena stłuszczenia, zapalenia i włóknienia wątroby Doktorantka omawia to zagadnienie kolejno w podrozdziałach: I 4.1. Nieinwazyjna ocena stłuszczenia wątroby, I 4.2. Nieinwazyjna ocena zapalenia wątroby, I 4.3. Nieinwazyjna ocena zwłóknienia wątroby, I 4.4. Biopsja wątroby.

Wstęp jest mocnym punktem omawianej rozprawy doktorskiej. Wprawdzie w większości doktoratów wstęp jest mniejszy objętościowo, jednak w tym przypadku Autorka chciała przedstawić kilka zagadnień w sposób możliwie dokładny i udało się to bardzo dobrze. W podrozdziale dotyczącym chorób zapalnych jelit przedstawia nie tylko samą istotę tych

schorzeń ale także klasyfikacje, w tym także te rzadziej stosowane, co świadczy o wnikliwości i dużej wiedzy Doktorantki. W części dotyczącej ultrasonografii przedstawia stosowane przez siebie techniki w sposób przystępny, również z użyciem prostej grafiki. W kolejnym podrozdziale wstępu przedstawia znane testy laboratoryjne używane do oceny stłuszczenia, zapalenia i zwłóknienia wątroby, a także przypomina podstawowe wiadomości z zakresu biopsji wątroby.

Kolejny rozdział to I 5. Cel pracy, który zdaniem niżej podpisanego recenzenta powinien być osobnym małym podrozdziałem niezależnym od wstępu. Cele pracy są bardzo rozbudowane, jest to właściwie 8 celów, przy czym część z nich zawiera podpunkty.

Doktorantka włączyła do badania 106 pacjentów (co przedstawia w rozdziale II 1. Materiał), a ostatecznie po wykluczeniu kilkunastu osób z powodu przebytego wzw lub rozpoznanego PSC albo ze względu na nadmiar tkanki tłuszczowej, w badaniu wzięło udział 93 pacjentów. Nie jest to wprawdzie liczba duża ale wystarczająca do przeprowadzenia obliczeń statystycznych. Doktorantka przedstawia bliższą charakterystykę pacjentów podając średni wiek, rozkład płci, czas trwania choroby, ilość pacjentów po resekcji jelita, BMI oraz obwód talii. W osobnych tabelach przedstawia obecnie stosowane leczenie farmakologiczne, jak również leczenie stosowane w przeszłości. W kolejnej tabeli pokazuje wyniki badań laboratoryjnych, a następnie graficznie rozkład procentowy pacjentów z IBD w zależności od występowania stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym. W rozdziale tym ewidentnie brakuje przedstawienia stopnia zaawansowania chorób zapalnych w skalach, które Doktorantka tak ładnie przedstawiła we wstępie. Badania ultrasonograficzne były wykonywane na dwóch aparatach przez Doktorantkę i weryfikowane przez doświadczonego ultrasonografistę. Jest to ważne, gdyż ocena stłuszczenia wątroby w USG jest nieco subiektywna. Badanie elastografii SWE zostało wykonane u wszystkich pacjentów zgodnie z zaleceniami World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB) oraz European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB).

Ankieta dla pacjentów jest skonstruowana prawidłowo, jedynie w punkcie 7. należałoby zapytać, czy pacjenci dobrze i jednolicie rozumieją słowa „remisja” i „zaostrenie”, zwłaszcza, że dla każdego pacjenta słowa te mogą znaczyć nieco co innego; przydałaby się w tym miejscu dodatkowa krótka informacja dla pacjentów co należy rozumieć pod tymi pojęciami.

Analiza statystyczna została przeprowadzona poprawnie a zastosowane testy były wystarczające.

Wyniki zostały przedstawione bardzo szczegółowo, zarówno w tekście, jak i w postaci 25 tabel, 7 rycin, i 17 wykresów. Średnia sztywność wątroby wynosiła u pacjentów z IBD –

5,18 kPa, w podgrupie UC – 5,04 kPa, w podgrupie z CD – 5,34 kPa, czyli były to wyniki w granicach normy. U 17 pacjentów (18,28%) stwierdzono sztywność wątroby w granicach 6-7,1 kPa, u 25 (26,88%) chorych sztywność w zakresie 5-6 kPa, 38 (40,86%) pacjentów miało 4-5 kPa, a u 8 (8,60%) chorych pomiary wykazały <4kPa. Jedynie u 5 osób (5,48%), w tym u 1 pacjenta z UC i 4 z CD stwierdzono na podstawie sztywności wątroby wartość włóknienia F2 w skali METAVIR. W całej badanej grupie nie stwierdzono zmian sugerujących włóknienie F3-F4. U mężczyzn zarówno w całej grupie z IBD jak i podgrupie z CD wartości sztywności wątroby były znacząco statystycznie wyższe u mężczyzn.

Autorka nie wykazała zależności pomiędzy wynikami SWE a wiekiem pacjentów, czasem trwania choroby zapalnej jelita, przebytym zabiegiem operacyjnym z powodu IBD, stężeniem albuminy, białka całkowitego czy obecnością stłuszczenia wątroby, BMI, obwodem talii czy w zależności od stosowanych leków. W obu grupach (UC i CD) częstość stłuszczenia wątroby i zespołu metabolicznego była porównywalna.

Średnie wartości SSp.PLUS w całej badanej grupie, jak również w grupie UC i CD były bardzo podobne i wynosiły około 1550 m/s. Doktorantka wykazała natomiast istotnie niższe wartości SSp.PLUS u pacjentów ze stłuszczeniem w porównaniu z pacjentami bez stłuszczenia. Ponadto w grupie 39 pacjentów z  $SSp.PLUS \leq 1537$  m/s (ze stłuszczeniem wg tej metody) było 27 (69,23%) pacjentów z cechami stłuszczenia wątroby w USG i 12 (22,64%) bez stłuszczenia. Wyliczenia procentowe wydają się nieprecyzyjne, gdyż  $69,23 + 22,64 = 91,87$ , gdzie jest pozostałe 8,13%?. Natomiast w grupie 54 pacjentów z  $SSp.PLUS > 1537$  m/s (bez stłuszczenia wg tej metody) było 13 chorych (jaki to procent? – brak w tekście) ze stłuszczeniem wątroby w USG i 41 chorych (77,63%) bez stłuszczenia. Używając USG jako metody referencyjnej do oceny obecności stłuszczenia, a za punkt odcięcia 1537 m/s Doktorantka obliczyła czułość – 67,5%, swoistość – 65,1 %, PPV – 69,2 %, NPV – 75,9%. Pacjenci z  $SSp.PLUS \leq 1537$  m/s mieli istotnie statystycznie wyższe BMI i byli starsi. Autorka wykazała też ujemną korelację pomiędzy SSp.PLUS a obwodem talii w każdej grupie oraz pomiędzy SSp.PLUS względem wieku ale tylko w grupie z CD.

Średnia wartość pomiarów Att.PLUS w grupie pacjentów z nieswoistymi chorobami jelit wynosiła 0,383 dB/cm/MHz i nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy CU i CD. Chorzy z obecnością stłuszczenia wątroby wykazanego na podstawie USG mieli wyższe wartości Att.PLUS, przy czym odnosiło się to do pacjentów z UC. Doktorantka wykazała, że wraz ze wzrostem BMI, jak również obwodu talii wzrastała też wartość Att.PLUS, a w grupie z CU wykazała dodatnią korelację Att.PLUS z wiekiem pacjentów. Niezrozumiała

jest tabela 21, gdzie podana jest wartość średnia Att.PLUS i SD tylko dla chorych z UC, podczas gdy wartości min., max., 25Q, M, 75Q dla wszystkich grup.

Doktorantka wykazała ujemną korelację HSI (Hepatic Steatosis Index) z SSp.PLUS oraz dodatnią korelację HSI z Att.PLUS. Nie została wykazana korelacja FIB-4 ze sztywnością wątroby w pomiarach elastografii 2D-SWE, SSp.PLUS, Att.PLUS. Trzeba jednak podkreślić, że wartości wskaźnika FIB-4 w przedziale 1,45 – 2,67 miało 6 pacjentów z IBD, a tylko 3 osoby z IBD i stłuszczeniem, tak więc trudno tu mówić o dużym znaczeniu tych wyliczeń.

Doktorantka pisze na stronie 77, że „Wykazano dodatnią korelację wartości wskaźnika NFS z SSp.PLUS. W sąsiednim (poniższym) akapicie pisze, że wykazano ujemną korelację NFS z SSp.PLUS w grupie z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, co jest zgodne z wynikami w tabeli 23. Wymaga to wyjaśnienia i uściślenia.

Doktorantka nie wykazała korelacji APRI ze średnimi wartościami elastyczności wątroby w SWE w żadnej grupie. Używając wskaźnika BARD score, nie wykazała istotnych statystycznie różnic w średnich wartościach elastyczności miększu wątroby w badaniu 2D-SWE w żadnej z grup.

Dyskusję (18 stron) Doktorantka przeprowadziła rzeczowo, szczegółowo odnosząc się do uzyskanych przez siebie wyników i porównując z wynikami uzyskanymi przez innych autorów. Sposób przeprowadzenia dyskusji świadczy o dobrym zrozumieniu tematu i wnikliwości, a także umiejętności przeprowadzenia analizy naukowej. Dobór cytowanego piśmiennictwa właściwy. Na podkreślenie zasługuje również krytyczne podejście do własnych wyników i wskazanie ograniczeń pracy, które Autorka wymienia niezwykle trafnie, zgodnie z odczuciami recenzenta.

Następnie Doktorantka zamieszcza w swojej rozprawie bardzo rozbudowane wnioski, w liczbie 8. Są one bardzo szczegółowe ale wydają się zbyt obszerne. Stanowią właściwie streszczenie wyników, częściowo również dyskusji. Zawierają ponadto stwierdzenia ogólne, które nie przyczyniają się do lepszego zrozumienia uzyskanych wyników. Na przykład wniosek 7. składa się z czterech zdań, w tym trzech długich, a dwa ostatnie to: „Wskazane są dalsze badania w tym zakresie. Potrzebne są również badania, na większych grupach pacjentów itd. itd.”. Lepiej byłoby, gdyby wnioski były krótkie, zwięzłe, trafiające w sedno sprawy. Tym niemniej, biorąc pod uwagę ilość uzyskanych wyników recenzent docenia, iż Doktorantka chciała się podsumowująco odnieść do znacznej części z nich.

Piśmiennictwo zawiera 156 pozycji, dobrze wybranych z literatury światowej, przy czym większość z nich pochodzi z ostatnich 5 lat.

Reasumując, Doktorantce udało się utworzyć wartościową pracę, mającą istotne walory poznawcze, a także praktyczne. Wykazała się bogatą wiedzą dotyczącą patologii chorób zapalnych jelit, choroby tłuszczeniowej wątroby, różnych technik ultrasonograficznych, jak również wykorzystania różnorodnych paneli badań laboratoryjnych w określaniu stopnia tłuszczenia wątroby. Umiejętnie operuje zdobytą wiedzą. Eksperyment badawczy został zaplanowany właściwie, badania przeprowadzono konsekwentnie i prawidłowo. Autorka uzyskała wiele wyników, które zostały właściwie przedstawione, a następnie omówione. W dyskusji Doktorantka wykazała się dużą wiedzą i umiejętnością komentowania uzyskanych wyników.

Do niedoskonałości pracy należy zaliczyć brak dokładniejszego przedstawienia stopnia zaawansowania chorób zapalnych jelit wśród badanych pacjentów, nieco małą grupę badaną zwłaszcza w aspekcie małej ilości chorych z uszkodzeniem mięszowym wątroby w postaci tłuszczenia i włóknienia. Ponadto niżej podpisany recenzent wymienił kilka uwag powyżej, komentując na bieżąco podczas analizowania rozprawy doktorskiej. Doktorantka nie uniknęła też kilku niedoskonałości stylistycznych, kilku niezbyt jasnych sformułowań oraz błędów literowych a także interpunkcyjnych. Nie zmienia to jednak wysokiej oceny pracy przez recenzenta, a powyższe sugestie mają na celu jedynie zwrócenie Doktorantce uwagi na konieczność dalszego udoskonalania warsztatu pisarskiego podczas publikowania prac.

Podsumowując, rozprawa doktorska pani lek. Dominiki Anny Ślósarz spełnia warunki określone w Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U.2018 poz. 1668). W związku z tym mam wielką przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie pani Dominiki Anny Ślósarz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Marek Waluga  
Specjalista chorób wewnętrznych  
i GASTROENTEROLOGII  
Nr prawa wyk. zawodu 8399030

