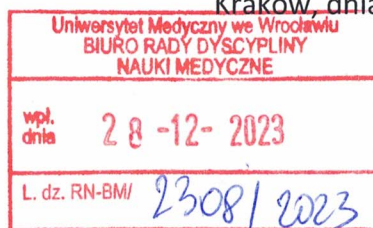


Prof. dr hab. Tomasz Mach  
Katedra i Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kraków, dnia 19.12.2023 r.



### O C E N A

#### Rozprawy doktorskiej lek. Dominiki Anny Ślósarz pt.

#### "Rola elastografii w ocenie układu pokarmowego u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit"

Promotor: Prof. dr hab. Elżbieta Poniewierka, promotor pomocniczy Dr n. med. Radosław Kempieński

wykonana na podstawie uchwały Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 1070/X/2023 i pisma Pani Prof. dr hab. Agnieszki Haloń - Przewodniczącej Rady z dnia 21.11.2023 r.

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NZJ), do których należy choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), są chorobami o wzrastającej częstości występowania na świecie i nie do końca poznanej etiopatogenezie. Uwzględnia się w niej czynniki genetyczne, środowiskowe, w tym narażenie na stres, niewłaściwą dietę, zaburzenia mikrobioty jelitowej, immunologiczne i infekcyjne. Choroby mają przewlekły charakter z okresami zaostrzeń i remisji, czyli wyciszenia procesu zapalnego i objawów, wśród których głównym symptomem WZJG jest biegunka i jej następstwa, a w ChL-C bóle brzucha, gorączka, utrata masy ciała, biegunka i inne. W rozpoznaniu uwzględnia się wywiad, badanie przedmiotowe, badania endoskopowe przewodu pokarmowego i histopatologiczne oraz badania radiologiczne, zwłaszcza enterografię rezonansem magnetycznym (RM) lub tomografię komputerową (TK). NZJ ujawniają się najczęściej w młodym wieku i mają istotny, negatywny wpływ na jakość życia chorych, na decyzje dotyczące wyboru zawodu i ich życie rodzinne. Ugruntowaną pozycję w leczeniu zajmują klasyczne leki, jak aminosalicylany, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne, zwłaszcza tiopuryny, w szczególnych sytuacjach klinicznych antybiotyki oraz coraz liczniejsze leki biologiczne.

Poza typowymi zmianami patologicznymi w obrębie przewodu pokarmowego u części chorych z NZJ występują powikłania pozajelitowe. Stanowią istotny problem kliniczny, mogą dotyczyć różnych narządów, w tym wątroby i dróg żółciowych. Nieprawidłowe wyniki testów

wątrobowych występują u ok. 20% chorych, wiele ma charakter uszkodzenia mięszonego wątroby lub cholestatycznego powodowanych m.in. niepożądanym działaniem wielu leków, Natomiast rzadko występuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH), niekiedy w postaci zespołów nakładania np. AIH + PSC. Do innych istotnych chorób towarzyszących NZJ należy stłuszczenie wątroby, które może być spowodowane wieloma przyczynami niezależnie od choroby jelita, zaburzeniami metabolicznymi, przewlekłym spożywaniem alkoholu, niektórymi lekami, zakażeniami zwłaszcza HCV, chorobami wrodzonymi, jak hemochromatoza, rzadka choroba Wilsona i niedobór alfa<sub>1</sub>-antytrypsyny, a także przez endotoksemię wywołaną uszkodzeniem bariery jelitowej w nasilonym jego zapaleniu. Najczęstszą obecnie chorobą wątroby, dotyczącą około 30% populacji generalnej, jest choroba stłuszczeniowa wątroby z zaburzeniami metabolicznymi (od 2023 r. nowa nazwa MASLD, dawna nazwa NAFLD lub MAFLD), takimi jak nadwaga lub otyłość, cukrzyca typu 2, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze. Przewlekła MASLD z procesem zapalnym wątroby, czyli stłuszczeniowe zapalenie wątroby z zaburzeniami metabolicznymi, jest chorobą postępującą, prowadzi do włóknienia i marskości wątroby z nadciśnieniem wrotnym i rakiem wątrobowokomórkowym. Rozpoznanie zaawansowania włóknienia wątroby w MASLD i ocena jej rokowania przy pomocy wskaźników kliniczno-laboratoryjnych, jak zwalidowane FIB-4 czy NFS oraz ocena sztywności wątroby przy pomocy elastografii – są rekomendowane od kilku lat w algorytmie postępowania z chorym z MASLD (*vide* Mach T. Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2022).

### **Ocena merytoryczna pracy doktorskiej**

Przesłana do recenzji Rozprawa lek. Dominiki Anny Ślósarz na stopień naukowy doktora nauk medycznych jest oryginalną pracą badawczą opracowaną w postaci monografii. Promotorem jest prof. dr hab. Elżbieta Poniewierka, a promotorem pomocniczym Dr n. med. Radosław Kempieński z Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Rozprawa liczy 121 stron i podzielona została na typowe rozdziały. Wstęp napisany na 37 stronach (str. 7-43) składa się z 4 części. Doktorantka przedstawiła obraz kliniczny, klasyfikacje i leczenie WZJG i ChL-C, pozajelitowe manifestacje i powikłania NZJ, w tym przede wszystkim choroby wątroby, krótko o PSC, NAFLD (aktualna nazwa MASLD), polekowym uszkodzeniu wątroby. Opisała metodykę badań ultrasonograficznych (USG) i techniki elastograficzne oceny

sztynności wątroby i zasygnalizowała możliwość jej zastosowania w ocenie jelit w NZJ. Wskazała na możliwości badania nieinwazyjnego i inwazyjnego (biopsja wątroby) stłuszczenia, zapalenia i włóknienia wątroby.

Wstępny rozdział pracy doktorskiej został opracowany bardzo przejrzysto, starannie i szczegółowo w oparciu o poprawnie dobrane piśmiennictwo, ułatwiając czytającemu zapoznanie się z problematyką NZJ i metod diagnostycznych, w tym elastografii stosowanej do oceny wątroby. Przygotowując ten rozdział Doktorantka wykazała się bardzo dobrą znajomością podjętego tematu. W tej części rozprawy umiejętnie wprowadza czytelnika w zakres wiedzy dotyczącej uszkodzenia wątroby i ich przyczyn u chorych z WZJG i ChL-C. W sposób czytelny i z uwzględnieniem współczesnego piśmiennictwa prezentuje możliwości badania USG wątroby i zastosowanie elastografii w ocenie zaawansowania włóknienia tego narządu, metody te wykorzystwała w swojej pracy doktorskiej,

W kolejnym rozdziale (str. 44-45) lek. Dominika Ślósarz przedstawiła 8 szczegółowych celów pracy, którymi była ocena: częstości występowania włóknienia wątroby na podstawie badania elastyczności wątroby, zaawansowania włóknienia wątroby, związku średniej sztywności w trakcie badania dwuwymiarową elastografią SWE (2D-SWE) z 7 parametrami kliniczno-demograficznymi pacjentów, ocena zawartości tłuszczu w wątrobie dwoma metodami USG nieinwazyjnymi SSp.PLUS i Att.PLUS u chorych na NZJ, korelacje ww. badań i parametrów antropometrycznych ze stłuszczeniem wątroby w USG. Ostatnim, 8-ym celem była ocena wskaźników i indeksów biochemicznych stłuszczenia (HSI) i włóknienia wątroby (NFS, FIB-4, APRI, BARD score) u chorych z NZJ i ich korelacja z wynikami elastografii.

W kolejnym rozdziale Materiał i Metody (str. 46-56) Doktorantka przedstawiła grupę 93 pacjentów z NZJ, w tym 49 z WZJG i 44 z ChL-C. Podała kryteria włączenia i wyłączenia do badań oraz informację o uzyskaniu zgody uczelnianej Komisji Bioetycznej, której kopię umieściła na końcu pracy. Podała zastosowaną autorską Ankietę, załączoną do pracy, która dotyczyła informacji o chorych, przebiegu ich chorób, stosowania używek i leczenia, w tym operacyjnego. Opisała zastosowane badania laboratoryjne (jednak bez podania metod, czy miejsca oznaczeń), indeksy i wskaźniki biochemiczne stłuszczenia i włóknienia wątroby. Szczegółowo opisała technikę badania USG i elastografię wątroby metodą SWE z oceną wskaźników Att.PLUS i SSp.PLUS i z podaniem ilustracji wyników.

Pomimo braku różnic w średnim wieku badanych, zwraca uwagę duży ich rozrzut wiekowy: w grupie WZJG 18-74 lata, w grupie ChL-C 18-68 lat. Znamienne więcej było chorych z ChL-C po zabiegach resekcyjnych jelita (43,12%), co potwierdza znany fakt częstych kwalifikacji do leczenia operacyjnego pacjentów z powikłaniami jelitowym w tej przewlekłej i poważnej chorobie. W kontekście celu badań, warto odnotować, że u połowy badanych (59,18% vs 50%) średni wskaźnik BMI był w przedziale normalnym, tj 18,5-24,99 kg/m, zaś w grupie WZJG mniej niż w ChL-C było chorych z niedożywieniem (BMI<18,5kg/m<sup>2</sup>), tj. 8% vs 25%. Warto zwrócić uwagę, że w grupie z WZJG więcej było chorych z hipercholesterolemią i wyższym LDL niż w ChL-C (oba wskaźniki zaburzeń metabolicznych istotne przy analizie MASLD/NAFLD). Ciekawe, że u chorych z NZJ stłuszczenie wątroby wg USG było rozpoznane u 43% badanych, a stłuszczenie u chorych z WZJG potwierdzono rzadziej (36,73%) w porównaniu z ChL-C (50%), jednak nie podano analizy statystycznej tych danych (wykres 3, str. 51). Na końcu rozdziału (str. 55-56) zaprezentowała właściwie dobrane metody analizy statystycznej wyników.

Wyniki (str. 57-79) lek. Dominika Ślósarz przedstawiła w formie opisowej oraz na 14 tabelach i 14 wykresach. Doktorantka wykazała istotnie zaawansowane włóknienie wątroby w stopniu METAVIR F2 u tylko 5 chorych z NZJ (5,48%) i częściej u mężczyzn. Nie stwierdziła zależności średnich pomiarów sztywności wątroby (LSM) z wiekiem, BMI, czasem trwania NZJ, przebyłym zabiegiem operacyjnym lub farmakoterapią. Nie wykazała także istotnych różnic w LSM między pacjentami z NZJ i stłuszczeniem wątroby względem pacjentów bez stłuszczenia. Natomiast zaobserwowała istotną zależność pomiarów SSp.PLUS i Att.PLUS u pacjentów ze stłuszczeniem w USG od pacjentów bez stłuszczenia. Badania wskaźników włóknienia wątroby metodami uwzględniającymi parametry biochemiczne krwi wypadły negatywnie.

W rozdziale Dyskusja (str. 80-97), lek. Dominika Ślósarz przedstawiła i przedyskutowała bardzo szczegółowo wyniki swoich badań z badaniami pojedynczych autorów zajmujących się podobną problematyką. Ta część pracy doktorskiej jest bardzo wartościowym kompendium wiedzy na temat stłuszczenia wątroby, technik USG wykonywanych w jego ocenie oraz dotyczącym wiedzy na temat tej choroby u pacjentów z NZJ. Należy podkreślić, że opracowując ten rozdział wykazała się bardzo dobrą znajomością tematu. Dyskusja została świetnie opracowana, w którym Doktorantka wykazała się swobodną umiejętnością posługiwania się danymi z poprawnie dobranego piśmiennictwa i zaprezentowała swoje przemyślenia. Bardzo ważnym stwierdzeniem lek. Dominiki Ślósarz jest podanie faktu, iż

(cytat, str. 81) "Patogeneza stłuszczenia wątroby u pacjentów z NZJ ma wieloczynnikową etiologię, która w dalszym ciągu jest w trakcie badań". Tym samym podkreśliła, że badana choroba może znacznie różnić się od „typowej” MASLD w populacji osób z zaburzeniami metabolicznymi bez innych czynników, które występują u chorych z WZJG lub ChL-C. Omówiła problematykę epidemiologiczną, kliniczną NAFLD (MASLD), zwróciła uwagę na złożoną i nie do końca poznaną etiopatogenezę i jej związek z NZJ. Podkreśliła brak polskich badań epidemiologicznych NAFLD. Doktorantka przytacza zmianę nazwy NAFLD na MAFLD w 2020r., warto jednak dodać, że ostatnio w 2023 r. eksperci wielu towarzystw naukowych zajmujących się chorobami wątroby wprowadzili kolejną nazwę tej najczęstszej obecnie choroby wątroby na świecie na MASLD (Rinella ME i wsp. Hepatology, 2023 May 1;77(5):1797).

Na końcu tego rozdziału Doktorantka nie zapomniała podać pewnych ograniczeń pracy, które podkreślają rzetelność Autorki. Pragnę zauważyć, że rozdział poświęcony omówieniu wyników jest bardzo dobrym opracowaniem zagadnienia dotyczącego stłuszczenia wątroby ocenianej metodą elastografii USG u chorych z NZJ.

Lek. Dominika Ślósarz podsumowuje swoją rozprawę doktorską 8 wnioskami (str. 98-99), które znajdują pełne potwierdzenie w przeprowadzonych badaniach i zawierają odpowiedź na założone cele pracy. Stwierdziła, że ocena zaawansowania uszkodzenia wątroby u chorych z NZJ jest wskazana w kontekście dalszego prognozowania ich przebiegu i że wiarygodne i przydatne w klinice mogą być w ocenie zaawansowania choroby pomiary sztywności wątroby mierzone techniką SWE.

Podsumowując ocenę merytoryczną pracy doktorskiej lek. Dominiki Ślósarz stwierdzam, że przedstawiła jasno cel swoich badań, które w pełni zrealizowała, przedstawiła grupy badane i zastosowała w pracy właściwie dobrane współczesne techniki badawcze, zastosowała odpowiednie testy analizy statystycznej, a uzyskane wyniki badań jasno udokumentowała w postaci czytelnych tabel, rycin i wykresów. Wyniki szczegółowo omówiła z uwzględnieniem aktualnego i dobrze dobranego piśmiennictwa, a poprawnie wyciągnięte wnioski odpowiadają na postawione cele pracy. Należy podkreślić, że wyniki badań Doktorantki posiadają ważne znaczenie z punktu widzenia poznawczego i klinicznego w codziennej praktyce, wymagają jednak przed upowszechnieniem walidacji na większych grupach badawczych.

Praca doktorska lek. Dominiki Ślósarz napisana jest poprawnym językiem polskim, dotyczy ważnego i mało poznanego zagadnienia naukowego, jakim jest wyjaśnienie zaawansowania przewlekłej choroby wątroby metodami elastograficznymi i biochemicznymi u chorych z WZIG i ChL-C. Recenzowana praca stanowi wartościowe opracowanie dotąd nieznanego problemu klinicznego, posiada potencjalne znaczenie aplikacyjne i dowodzi dojrzałości naukowej Doktorantki oraz zdolności i umiejętności prowadzenia pracy badawczej.

Na końcu pracy doktorskiej zamieszczony został Spis 25 tabel, 7 rycin i 17 wykresów, Streszczenia w języku polskim i języku angielskim oraz załączniki (Ankieta dla pacjentów i zgoda Komisji Bioetycznej). Streszczenia są krótkie, zwięzłe opracowane, zawierają najważniejsze informacje dotyczące założeń pracy doktorskiej, celu, zastosowanych metod, uzyskanych wyników i wniosków wynikających z tych badań.

### Ocena metodologiczna

Piśmiennictwo zawiera 156 pozycji, głównie pochodzenia zagranicznego, opublikowanych w latach od 1954 (jedna poz. Nr 17, z roku 1976 poz. 32) do 2023 r., przy czym większość stanowią pozycje z ostatnich lat. Prace zostały cytowane według kolejności omawianego problemu.

Piśmiennictwo wymaga wielu poprawek, ujednoczenia, korekt nazw czasopism – albo skróty albo pełne nazwy, korekt kolejności danych bibliograficznych (rok, wolumen, strony), przy niektórych pozycjach nie podano stron publikacji (np. 10, 111), pozycje 23 i 24 są powtórzeniami, do korekty pozycje: 3, 15, 20, 31, 32, 36, 40, 41. Zwyczajowo nie podaje się nazw wydawnictw czasopism, a takie widnieją w wielu publikacjach (poz. 43, 48, 52, 56, 61, 63, 68, 69,91, 93, 99, 110, 115, 117, 119, 128), wymaga ujednoczenia zasada podawania numerów „doi” (pełne liczby, czy w ogóle konieczne w pracy doktorskiej?).

Monograficzna praca doktorska ma poprawny, typowy układ stosowany w pracach doktorskich. Została napisana jasno i poprawnie, problemy i hipotezy badawcze zostały poprawnie przedstawione, metody badawcze dobrane adekwatnie do realizacji celów, a wyniki badań dobrze opracowane i umieszczone na tabelach, rycinach i wykresach. Te dwie ostatnie formy prezentacji można było podać pod wspólną nazwą „Ryciny”.

### Uwaga krytyczna

Tematem Rozprawy Doktorskiej lek. Dominiki Anny Ślósarz jest „Rola elastografii w ocenie układu pokarmowego u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit”. Należy jednak podkreślić, że Doktorantka oceniała przy pomocy elastografii z uwzględnieniem testów biochemicznych tylko wątrobę, jej stłuszczenie i zaawansowanie włóknienia. Tytuł pracy dotyczy szerszego problemu, a *de facto* badania ograniczone są tylko wątroby, jako gruczołu należącego do układu pokarmowego. Przy tak sformułowanym tytule, czytelnik może przypuszczać, że badano elastograficznie jelita, jako główną część układu pokarmowego, które też ulegają włóknieniu w przebiegu przewlekłego zapalnego procesu, przed wszystkim w ChL-C. Tym problemem Doktorantka w ogóle się nie zajmowała, chociaż, owszem, zasygnalizowała tą kwestię we wstępie i w dyskusji.

Poza tym, po szczegółowym zapoznaniu się z przedstawioną do oceny Rozprawą Doktorską, nie wnoszę innych uwag krytycznych, a te powyżej przedstawione nie umniejszają wartości recenzowanej pracy, natomiast mogą być przydatne Doktorantce i wykorzystane przy przygotowaniu publikacji.

#### Wniosek końcowy

Lek. Dominika Anna Ślósarz w swojej Rozprawie Doktorskiej, mającej charakter monografii, przedstawiła jasno założenia i cel pracy, zastosowała stosowne do tematyki najnowsze metody badawcze, badania przeprowadziła na grupach chorych z WZJG i ChL-C, uzyskane wyniki starannie zaprezentowała w formie opisowej i graficznej oraz poprawnie je przeanalizowała i przedyskutowała z uwzględnieniem aktualnego piśmiennictwa, a przede wszystkim, co wymaga podkreślenia, badania Doktorantki mają charakter nowatorski i posiadają potencjalne znaczenie aplikacyjne w gastroenterologii, wnoszą nowe i ważne fakty na temat technik oceny zawansowania choroby wątroby u chorych z NZJ.

**W podsumowaniu stwierdzam, że Rozprawa Doktorska lek. Dominiki Anny Ślósarz spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U. 2018 r. poz. 1668) i wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Dominiki Anny Ślósarz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

19-12-2023  
data sporządzenia recenzji

  
podpis recenzenta  
specjalista chorób wewnętrznych  
specjalista gastroenterologii  
Kraków, ul. Długa 31/5  
8365103 980635722