

Sosnowiec, 25.01.2024

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Dominiki Ślósarz pt. *”Rola elastografii w ocenie układu pokarmowego u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit”.***

Przedstawiona mi do oceny dysertacja doktorska liczy 119 stron typowego maszynopisu i tabel oraz streszczenia w języku angielskim i polskim. Praca ma typowy układ oraz zachowane właściwe proporcje poszczególnych rozdziałów. We wstępie w sposób szczegółowy omówiono etiopatogenezę nieswoistych chorób zapalnych jelit (NZJ), manifestacji pozajelitowych NZJ (ang. extraintestinal manifestations-EIMs) oraz elastografii i jej zastosowania u chorych na NZJ. Wiedza Autorki wynika zapewne nie tylko ze znajomości literatury, ale również z praktyki klinicznej jaką Autorka mogła odbywać pod opieką Promotora, która jest uznanym autorytetem w tym zakresie.

26 marca 1827 roku, najbardziej szanowany muzyk swoich czasów i jeden z najwybitniejszych w dotychczasowych dziejach ludzkości, Ludwig van Beethoven, zmarł w wieku 57 lat z powodu zdekompensowanej marskości wątroby. Już wkrótce po jego śmierci zaczęto spekulować odnośnie do natury tych długotrwałych dolegliwości, które ostatecznie doprowadziły do śmierci kompozytora. Przez wiele lat

dominował pogląd, że przyczyną marskości było nadużywanie alkoholu. Całkiem niedawno, po metagenomicznym badaniu pięciu różnych próbek włosów, których pochodzenie przypisywano Beethovenowi, zasugerowano, że dodatkowo cierpiał na wirusowe zapalenie wątroby typu B. Beethoven cierpiał również na epizody skurczów brzucha i krwistą biegunkę już od późnych lat młodzieńczych, "reumatyzm", nawracającą żółtaczkę, nawracające zapalenie oka i - co najbardziej znane - postępującą utratę słuchu. Próby pogodzenia tych licznych danych w jedną nadrzędną diagnozę były w dużej mierze nieprzekonujące. Dopiero w 2005 roku Karmody i Bachor wysunęli hipotezę, że słynny kompozytor cierpiał na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. Ulcerative Colitis – UC), a opisywane powyżej objawy były EIMs w przebiegu NZJ takimi jak pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. Primary Sclerosing Cholangitis - PSC) i rzadki niedosłuch czuciowo-nerwowy. Połączenie PSC i NZJ, w szczególności UC, stanowi dobrze znaną konstelację. NZJ występuje u 60-80% pacjentów chorujących na PSC, natomiast PSC rozpoznaje się u 2-14% pacjentów chorych na NZJ. Obecnie dysponujemy dobrze ugruntowaną wiedzą dotyczącą EIMs w przebiegu NZJ, które mogą dotyczyć wielu narządów, w tym nie związanych z układem pokarmowym. Często EIMs wymagają specyficznego leczenia, mogą występować razem z zaostrzeniami i reagować na leczenie NZJ lub mogą być niezależne od aktywności NZJ. Zarówno u pacjentów chorych na CD, jak i na UC, EIMs najczęściej dotyczą układu mięśniowo-szkieletowego (np. spondyloartropatia osiowa i obwodowa, zapalenie przyczepów ścięgniastych), skóry (np. piodermia zgorzelinowa, rumień guzowaty, zespół Sweeta i aftowe zapalenie jamy ustnej), wątroby i dróg żółciowych (pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych,

stłuszczenie wątroby) oraz oczu (zapalenie nadtwardówki, zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka i tęczówki). Objawy narządowe mogą nie być klinicznie oczywiste ani łatwe do wykrycia. Na przykład, u nawet u 18% chorych na NZJ wykazuje się obecność ostrego lub przewlekłego zapalenia trzustki (nie związanego z lekami stosowanymi w leczeniu NZJ takimi jak np. azatiopryna). U tych chorych najczęściej choroba trzustki jest bezobjawowa lub manifestuje się skompoobjawową niewydolnością zewnątrzwydzielniczą, nieprawidłowościami w obrazie przewodu trzustkowego i hiperamylazemią. Obecność przeciwciał przeciwko zewnątrzwydzielniczej tkance trzustki (PAbs) wykazuje się nawet u 29% pacjentów chorych na CD. EIMs u chorych na NZJ stanowią wyzwanie dla lekarzy zajmujących się problematyką NZJ, a postęp jaki dokonuje się w tym zakresie jest niewystarczający. Dlatego podjęcie badań służących ocenie szczególnej manifestacji pozajelitowej NZJ jaką jest patologia wątroby jest istotną i cenną inicjatywą naukową.

Do badań włączono prospektywnie 93 chorych, w tym 49 chorych (52,69%) na UC i 44 (47,31%) na CD. Spośród wszystkich chorych 44 było kobietami; średni czas trwania NZJ pacjentów objętych badaniem wynosił prawie 11 lat; jest to o tyle ważne w aspekcie uzyskanych wyników, że po tak długim okresie trwania NZJ należałoby się spodziewać stosunkowo dość dużej liczby chorych z obecnością EIMs, w tym patologii wątroby bowiem uważa się, że ryzyko wystąpienia uszkodzenia tego narządu i dróg żółciowych w przebiegu NZJ, a zwłaszcza CU, wzrasta z czasem trwania choroby podstawowej. Z kolei obserwacje te nie są tak jednoznaczne w odniesieniu do chorych na CD, u których większe ryzyko wystąpienia nieprawidłowych tzw. parametrów biochemicznych funkcji wątroby odnotowuje się zwykle w początkowym

okresie choroby. U wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania oceniono obecność stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym oraz wykonano elastografię SWE oraz dokonano pomiarów SSpPLUS, AttPLUS oraz obliczono wskaźniki HSI, FIB-4, NFS, APRI oraz BARD-score. Uważam, że wybór elastografii fali poprzecznej (ang. shear wave elastography-SWE) był trafny bo choć jest o metoda wprowadzona kilka lat temu, a zatem młodsza niż klasyczna elastografia dynamiczna (ang. transient elastography-TE) to w chwili obecnej dysponujemy wystarczającą liczbą publikacji i doświadczeń w tym zakresie. Elastografia fali poprzecznej polega na indukowaniu kilku fal na różnych głębokościach badanego narządu, które, nakładając się na siebie, generują falę poprzeczną o kształcie zbliżonym do stożka. Zaletą tej metody (w porównaniu z TE) jest jej zintegrowanie z aparatem USG, co daje możliwość bardzo precyzyjnego określenia badanego obszaru. Spektrum analizy jest szersze niż w TE i wynosi od 2 do 150 kPa, natomiast samo badanie, od strony technicznej jest trudniejsze niż TE i wymaga znajomości podstaw anatomii jamy brzusznej. W tym miejscu brakuje mi odniesienia dotyczącego osoby wykonującej badanie ultrasonograficzne i elastografię. Czy Doktorantka wykonywała badanie samodzielnie, czy korzystała z udziału doświadczonego w tym zakresie ultarsonografisty?

Cele pracy zostały zdefiniowane jasno i precyzyjnie i ogólnie rzecz biorąc była to ocena ewentualnego stłuszczenia i włóknienia wątroby u chorych na NZJ przy użyciu średniej elastyczności wątroby mierzonej dwuwymiarową elastografią fali poprzecznej oraz ocena włóknienia wątroby w skali METAVIR w badanej grupie chorych na NZJ. W tym miejscu warto jednak podkreślić, że jeżeli chodzi o schorzenia

wątroby, najwięcej badań z wykorzystaniem elastografii dotyczy chorych z zapaleniami i marskością wątroby w przebiegu przewlekłych zakażeń wirusami pierwotnie hepatotropowymi typu B i C. W przeciwieństwie do powyższych metoda ta jest słabiej zwalidowana w takich schorzeniach jak niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, alkoholowe uszkodzenie wątroby czy choroby cholestatyczne. Co więcej uważa się, że elastografia jest wysoce wiarygodną metodą w potwierdzeniu rozpoznania z jednej strony zdrowej, a z drugiej — marskiej wątroby, a zatem w ocenie dwóch końców continuum, jakim jest typowa progresja przewlekłego uszkodzenia wątroby bez względu na etiologię. Natomiast nieco mniejszą wiarygodność metody przypisuje się w odniesieniu do etapów pośrednich włóknienia, czyli stopnia zwłóknienia F1–F3 (w skali Metavir). Cennym elementem pracy było zastosowanie stosunkowo nowych technik nieinwazyjnej oceny stłuszczenia wątroby takich jak AttPLUS i SSpPLUS pomimo, że brak wciąż uznanych wartości odcięcia dla tych metod. Przy użyciu powyższych Doktorantka uzyskała ciekawe wyniki wykazując, że istotne włóknienie (F2) wątroby wystąpiło u pięciu tj. 5,5% poddanych analizie chorych z czego 4 było mężczyznami chorującymi na CD, a trzech z nich poddanych było zabiegowi resekcijnemu jelita cienkiego. Wykazano, że średnie wartości sztywności wątroby (ang. liver stiffness measurment – LSM) były istotnie statystycznie wyższe ( $p=,00045$ ) u mężczyzn w całej badanej grupie chorych na NZJ jak i w rozbiu u chorych na UC i CD. Natomiast nie wykazano korelacji pomiędzy wartością LMS, a innymi parametrami takimi jak wiek, czas trwania choroby i inne. Z kolei wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy wskaźnikiem AttPLUS, a

stłuszczeniem wątroby ogółem u chorych na NZJ i UC ( $p>,05$ ), nie wykazano takiej zależności u chorych na CD ( $p=,187$ ).

Wnioski jakie postawiła Doktorantka zostały sformułowane jasno choć należy podkreślić, że nieco odbiegają od przyjętych danych. W literaturze częstość występowania NAFLD u pacjentów chorych na NZJ jest zmienna. Dwie metaanalizy wykazały łączną częstość występowania NAFLD w NZJ na poziomie 27,5% [*Voss J i wsp. Hepatobiliary phenotype of individuals with chronic intestinal disorders. Sci Rep 2021; 11: 19954, PMID: 34620902 DOI: 10.1038/s41598-021-98843-7*] i 32% [*Yen HH i wsp. Evaluation of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease using controlled attenuation parameter technology: A Taiwanese retrospective cohort study. PLoS One 2021; 16: e0252286, PMID: 34043691 DOI: 10.1371/journal.pone.0252286*]; starszy wiek, otyłość, cukrzyca typu 2, dłuższy czas trwania NZJ i wcześniejsze zabiegi chirurgiczne były głównymi czynnikami ryzyka związanymi z rozwojem NAFLD [*Likhitsup A i wsp. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor therapy. Ann Gastroenterol 2019; 32: 463-468, PMID: 31474792 DOI: 10.20524/aog.2019.0405*]. Z kolei metaanaliza dotycząca roli leczenia NZJ na ryzyko wystąpienia NAFLD nie wykazała istotnego związku między lekami różnych typów (tj. steroidami, biologicznymi, immunomodulatorami, metotreksatem) a ryzykiem rozwoju patologii wątroby [*Lapumnuaypol K i wsp. Effects of inflammatory bowel disease treatment on the risk of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018; 30: 854-860, PMID:29697458 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001144*], co pozostaje w zgodzie z

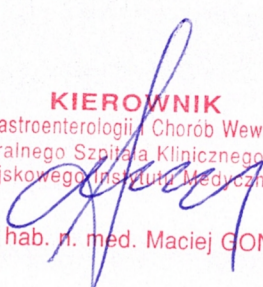
wynikami uzyskanymi przez Doktorantkę. W kilku badaniach odnotowano również większą częstość występowania NAFLD u chorych na NZJ z ciężką aktywną postacią choroby. Jak sama Doktorantka pisze praca ma swoje ograniczenia, do których zaliczono brak grupy kontrolnej argumentując to faktem iż badanie miało na celu ocenę użyteczności elastografii u chorych na NZJ oraz faktem, że większość autorów badań z zastosowaniem techniki TE również nie konstruowała grupy kontrolnej. Biorąc pod uwagę liczne doniesienia i ugruntowany pogląd, że stłuszczenie wątroby jest funkcją czasu trwania NZJ wydaje się, że dobrą grupą kontrolną byłaby grupa chorych, z krótko trwającą NZJ, np. do roku i bez innych EIMs. W tym miejscu brakuje również wiadomości odnośnie do występowania innych EIMs u badanych przez Doktorantkę chorych, ale rozumiem, że ich po prostu nie stwierdzano. Inne podnoszone przez Autorkę ograniczenia wydają mi się nadmiernie uwydatnione i nie czyniłbym z nich zarzutu do pracy.

Reasumując praca lek med. Dominiki Ślósarz pt. ***"Rola elastografii w ocenie układu pokarmowego u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit"*** została wykonana bardzo sumiennie i nie mam istotnych uwag redakcyjnych i merytorycznych. Wnioski z niej płynące, po szerokim upowszechnieniu, mogą wpłynąć na istotną poprawę skuteczności diagnostycznej chorych na NZJ w zakresie wykrywania i ewentualnie monitorowania wątrobowych EIMs u chorych na NZJ.

Biorąc powyższe pod uwagę stwierdzam, że praca pt. ***"Rola elastografii w ocenie układu pokarmowego u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit"*** spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (tj.Dz.U.2018 poz.1668) i wnoszę do Rady

Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Dominiki Ślósarz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

**KIEROWNIK**  
Kliniki Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych  
Centralnego Szpitala Klinicznego MON  
Wojskowego Instytutu Medycznego

  
prof. dr hab. n. med. Maciej GONCIARZ