

Katowice, 07 kwietnia 2019 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Panek-Jeziornej z Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu pt. „Zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych w nieswoistych zapaleniach jelit”.

Nieswoiste zapalenia jelit NZJ stały się aktualnie jednym z najistotniejszych zagadnień współczesnej gastroenterologii. Częstość występowania wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) oraz choroby Leśniowskiego Crohna (chLC) wydaje się wzrastać. O ile w starych podręcznikach podawano liczby rzędu kilkudziesięciu na 100000, to najnowsze dane wskazują, że dla WZJG i Europy liczba ta wynosi około 500 na 100000 a dla chLC przekroczyła 300/100000. Liczby te szczegółowo podaje Doktorantka wg najnowszych danych z 2018 roku cytowanych za bardzo dobrym czasopismem.

Etiologia NZJ jest wieloczynnikowa i nadal badana. Istotny udział w niej mają czynniki genetyczne, immunologiczne, środowiskowe, w tym także infekcyjne. Znane jest częstsze występowanie tych chorób u członków najbliższej rodziny chorego w porównaniu do ogólnej populacji. Wśród czynników środowiskowych mających wpływ na rozwój i przebieg choroby wymienia się dietę, otyłość, stosowanie niektórych leków. Istotny jest związek występowania i zaostrzenia przebiegu chLC u palaczy tytoniu i częściowa odwrotna zależność w przypadku WZJG. Coraz więcej jest danych na temat roli zmian jakościowych i ilościowych mikrobiomu przewodu pokarmowego, a także wzrostu przepuszczalności bariery jelitowej w rozwoju i przebiegu NZJ.

Objawy NZJ są bardzo zróżnicowane i u części chorych dotyczą nie tylko przewodu pokarmowego ale również innych narządów. Dominujące najczęściej objawy to różnie nasilona biegunka z domieszką krwi, anemizacja, dość często występują dolegliwości bólowe, a także zaburzenia wchłaniania. Istotne znaczenie ma różnicowanie z innymi chorobami powodującymi zapalenie, a w postaciach bólowych – z zespołem jelita nadwrażliwego (IBS).

W diagnostyce NZJ stosuje się metody laboratoryjne, endoskopowe i histopatologiczne oraz radiologiczne. Spośród metod laboratoryjnych oprócz klasycznej morfologii i stężenia CRP od kilku lat bardzo często stosowane jest stężenie kalprotektyny. Istotne jest też oznaczenie aktywności enzymów wątrobowych – aminotransferaz oraz enzymów cholestazy – fosfatazy alkalicznej i GGT (GGTP) z uwagi na towarzyszące często choroby wątroby i dróg

zółciowych, w tym bardzo niebezpieczne dla chorego pierwotne stwardniające zapalenie dróg zółciowych (PSC).

Leczenie jest złożone i obejmuje steroidoterapię, immunosupresję, preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA). Wzrasta też liczba chorych, u których klasyczna terapia okazuje się nieskuteczna, a narastająca steroidozależność i steroidooporność nakazuje sięgać po nowe metody terapii, w tym coraz nowsze leki biologiczne.

Problemy zaburzeń wchłaniania, a także zaburzenia krążenia kwasów zółciowych w NZJ, zwłaszcza w chLC są niewystarczająco zbadane.

Autorka niniejszej rozprawy doktorskiej podjęła się ważnego tematu zbadania zaburzeń wchłaniania kwasów zółciowych w NZJ.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Magdaleny Panek-Jeziornej liczy 107 stron i ma formę niepublikowanej monografii w twardej oprawie. Jej układ jest typowy dla rozpraw doktorskich z podziałem na rozdziały główne: wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, spis tabel i rycin a dodatkowo załącznik, którym jest kwestionariusz dla pacjentów z chLC i WZJG. Dysertacja zawiera 29 tabel, 10 rycin i 129 pozycji piśmiennictwa.

Rozdziały i podrozdziały są szczegółowo ujęte w spisie treści. We wstępie, który jest w sposób bardzo logiczny i przystępny podzielony na podrozdziały autorka przedstawia definicję i rys historyczny, następnie epidemiologię, etiologię i objawy obu chorób należących do NZJ. Opiera się przy tym na dobrych pozycjach piśmiennictwa, np. liczby odnośnie epidemiologii Doktorantka szczegółowo podaje wg najnowszych danych z 2018 roku cytowanych za bardzo dobrym czasopismem.

Wartościowym uzupełnieniem podrozdziału „Objawy” jest zwrócenie uwagi na dolegliwości przypominające IBS. Jest to istotne z uwagi na podnoszoną ostatnio częściowo wspólną etiologię obu chorób, a także występujące niekiedy trudności w różnicowaniu. W kolejnym podrozdziale omawia diagnostykę NZJ. Bardzo istotną częścią wstępu jest podrozdział dotyczący oceny aktywności nieswoistych zapaleń jelit. W podrozdziale tym Autorka omawia dokładnie tę ocenę, przedstawiając szczegółowo, z wykorzystaniem 8 tabel różne klasyfikacje. W kolejnym podrozdziale omawia leczenie NZJ, wspominając o różnych sposobach terapii, w tym również szeroko poruszonym ostatnio w świecie przeszczepie mikroflory jelitowej (FMT-*fecal microbiota transplantation*).

W kolejnym dużym podrozdziale wstępu Doktorantka zajmuje się kwasami żółciowymi, omawiając ich fizjologiczną rolę, biosyntezę i regulację cyklu krążenia jelitowo-wątrobowego. W następnym podrozdziale Autorka przedstawia jelitowy czynnik wzrostu fibroblastów FGF19, którym zajmuje się w swojej pracy doktorskiej. Kolejny podrozdział to „zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych”, a następny to „diagnostyka zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych”. W ostatnich dwóch podrozdziałach wstępu omawia leczenie zaburzeń wchłaniania i syntezy kwasów żółciowych oraz rolę kwasów żółciowych w patogenezie chorób jelit. Pomimo sporej objętości wstępu (28 stron) jest on napisany bardzo interesująco i z uwagi na istotę poruszanych zagadnień nie wydaje się zbyt długi.

W rozdziale „Założenia i cel pracy” Autorka szczegółowo przedstawia myśl, jaka przyświecała jej podczas przygotowywania się do realizacji całego badania. Następnie formułuje 1 cel główny i 4 cele szczegółowe.

W rozdziale „Materiał i metody” Autorka przedstawia charakterystykę pacjentów („osoby badane”), przedstawia jak przeprowadziła badanie podmiotowe przy dodatkowym zastosowaniu kwestionariusza załączonego do pracy. Do badania zakwalifikowała 81 osób, w tym 62 chorych z NZJ, a 19 osób włączyła do grupy kontrolnej. Chorych z NZJ podzieliła na 4 podgrupy: WZJG w remisji i zaostrzeniu oraz chLC, również w remisji i zaostrzeniu.

W kolejnych podrozdziałach przedstawia jak dokonywała klinicznej, a potem endoskopowej oceny aktywności NZJ w poszczególnych podgrupach. Następnie przedstawia, jakie wykonywała badania laboratoryjne, ze szczególnym uwzględnieniem oznaczeń stężenia FGF19 w surowicy. Rozdział ten zamyka opisaniem metod analizy statystycznej. Zastosowane testy statystyczne w wystarczającym stopniu umożliwiają właściwe wykorzystanie uzyskanych wyników i obiektywne wyciągnięcie wniosków.

W rozdziale „Wyniki” Autorka przedstawia w pierwszym podrozdziale ogólną charakterystykę badanych osób, wspomagając tekst 1 ryciną i 4 tabelami. Następnie przedstawia objawy jelitowe zamieszczając w tym miejscu również 4 tabele, które w sposób bardzo przejrzysty ilustrują szczegółowo dolegliwości chorych z jednoczesnym wskazaniem na potencjalne różnice pomiędzy podgrupami. Na uwagę zwraca dużą wnikliwość analizy poszczególnych objawów. Autorka z jednej strony szczegółowo analizuje objawy istotne dla badanych chorób, z drugiej strony w ogóle nie włącza do analizy objawów, które w codziennej praktyce często zgłaszają chorzy, a które są nieswoiste i nic nie wnoszą do diagnostyki ani oceny aktywności choroby. Świadczy to o bardzo dojrzałym spojrzeniu Doktorantki na podjęty przez Nią program

badania i umiejętność właściwej analizy naukowej. W kolejnych podrozdziałach przeprowadza kliniczną ocenę aktywności choroby (dołączając 2 ryciny), a następnie endoskopową ocenę zasięgu zmian zapalnych i ich aktywności (dołączając 1 tabelę i 4 ryciny). Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych przedstawia w sumie w 3 tabelach (razem z oceną istotności statystycznej różnic). Następnie przedstawia ocenę stężenia FGF19 w surowicy i kalprotektyny w stolcu, oraz analizę korelacji między stężeniem FGF19 a wybranymi parametrami. Na koniec rozdziału „Wyniki” przedstawia stosowane przez pacjentów leki, objawy pozajelitowe, choroby współistniejące, przebyte zabiegi operacyjne oraz liczbę chorych stosujących używki.

W rozdziale „Dyskusja” Doktorantka na ponad 13 stronach szczegółowo analizuje uzyskane przez siebie wyniki odnosząc je do dobrze wybranych pozycji piśmiennictwa. W dyskusji wykazuje się bardzo dobrą znajomością zagadnienia, dużym zaangażowaniem w założenia i realizację ambitnego tematu. Ponadto prawidłowo i z ostrożnością analizuje uzyskane wyniki wykazując dojrzałość oczekiwaną w pracy naukowej. Wskazuje na ograniczenia pracy i krytycznie je omawia. Analiza uzyskanych wyników jest przeprowadzona prawidłowo i bardzo szczegółowo, z dużą wnikliwością. W podsumowaniu dyskusji autorka stwierdza, że „badanie stężenia FGF19 w surowicy jako nowego markera zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych jest również narzędziem oceny mechanizmów regulacji ich krążenia jelitowo-wątrobowego”. Autorka wykazała, że do zakłócenia tych mechanizmów może dochodzić w obu postaciach NZJ, choć nie zawsze powodują one istotne klinicznie zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych.

Kolejnym rozdziałem są „Wnioski”, w których Doktorantka przedstawia aż 7 wniosków, które zasadniczo są uzasadnione i sformułowane prawidłowo. Spośród nich pierwsze 4 uznałbym za najważniejsze.

Piśmiennictwo obejmuje 129 pozycji, z których 49 pochodzi z ostatnich 5 lat. Piśmiennictwo to jest dobrze dobrane pod względem merytorycznym i prawidłowo cytowane w tekście.

Uwagi redakcyjne:

1. Autorka nie zamieściła osobnego spisu tabel i rycin. Biorąc jednak pod uwagę, że są one umieszczone w tekście, osobne spisy nie są niezbędne i nie utrudnia to czytania pracy; przydałyby się jednak w przypadku chęci wybiórczego spojrzenia na określone zagadnienie.
2. Niektóre różne wyrazy mają przypisane te same skróty (w spisie skrótów). Są to skrót K, który określa zarówno kobiety jak i grupę kontrolną oraz skrót M, który oznacza

zarówno mężczyzn jak i medianę; wprowadzie to powszechnie przyjęte skróty i na szczęście w tekście nie występuje żadna kolizja w interpretacji, jest to jednak pewna niezręczność.

3. Na stronie 6. zaledwie pojedynczy błąd literowy („ednoskopowa” zamiast „endoskopowa”).
4. Na stronie 23. wstępu w zdaniu dotyczącym kwasów żółciowych „...jako końcowy produkt rozkładu endogenego cholesterolu.” proponowałbym zamienić słowo „rozkładu” innym, np. „przemiany”, „metabolizmu” itp.
5. Na stronie 26. Autorka pisze, że „aktywacja TGR5 przez kwasy żółciowe ma istotne znaczenie w regulacji metabolizmu energetycznego zachodzącego w brązowej tkance żółciowej”. Czytelnik odczuwa niedosyt informacji w jakim kierunku przebiega ta regulacja.
6. Str.36 „Założenia i cel pracy” – z uwagi na spory objętościowo i szczegółowy wstęp, ten rozdział można by skrócić, zwłaszcza, że niektóre informacje są częściowo powtórzone. Natomiast jest jeden główny cel i cztery szczegółowe; można rozważyć w tytule użycie liczby mnogiej – „cele”.
7. Str.37 – w celach szczegółowych nr 3 oraz 4 Doktorantka pisze „Ocena korelacji...”; proponowałbym słowo „korelacji” zastąpić słowem bardziej ogólnym „zależności”, natomiast „korelację” pozostawić dla analizy statystycznej.
8. Na str.38 w rozdziale „Materiał i metody” zwraca uwagę bardzo krótka lista kryteriów wykluczenia; zachodzi pytanie czy faktycznie nie wykluczano chorych z ciężkimi schorzeniami innych narządów oraz stosujących wiele leków mogących potencjalnie wpływać na szereg parametrów, w tym również badanych przez Doktorantkę.
9. Na stronie 80. Autorka pisze, że do zalet oznaczania FGF 21 należy m.in. powtarzalność. To rzeczywiście ważna zaleta, którą trzeba jednak udowodnić specjalnymi testami statystycznymi. Dobrze byłoby zacytować odnośnik literaturowy. Nie wiadomo też czy Doktorantka miała na myśli powtarzalność długo- czy krótkoterminową.
10. Praca jest napisana bardzo starannie. Doktorantka nie ustrzegła się jednak kilku drobnych niezręczności stylistycznych, jak np. dwukrotne zamieszczenie słowa „natomiast” w jednym zdaniu na str. 69, czy niekiedy zbyt długich zdań (np. pierwsze zdanie akapitu podsumowującego dyskusję ma 4 i pół wiersza).

Należy bardzo wyraźnie podkreślić, że wymienione wyżej uwagi mają charakter drobnych sugestii wyszczególnionych w celu jak najlepszego przygotowania tej pracy do publikacji

w dobrym czasopiśmie medycznym i w żadnym stopniu nie umniejszają mojej bardzo wysokiej oceny rozprawy doktorskiej.

Reasumując, uważam, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska Magdaleny Panek-Jeziornej pt. „Zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych w nieswoistych zapaleniach jelit” porusza ważne aspekty dotyczące patofizjologii wchłaniania kwasów żółciowych w NZJ. Dysertacja stanowi istotne uzupełnienie stanu wiedzy w obszarze zarówno badań podstawowych jak i klinicznych. Wskazuje także na możliwość rozszerzonego wykorzystania badań nieinwazyjnych, w tym testów laboratoryjnych do oceny zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych i diagnostyki biegunki w NZJ. Autorka dysertacji wykazała się rzetelnością, wnikliwością i skrupulatnością, jak również bardzo dobrą znajomością warsztatu badawczego.

Biorąc pod uwagę powyższe, jak również fakt, że praca spełnia wszystkie warunki określone w rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz postępowaniu o nadanie tytułu profesora, zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto znakomity pomysł pracy badawczej, niezwykle rzetelne wykonanie pracy i wzorowa dokładność w przedstawieniu i opracowaniu wyników skłaniają mnie do postawienia wniosku o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej.

Z poważaniem

dr hab.n.med. Marek Waluga
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii
Prodziekan
Wydziału Lekarskiego w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny

PRODZIEKAN
Wydziału Lekarskiego w Katowicach
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
dr hab. n. med. Marek Waluga