



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

KATEDRA i KLINIKA GASTROENTEROLOGII PUM

ul. Unii Lubelskiej 1 71-252 Szczecin

tel. 91/4253211, fax:91/4253211 e-mail:kgastro@pum.edu.pl

Dr hab. n. med. Wojciech Marlicz

Klinika Gastroenterologii,

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani Joanny Sarbinowskiej pod tytułem „Rola manometrii przełykowej wysokiej rozdzielczości i specyficznych biomarkerów zapalenia w diagnostyce pacjentów z dysfagią i podejrzeniem eozynofilowego zapalenia przełyku”

Choroby górnego odcinka przewodu pokarmowego, pomimo znacznego postępu w diagnostyce i leczeniu, stanowią aktualne wyzwanie dla współczesnego lekarza, który w oparciu o zgłaszane przez pacjenta objawy, wybiera odpowiednie badanie diagnostyczne i decyduje o konkretnej terapii. Do schorzeń, które nadal stanowią wyzwanie dla współczesnej medycyny, należy niewątpliwie eozynofilowe zapalenie przełyku (EoE), choroba o przewlekłym i nawrotowym charakterze, manifestująca się m.in. dysfagią, a której częstość zachorowania w ostatnich dekadach dramatycznie wzrasta. W obrazie chorobowym pacjentów z EoE dominują objawy, wynikające m.in. z zaburzonej motoryki przełyku, co może skutkować m.in. utykaniem kęsów pokarmowych. Pacjenci z EoE mają znacznie obniżoną jakość życia. W etiopatogenezie tej choroby, która nie jest dokładnie poznana, odgrywają rolę mechanizmy autoimmunologiczne, a w badaniach histo-patologicznych stwierdza się przewlekły naciek zapalny z przewagą śród nabłonkowych eozynofili. Na skutek cofania treści kwaśnej z żołądka do światła przełyku oraz pod wpływem alergenów pokarmowych i wziewnych dochodzi do wzrostu stężenia i uwalniania różnych cytokin, interleukiny 5 (IL-5), 13 (IL-13) i eotaksyny 3 oraz białka zasadowego (MBP) i transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β) -

biomarkerów odpowiedzialnych za zwiększenie reaktywności mięśni gładkich i zaburzenia motoryki przełyku. Panendoskopia z pobraniem wycinków błony śluzowej celem oceny histopatologicznej jest nadal podstawowym badaniem diagnostycznym, wykorzystywanym także w ocenie postępów leczenia. Biomarkery zapalne oraz manometria przełykowa wysokiej rozdzielczości nie są obecnie wykorzystywane w algorytmach postępowania diagnostyczno-lecniczego.

W związku z powyższym Autorka przedstawionej do oceny dysertacji podjęła się ciekawego, ale zarazem trudnego zadania polegającego na ocenie korelacji wyników badań diagnostycznych z wykorzystaniem manometrii wysokiej rozdzielczości i stężeń wybranych biomarkerów stanu zapalnego we krwi obwodowej (eotaksyna 3, białko MBP, interleukina-5, interleukina-13, TGF- β 1) z objawami dysfagii, wynikami badań endoskopowych i histopatologicznych, uwzględniając jednocześnie ocenę jakości życia pacjentów z podejrzeniem EoE.

Szczegółowe cele i założenia pracy doktorskiej, zostały zrealizowane poprzez opracowanie wyników, które zostały opublikowane w formie anglojęzycznych artykułów w recenzowanych czasopismach naukowych. W tym celu Autorka dokonała szczegółowego przeglądu literatury, w którym przedstawiła obecny stan wiedzy dotyczący roli manometrii wysokiej rozdzielczości w diagnostyce i monitorowaniu EoE wraz z korelacją wzorców manometrycznych z objawami klinicznymi i cechami opisywanymi w badaniach endoskopowych. W kolejnym etapie przeprowadziła systematyczny przegląd literatury wraz z metaanalizą, celem oceny ryzyka wystąpienia pierścienia Schatzkiego wśród pacjentów z EoE w porównaniu do pacjentów bez zapalenia przełyku. W pracy, w oparciu o zebrane dane literaturowe Autorka podjęła się próby stworzenia hipotezy dotyczącej przyczyny powstawania pierścienia Schatzkiego u pacjentów z EoE. Kolejny etap pracy badawczej, będący podstawą rozprawy doktorskiej doktorantka przeprowadziła w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii oraz w Klinice Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich we Wrocławiu w okresie od listopada 2017 r. do kwietnia 2020 r. Ten etap polegał na przeprowadzeniu badań prospektywnych, porównawczych i obserwacyjnych wśród 58 pacjentów skierowanych na oddział z powodu dysfagii. W badaniach, doktorantka oceniała stężenia biomarkerów reakcji zapalnej z udziałem eozynofilii u pacjentów z dysfagią i rozpoznaniem pierścienia Schatzkiego, jak i w grupie osób bez pierścienia pod względem cech różnicujących (endoskopowych i uwzględniających ryzyko alergii wziewnej i pokarmowej) refluksowe zapalenie przełyku. Kolejna praca dotyczyła pacjentów z rozpoznaniem schorzeń

przełyku zależnych od narażenia na działanie kwasu solnego soku żołądkowego: postaci nadżerkowej choroby refluksowej przełyku (ERD), EoE i pierścieniem Schatzkiego. Autorka oceniała m.in. wpływ współwystępowania tych chorób na kształtowanie jakości życia pacjentów z zapaleniem przełyku i wykazała, iż najniższą ocenę jakości życia wśród pacjentów z dysfagią uzyskali chorzy z prawidłowym obrazem endoskopowym i histopatologicznym przełyku.

Na podstawie przeprowadzonych obserwacji, Autorce nie udało się ustalić biomarkera surowicy ani zidentyfikować swoistego wzorca motorycznego, które mogłyby być wykorzystywane z podobną czułością i swoistością jak badania endoskopowe z oceną histopatologiczną bioptatów śluzówkowych, w diagnostyce i monitorowaniu EoE. Uzyskane wyniki, dotyczące biomarkerów stanu zapalnego, razem z wybranymi wzorcami i parametrami manometrycznymi być może będą mogły być w przyszłości wykorzystane do stworzenia nowego algorytmu pozwalającego na optymalizację leczenia EoE. Na szczególną pochwałę zasługuje fakt, iż wszystkie omówione w rozprawie badania, zostały opublikowane w ostatnich 2 latach na łamach recenzowanych czasopism naukowych, o międzynarodowej renomie i wysokim indeksie cytowania (impact factor; IF). Łączna wartość współczynnika IF zgodnie z rokiem publikacji wynosi aż 14,122 a liczba punktów ministerialnych tych publikacji wynosi 350. W każdej z prezentowanych prac, stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, Pani Joanna Sarbinowska jest pierwszym autorem.

Rozprawa doktorska o klasycznym układzie podzielona została na siedem części: streszczenie, wstęp, cel i założenia pracy, materiał i metody, wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, podsumowanie i wnioski oraz załączniki uwzględniające opinię komisji bioetycznej i dorobek naukowy doktorantki. Całość rozprawy obejmuje w sumie 87 stron. W rozprawie, pomijając referencje dyskutowane w pracach opublikowanych, stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, odniesiono się do 24 źródeł bibliograficznych. Wszystkie skróty przedstawione w pracy, zostały co prawda w pełni rozwinięte w tekście, jednak brakuje ich wspólnego zestawienia na początku rozprawy, co znacznie ułatwiłoby czytanie poszczególnych jej fragmentów. Cała praca jest logiczna i spójna, co oczywiście pozwala na szybką ocenę rezultatów. Niewątpliwie stanowi to duży atut rozprawy. Autorka w sposób zwięzły omawia realizowane w pracy cele. Całość rozprawy dobrze odzwierciedla doświadczenie Doktorantki oraz jej umiejętność planowania i prowadzenia prac badawczych. Uzyskane wyniki sprawnie prezentuje, zestawia i dyskutuje z dostępnymi pozycjami literaturowymi.

Czytając pracę, wydaje się, że we wstępie warto byłoby przedstawić bardziej szczegółowe informacje dotyczące epidemiologii oraz rokowania i leczenia pacjentów z EoE, a omówienie poszczególnych publikacji zestawionych w rozdziale „cele i założenia pracy” mogłoby być bardziej obszerne. W rozprawie doktorantka przedstawia i dyskutuje mocne strony rozprawy, jednak brakuje dyskusji nad potencjalnymi ograniczeniami wykonanych badań i uzyskanych wyników, chociaż taka dyskusja jest zawarta w różnych miejscach w opublikowanych przez autorkę i dołączonych do rozprawy pracach oryginalnych. Zastrzeżenia te nie mają wpływu na ogólną bardzo dobrą ocenę dorobku autorki. Należy zaznaczyć, że uzyskane wyniki są szczegółowo opracowane statystycznie, co świadczy o sprawnym warsztacie badawczym autorki. Rozprawa doktorska Pani Joanny Sarbinowskiej zawiera rzetelną analizę prezentowanych danych. Cykl prac jest także mocno osadzony w nurcie badań prowadzonych na przestrzeni ostatnich lat przez promotora jej rozprawy, Panią prof. Dorotę Waśko-Czopnik. Praca zawiera pojedyncze błędy typograficzne i stylistyczne, które nie rzutują na jej końcowy odbiór. Referencje są dobrze zestawione, cała rozprawa jest dobrze napisana i starannie zredagowana. To wszystko stanowi, iż przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska jest wartościowa, co wpływa na jej pozytywną ocenę i stanowi wartość jako osiągnięcia naukowego.

W moim przekonaniu przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani Joanny Sarbinowskiej odpowiada warunkom określonym w art. 13 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 późniejszymi zmianami), a dorobek naukowy Doktorantki w pełni uzasadnia nadanie jej stopnia naukowego doktora.

Niniejszym wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Pani Joanny Sarbinowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego, a ze względu na wysoką wartość naukową ocenianej pracy jak i dorobek publikacyjny Doktorantki proponuję jej wyróżnienie.



Szczecin, 28.03.2022

Dr hab. n. med. Wojciech Marlicz