



KATEDRA I KLINIKA GASTROENTEROLOGII, DIETETYKI
I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH

ul. Przybyszewskiego 49,
60-355 Poznań

tel./fax. 061 869 13 14
e-mail: gastroenterologia@usk.poznan.pl

Prof. dr hab. med. Piotr Eder

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu

Mail: piotreder@ump.edu.pl

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

LEK. KATARZYNA GAWEL

**„Historia naturalna i czynniki ryzyka progresji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
ograniczonego do odbytnicy”**

Promotor: dr hab. n. med. Wojciech Marlicz

Promotor pomocniczy: dr n. med. Krzysztof Dąbkowski

OCENA FORMALNA I EDYTORSKA PRACY

Rozprawa doktorska Pani lek. Katarzyny Gawęł ma typowy układ dla dysertacji przygotowanych w trybie monografii. Zawiera spis treści, wykaz skrótów oraz streszczenie w języku polskim i angielski. W dalszych częściach Autorka we wstępie wprowadza czytelnika w tematykę rozważań badawczych, prezentuje grupę badaną, zastosowaną metodykę i uzyskane wyniki, po czym następuje dyskusja. Dodatkowo Doktorantka załącza do pracy autorski kwestionariusz, oceniający potencjalne czynniki ryzyka progresji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) ograniczonego do odbytnicy, polską wersję skali PSS-10 (Skala Odczuwanego Stresu) oraz TIPI-Pl (ang. Ten Item Personality Inventory).

Osobnego omówienia wymagają ryciny oraz tabele, w których Autorka przedstawia wyniki swoich analiz. Doktorantka w swojej dysertacji posłużyła się 171 (!) rycinami, co z pewnością stało się głównym czynnikiem wpływającym na objętość rozprawy, która liczy prawie 250 stron. Jestem pełen podziwu dla tytanicznej pracy Doktorantki, ale mnogość rycin powoduje, że lektura dysertacji jest momentami dużym wyzwaniem dla czytelnika. Nie dziwię się, że sama Autorka momentami nieco zagubiła się w gąszczu grafik i wykresów, dublując niektóre dane (np. rycina 4 i 10 są identyczne). Dobrym rozwiązaniem jest natomiast podsumowanie wyników w osobnym podrozdziale, bez którego nawet bardzo wnikliwemu czytelnikowi trudno byłoby „objąć” ogrom danych prezentowanych na prawie dwustu rycinach.

Pewien niedosyt budzi piśmiennictwo. Jest ono dość skromne (liczy raptem 45 pozycji) i jedynie w kilku przypadkach Autorka podaje precyzyjne dane bibliograficzne z użyciem powszechnie przyjętych skrótów nazw czasopism wraz ze wskazaniem zakresów stron publikacji.

Doktorantka w swojej rozprawie posługuje się poprawnym językiem, choć nie ustrzegła się drobnych błędów literowych. Ponadto na stronie 27 użyła niewłaściwego określenia „zagięcie śledzionowe odbytnicy”, a na stronie 36 błędnej nazwy leków z grupy preparatów kwasu 5-aminosalicylowego (Autorka używa kilkakrotnie pojęcia „kwas 5-acetylosalicylowy” – w tej części rozprawy, a także w spisie treści). Oceniając związek poszczególnych zmiennych z proksymalizacją zmian chorobowych w jelicie grubym, Doktorantka wielokrotnie stwierdza, że dany czynnik zwiększał „szansę wystąpienia progresji choroby”. Zdaję sobie sprawę, że jest to bezpośrednie tłumaczenie pojęć statystycznych na język polski z języka angielskiego. Wydaje mi się jednak, że w omawianym kontekście bardziej zasadne byłoby użycie sformułowania „zwiększenie ryzyka progresji”, gdyż słowo

„szansa” kojarzy się raczej z czymś pożądanym, oczekiwanym, pozytywnym (tak tłumaczy znaczenie tego pojęcia Słownik Języka Polskiego PWN).

Podsumowując tę część recenzji, pomimo zgłoszenia drobnych uwag, stwierdzam że nie wpływają one istotnie na pozytywną ocenę strony formalnej i edytorskiej dysertacji.

OCENA MERYTORYCZNA PRACY

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) to przewlekła, nieuleczalna choroba, należąca do kręgu nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ). Charakteryzuje się różnorodnym przebiegiem klinicznym, niekiedy prowadzącym do poważnych powikłań, w tym do powikłań onkologicznych. Podstawą leczenia jest farmakoterapia, ale istoty odsetek chorych wymaga także niekiedy kolektomii. WZJG może istotnie wpływać na jakość życia, prowadząc do niepełnosprawności (disability) w wielu sferach codziennego funkcjonowania. Wspomniana różnorodność przebiegu WZJG przejawia się także w zróżnicowaniu rozległości zmian chorobowych w jelicie grubym. Zgodnie z klasyfikacją montrealską wyróżniamy postać odbytniczą choroby (E1, proctitis ulcerosa), lewostronną (E2) oraz rozległą, gdzie zmiany zapalne obejmują odbytnicę, esicę, zstępicę i co najmniej lewą połowę poprzecznicy (E3). Te trzy postaci choroby mogą różnić się od siebie symptomatologią i rokowaniem, co przekłada się także na pewne odmienności w zakresie zasad terapii czy np. nadzoru onkologicznego.

Postać E1, w której zmiany zapalne ograniczone są jedynie do odbytnicy, wydaje się być najbardziej „tajemnicza”. Dysponujemy ograniczonymi danymi naukowymi, szczegółowo charakteryzującymi tę grupę pacjentów. Jeszcze słabiej zbadanym zjawiskiem wśród chorych z postacią E1 WZJG jest tzw. proksymalizacja lokalizacji choroby – czyli zwiększenie się zasięgu zmian zapalnych proksymalnie do odbytnicy. Dlatego też podjęcie tego tematu w niniejszej rozprawie doktorskiej uważam za bardzo trafiony pomysł i gratuluję koncepcji pracy Doktorantce i Promotorom.

Autorka włączyła do analizy grupę 116 osób z WZJG o pierwotnej izolowanej odbytniczej lokalizacji zmian chorobowych, spośród których na przestrzeni średnio 7 lat obserwacji u 65 chorych (56%) doszło do proksymalizacji zasięgu zapalenia w obrębie jelita grubego. Autorka wykazała, że spośród bardzo wielu analizowanych zmiennych, głównymi czynnikami powiązаныmi z ryzykiem zwiększenia się rozległości zmian chorobowych były: czas od wystąpienia objawów do zgłoszenia się do lekarza, czas od chwili zgłoszenia się do lekarza do rozpoznania choroby i włączenia leczenia, objawy w chwili rozpoznania takie jak: biegunka, ból brzucha, spadek masy ciała oraz obecność objawów pozajelitowych,

szczególnie objawów stawowych, umiarkowana lub ciężka endoskopowa aktywność zmian zapalnych w chwili rozpoznania mierzona w skali Mayo, zasięg zmian zapalnych ≥ 5 cm w odbytnicy oraz liczba punktów w skali SCCAI w chwili rozpoznania, stosowanie doustnych preparatów mesalazyny i glikokortykosteroidów systemowych w leczeniu indukującym remisję, zła tolerancja leczenia indukującego i podtrzymującego, obecność objawów pozajelitowych po rozpoznaniu, nieregularne stosowanie leków w leczeniu podtrzymującym i wysoki poziom stresu.

W dyskusji Autorka przedstawia wyniki dotychczasowych badań, dotyczących zjawiska progresji WZJG ograniczonego do odbytnicy i konfrontuje je z rezultatami swoich analiz. W tej części dysertacji Doktorantka wykazuje się dużą erudycją i bardzo dobrą znajomością zagadnienia. Zwraca bardzo słusznie uwagę na fakt, że wiele zmiennych uwzględnionych w ocenianej rozprawie doktorskiej, nie było dotąd przedmiotem zainteresowania badaczy. Świadczy to z pewnością o oryginalności pracy badawczej Kandydatki.

Autorka konkluduje, że wiele spośród wymienionych czynników, mogących mieć związek z proksymalizacją zmian zapalnych u chorych z WZJG, ma charakter modyfikowalny. Za najważniejsze wnioski płynące z badania Autorka uważa konieczność dokładnego zbierania wywiadu, niebagatelizowanie objawów, nieopóźnianie diagnostyki i leczenia, stosowanie terapii step-up oraz edukacja zarówno lekarzy, jak i pacjentów.

Oceniana rozprawa doktorska to solidna porcja bardzo wartościowej i praktycznej wiedzy dla każdego gastroenterologa, zajmującego się problematyką NChZJ. Największymi atutami pracy są jej oryginalność i utylitarny charakter. Uważam, że niemalże benedyktyńska praca Autorki nie powinna ograniczyć się do pozytywnego (w co bardzo wierzę) ukończenia przewodu doktorskiego. Z pewnością warto byłoby także podzielić się obserwacjami poczynionymi w toku realizowanej pracy badawczej z szerszym gronem odbiorców, poprzez opublikowanie wyników dysertacji w czasopismach medycznych o istotnym współczynniku oddziaływania.

Mam oczywiście także pewne uwagi krytyczne oraz pytania, prosząc o odniesienie się do nich podczas publicznej obrony rozprawy doktorskiej:

1. Do oceny aktywności klinicznej WZJG Autorka posłużyła się skalą Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI). Skala ta uwzględnia wiele dość precyzyjnie zdefiniowanych

zmiennych, w tym także te o charakterze subiektywnym. Stąd pojawia się pytanie o wiarygodność informacji o nasileniu tych zmiennych w momencie diagnozy WZJG, biorąc pod uwagę retrospektywny charakter pracy. W jaki sposób zbierano te dane?

2. Uprzejmie proszę także o wyjaśnienie w jaki sposób posługiwano się skalami PSS-10 (Skala Odczuwanego Stresu) oraz TIPI-P1 (Ten Item Personality Inventory). W odniesieniu do jakiego momentu historii naturalnej WZJG odnoszą się dokonane oceny za pomocą tych kwestionariuszy? Czy do momentu diagnozy choroby jelita?

3. Autorka w podsumowaniu wyników stwierdza, że stosowanie leczenia immunosupresyjnego i konieczność leczenia biologicznego zwiększają „szansę” progresji zmian chorobowych. Jaka jest jednak właściwa zależność między tymi zmiennymi wg Doktorantki? Czy rzeczywiście w badanej grupie pacjentów leczenie biologiczne zwiększało to ryzyko, czy może raczej niekorzystny, progresywny charakter choroby (objawiający się m.in. proksymalizacją zmian zapalnych w jelicie grubym) był powodem (a nie skutkiem) konieczności zastosowania terapii ukierunkowanej molekularnie?

Podsumowując tę część recenzji rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Gawęł pragnę podkreślić, że postawione pytania, wskazane wątpliwości, nie wpływają na moją bardzo wysoką ocenę dysertacji.

PODSUMOWANIE

Całość pracy doktorskiej lek. Katarzyny Gawęł oceniam bardzo pozytywnie. Autorka przeprowadziła ciekawe i dobrze zaprojektowane badanie o dużej wartości praktycznej. Wykazała się samodzielnością i dojrzałością naukową. Uważam więc, że oceniana praca doktorska **spełnia wszelkie warunki ustawowe (w tym określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce”, Dz. U. 2018 poz. 1668), stawiane tego typu dysertacjom.**

W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie **wniosek o dopuszczenie lek. Katarzyny Gawęł do dalszych etapów przewodu doktorskiego i do publicznej dyskusji nad rozprawą.**



prof. dr hab. n. med. Piotr Eder
specjalista chorób wewnętrznych
gastroenterolog
23 164 47

20.09.2023