

Ocena

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych pt. „Poszukiwanie zbieżności objawów klinicznych i wyników panendoskopii u pacjentów z chorobą refluksową przełyku” wykonanej przez lekarza medycyny Dariusza Krzyczmanika.

Choroba refluksowa przełyku (GERD) należy do najczęstszych schorzeń przewodu pokarmowego, która dotyczy aż 10-20% osób dorosłych w Ameryce Północnej i Europie. Obraz kliniczny choroby jest różnorodny. Choroba refluksowa przełyku może przebiegać w sposób typowy (zgaga, regurgitacja, kwaśne odbijania) lub z objawami nietypowymi jak np. bóle w klatce piersiowej, przewlekły kaszel, chrypka, nawracające zapalenia oskrzeli, zaburzenia snu wywołane refluksiem, zapalenie gardła, zatok przynosowych, nawracające zapalenia ucha środkowego, nasilona próchnica i zespół nadżerek zębowych. Większość pacjentów, zwłaszcza w młodym wieku z niepowikłanym przebiegiem choroby dobrze odpowiada na empiryczne leczenie, najczęściej inhibitorem pompy protonowej (IPP) i nie wymaga dalszej diagnostyki. W pozostałych przypadkach konieczne jest wykonanie badań dodatkowych. Najbardziej dostępnym jest endoscopia górnego odcinka przewodu pokarmowego, która umożliwia nam w najprostszy sposób wyodrębnienie dwóch postaci GERD – nienadżerkowej i nadżerkowej oraz powikłań przełykowych choroby (łagodne zwężenie, przełyk Barretta, rak gruczołowy). W przypadkach nietypowego przebiegu GERD, oporności na leczenie IPP oraz obecności powikłań terapia pozostaje dużym wyzwaniem.

Biorąc pod uwagę wzrost zapadalności na GERD, różnorodny obraz kliniczny i możliwe powikłania, a także związane z nią pogorszenie jakości życia i nierzadko konieczność prowadzenia wieloletniego leczenia choroba refluksowa przełyku staje się obecnie coraz większym wyzwaniem dla lekarzy różnych specjalności stanowiąc istotny problem medyczny i społeczny. Z kolei poszukiwanie, a następnie identyfikacja czynników wpływających na powstawanie objawów klinicznych GERD oraz nadżerkowych zmian zapalnych błony śluzowej przełyku może mieć kluczowe znaczenie, nie tylko we wczesnym wykrywaniu tego schorzenia, ale także we wcześniejszym rozpoczęciu intensywnego leczenia farmakologicznego zgodnie z przyjętymi wytycznymi oraz adekwatnych do potrzeb modyfikacji dietetycznych i stylu życia. Tym interesującym zagadnieniom poświęcona została przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska.

Rozprawa liczy 122 strony druku komputerowego łącznie z rycinami, tabelami, spisem piśmiennictwa oraz aneksem. Rozprawa składa się z 12 rozdziałów. Jej konstrukcja jest typowa dla rozpraw naukowych z wprowadzeniem, przedstawieniem celu pracy, omówieniem grupy badanej oraz metodyki. Następnie przedstawiono wyniki pracy oraz dokonano ich omówienia i sformułowano wynikające z badań wnioski, spis wykorzystanego piśmiennictwa, streszczenie w języku polskim i angielskim, a także aneks z kwestionariuszami wypełnianymi przez pacjentów. Obszerny wstęp liczący 26 stron składa się z kilku podrozdziałów w sposób interesujący i przejrzysty zapoznaje czytelnika z problematyką choroby refluksowej przełyku, zwłaszcza z epidemiologią, patogenezą, objawami klinicznymi, możliwościami diagnostycznymi oraz leczeniem. Nadrzędnym celem pracy była identyfikacja czynników wpływających na powstawanie objawów klinicznych GERD, a także nadżerkowych zmian zapalnych w obrębie błony śluzowej przełyku z uwzględnieniem danych demograficznych, używek, wskaźnika masy ciała oraz chorób towarzyszących i stosowanych leków oraz poszukiwanie związku pomiędzy aktywnością fizyczną i dietą, a powstawaniem objawów typowych i nietypowych choroby refluksowej przełyku. Ponadto podano ocenę charakteru zmian endoskopowych w zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z objawami GERD.

Do badania zakwalifikowano losowo 106 osób, w wieku od 18 do 84 roku życia zgłaszających się ambulatoryjnie na badania endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego z objawami choroby refluksowej przełyku. Pacjentów podzielono na trzy grupy w zależności od wielkości zamieszkiwanego miejsca (wieś, małe miasto, duże miasto). Wszyscy chorzy biorący udział w badaniu wypełniali kwestionariusze, w których były zawarte pytania o dane demograficzne, oceniające czas i częstość występowania oraz stopień nasilenia różnych objawów związanych z GERD, pytano o aktywność fizyczną, sposób spędzania wolnego czasu i zwyczaje żywieniowe oraz mieli wykonaną panendoskopię z oceną przełyku, żołądka i dwunastnicy. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Etycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Metody analizy statystycznej oparte na wykorzystaniu testu niezależności χ^2 , testu Shapiro-Wilka i testu Manna-Whitney'a są odpowiednie do oceny przedstawionego materiału.

Na podstawie przeprowadzonych analiz przez Doktoranta wykazano, że choroba refluksowa przełyku występuje porównywalnie często zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet zamieszkujących różne skupiska aglomeracyjne. W przeprowadzonym badaniu GERD występował częściej u kobiet powyżej 40 roku życia, a u mężczyzn poniżej 40 roku

życia. Podczas dalszej analizy zebranych danych nie znaleziono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy poziomem wykształcenia i rodzajem zatrudnienia, a powstaniem powikłań przełykowych GERD. Analiza kwestionariuszy potwierdziła, że w badanej grupie chorych spośród objawów GERD najczęściej występowały: zgaga, odbijania, cofanie się pokarmu, a w badaniu tym nie wykazano wpływu czynników społecznych ani demograficznych na częstość występowania dominujących objawów. Po wnikliwej ocenie wyników badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego okazało się, że postać nadżerkową GERD stwierdzono u 43% pacjentów, w tym 37% u kobiet, a u 47% mężczyzn. Szczególnej uwagi wymaga rozpoznanie, aż u 13,2% pacjentów obecności przełyku Barretta należącego do powikłań choroby refluksowej przełyku, a to stwarza wielokrotnie podwyższone ryzyko raka gruczołowego przełyku. Ponadto cennym spostrzeżeniem jest to, iż mimo, że przepuklinę roztworu przełykowego wykazano tylko u około połowy badanych osób to jej obecność predysponowała do bardziej nasilonych zmian zapalnych w przełyku. Na kolejnych etapach pracy Doktorant nie znalazł wpływu zakażenia *Helicobacter pylori*, aktywności fizycznej, palenia papierosów i picia alkoholu na powstawanie objawów GERD i lub powikłań tej choroby. Z kolei wykazano, że zdecydowana większość pacjentów w tym badaniu miała nadwagę lub otyłość, a w wyniku przeprowadzonej jednoczynnikowej analizy regresji logistycznej wykazano, że osoby otyłe są 7-krotnie bardziej narażone na wystąpienie objawów GERD niż osoby z prawidłową masą ciała. W badaniu tym Autor poddał analizie także wpływ różnych leków o możliwym działaniu uszkadzającym przełyk (preparaty żelaza i potasu, niesteroidowe leki przeciwzapalne, bifosfoniany) – nie wykazał jednak ich wpływu na zwiększone ryzyko rozwoju zmian zapalnych w przełyku. Podobnie przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała różnic w zakresie częstości spożywania różnych składników diety pomiędzy kobietami i mężczyznami z objawami choroby refluksowej przełyku poza picie kawy, częściej u kobiet. Oceniano także wpływ częstotliwości spożywania różnych składników diety na powstawanie nadżerkowego zapalenia przełyku. Okazało się, że konsumpcja niektórych produktów może wywoływać objawy GERD lub nasilać już istniejące, ale różnice nie były istotne statystycznie.

Mam nadzieję, że Autor jest w pełni świadom obecności ograniczeń przeprowadzonego badania i zgodzi się na celowość kontynuacji dalszych badań zwłaszcza w podgrupie pacjentów z przełykiem Barretta w celu poszukiwania optymalnej terapii.

Dyskusja prowadzona jest kompetentnie. Lekarz Dariusz Krzyczmanik wykazuje dużą wiedzę w zakresie poruszanych problemów, a także umiejętnie wykorzystuje aktualne piśmiennictwo dotyczące poruszanych zagadnień. Temat poruszany przez Doktoranta jest co prawda znany, ale dotychczas nie do końca opracowany w literaturze naukowej. Autor cytuje prawie całą dostępną literaturę na wyznaczony temat. Ciekawym fragmentem dyskusji jest wątek związany z występowaniem choroby refluksowej przełyku w starszym wieku. Wątek ten Doktorant rozwinął omówieniem symptomatologii GERD u osób w starszej grupie wiekowej.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorant wyciąga 8 wniosków. W mojej ocenie ich liczba jest zbyt duża, część wniosków to powtórzone wyniki badań (dotyczy to wniosków 1,2,3 i 5). Pozostałe sformułowane są trafnie i w pełni korespondują z wyznaczonymi celami pracy. Zamieszczone piśmiennictwo zawiera 179 pozycji, w zdecydowanej większości dotyczy prac opublikowanych po 2000 roku, które Autor wyselekcjonował z literatury światowej dotyczącej poruszanych zagadnień i właściwie wykorzystał w pracy.

Zaletą pracy jest próba poszukiwania czynników predysponujących do refluksowego zapalenia przełyku. Okazało się, że takimi czynnikami były: wiek powyżej 50 roku życia i otyłość. Z kolei zgaga nocna, a u mężczyzn dodatkowo obecność przepukliny roztworu przełykowego predysponowały do rozwoju ciężkiego zapalenia przełyku. Podkreślić należy także starania Autora do dokładnej analizy badania endoskopowego, gdyż wymagało to starannej oceny endoskopowej. Należy podkreślić, iż wyniki przedstawiono bardzo przejrzysto w postaci 30 tabel i 5 rycin. W pracy doktoranta znalazłem też drobne niedociągnięcia: 1) we wstępie nie ma informacji na temat sposobów leczenia postaci nadżerkowej i nie nadżerkowej GERD, zwłaszcza w kontekście długości terapii ; 2) w dyskusji cytując pracę Adrycha i wsp. błędnie napisano, że najczęstszym objawem GERD jest refluks żołądkowo-przełykowy (u 94%osób), a przecież to nie jest objaw tylko typ (rodzaj) zarzucania – w tym samym artykule jednoznacznie napisano, że najczęstszym objawem była zgaga; 3) w ocenie nadwagi i otyłości posługiwano się tylko wskaźnikiem BMI, a nie wykonywano pomiaru obwodu pasa (talii); 4) odnośnie wniosków jak wyżej. Nie umniejszają jednak one istotnie wartości pracy.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska jest oryginalną pracą badawczą. Praca została dobrze zaplanowana i wykonana. Jest przejrzysta, staranna, wzbogacona

licznymi tabelami i rycinami. Pod względem stylistycznym nie budzi zastrzeżeń. W niczym nie umniejszają jej wartości pojedyncze błędy literowe. Autor stosuje nowoczesne metody badawcze, wyniki zaś podaje skrupulatnej analizie statystycznej. Sposób przeprowadzenia przez Autora dyskusji nad wynikami świadczy o Jego dojrzałości, obiektywności wyrażanych opinii i znajomości poruszanych zagadnień.

Biorąc powyższe pod uwagę stwierdzam, iż przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarza medycyny Dariusza Krzyczmanika spełnia warunki dla prac na stopień naukowy doktora określone w Ustawie z dnia 14.03.2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym z późniejszymi zmianami. Przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lekarza medycyny Dariusza Krzyczmanika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

30/01/2018
Dr hab. n. med. Krystian Adrych, prof. nadzw. GUMed

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii
dr hab. n. med. Krystian Adrych, prof. nadzw.