

Prof. dr hab. med. Barbara Skrzydło-Radomańska
Katedra i Klinika Gastroenterologii
Uniwersytet Medyczny
w Lublinie

Lublin 12.01.2020 r.

Ocena rozprawy doktorskiej

lek. med. Danuty Domżał-Magrowskiej zatytułowanej:
„Ocena częstości występowania hipolaktazji pierwotnej i
nietolerancji laktozy oraz zespołu rozrostu bakteryjnego jelita
cienkiego u chorych z zespołem jelita nadwrażliwego”

Zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego należą do najczęstszych chorób, z jakimi stykają się zarówno lekarze rodzinni, interniści jak i specjaliści gastroenterolodzy. Najczęściej stwierdzanymi chorobami czynnościowymi przewodu pokarmowego są dyspepsja czynnościowa i zespół jelita nadwrażliwego (IBS – Irritable Bowel Syndrome), którego częstość występowania oceniona globalnie w skali świata wynosi 11%, w tym dwukrotnie częściej u kobiet.

W złożonej patogenezie tej częstej choroby najważniejsze aspekty stanowią: zaburzenia interakcji jelitowo-mózgowych (których zasadniczym elementem jest mikrobiota jelitowa i jej zaburzenia), zaburzona aktywność motoryczna przewodu pokarmowego i nadwrażliwość trzewna, dysregulacja na poziomie ośrodkowego układu nerwowego oraz zaburzenia funkcji immunologicznych błony śluzowej jelita związane z dietą, stresem i dysbiozą, w tym zespołem rozrostu bakteryjnego- SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth). Potwierdzony badaniami jest również udział czynników genetycznych w tej chorobie. Zmiany dotyczą głównie polimorfizmu genów związanych z regulacją funkcji układu serotonergicznego oraz funkcji neuronalnych i immunologicznych. Zwraca się także uwagę na rolę diety w patogenezie IBS, gdyż większość pacjentów wiąże swoje dolegliwości ze spożywaniem określonych pokarmów. Ważnym zagadnieniem w tym kontekście jest

nietolerancja laktozy (pierwotna uwarunkowana genetycznie lub wtórna, m.in. w wyniku rozrostu bakteryjnego w jelicie cienkim), powodująca dolegliwości które mogą się nakładać na objawy zespołu jelita nadwrażliwego lub nawet powodować błędne jego rozpoznanie. W diagnostyce różnicowej zespołu objawów sugerujących rozpoznanie IBS przy braku reakcji na leczenie empiryczne należy więc brać pod uwagę zarówno te stany, jak i chorobę trzewną, mikroskopowe zapalenia jelita grubego, pasożyty – wymagające odmiennej terapii. Dlatego podjęcie przez Panią lek. med. Danutę Domżał-Magrowską tematu badań zmierzających do wyjaśnienia wątpliwości co do częstości występowania: niedoboru laktazy i zespołu rozrostu bakteryjnego w jelicie cienkim (SIBO) jest słuszne i uzasadnione, niosąc możliwość: z jednej strony identyfikacji stanów dla których wdrożyć można ukierunkowane leczenie, a z drugiej - także zapobieżenia nieuzasadnionemu stosowaniu diety eliminacyjnej.

Cele swojej ciekawej pracy Pani lek. med. Danuta Domżał-Magrowska sformułowała jasno i konkretnie jako:

- ocenę częstości występowania hipolaktazji pierwotnej i wtórnej u chorych z zespołem jelita nadwrażliwego
- ocenę częstości występowania zespołu rozrostu bakteryjnego (SIBO) u tych pacjentów oraz
- poszukiwanie zbieżności pomiędzy występowaniem niedoboru laktazy i zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego a objawami zgłaszanymi przez pacjentów .

W wyniku powyższej inspiracji Autorka zaplanowała bardzo interesujące badanie, którego rezultatem jest oceniana dziś przeze mnie rozprawa doktorska. Zgrabna, zwarta praca obejmuje 104 strony wydruku komputerowego, składa się z 7 rozdziałów i ich podrozdziałów obejmujących: wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody badań, ich wyniki oraz dyskusję i wynikające z pracy wnioski oraz bibliografię złożoną ze 146 pozycji. Streszczenie w języku polskim i angielskim przedstawione zostało na końcu opracowania, po nim następuje spis tabel i rycin oraz wykaz stosowanych skrótów. W tekst wkomponowane są tabele (w liczbie 3 i 14 wykresów ilustrujących graficznie uzyskane wyniki).

Podkreślić należy rozległą wiedzę i duże zaangażowanie lek. med. Danuty Domżał-Magrowskiej, która stworzyła poprawny warsztat do realizacji zaplanowanych niełatwych zadań i dowiodła umiejętności samodzielnego prowadzenia poszukiwań naukowych.

Wstęp zawiera najnowsze informacje dotyczące diagnostyki, kliniki i patogenyzy IBS, bardzo ciekawy podrozdział opisuje szeroko problematykę niedoboru laktazy, a kolejny – poświęca wnikliwą uwagę narastającemu problemowi zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO) i badaniom diagnostycznym metodą wodorowego testu oddechowego tego klinicznego epifenomenu.

Przedmiotem dyskusji w literaturze pozostaje terminologia : flora bakteryjna czy mikrobiota jelitowa? Proszę Autorkę o ustosunkowanie się do tego problemu. Ponadto na stronie 21 (we wstępie, podrozdział o nietolerancji laktozy) znajduje się stwierdzenie, że krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe w jelicie działają uszkadzająco na błonę śluzową jelita – czy w istocie ?

Materiał i metody badań to kolejny, następny po wyżej już przytoczonych założeniach i celach pracy, rozdział dysertacji. Pacjenci grupy badanej i kontrolnej zostali dobrani w sposób właściwy. **Jako recenzent chętnie widziałabym dołączony do treści pracy egzemplarz ankiety, którą badani wypełniali.** Metodykę wykonania i interpretacji wodorowego testu oddechowego poznajemy w szczegółach. **Część autorów twierdzi, że w diagnostyce SIBO dokładniejsze rezultaty uzyskuje się stosując glukozę w teście wodorowo-oddechowym – jakie zdanie na ten temat ma Autorka?**

W dalszej części opisu metodyki poznajemy sposoby oznaczenia polimorfizmów w promotorze genu LCT kodującego laktazę, które Autorka szczegółowo przedstawiła.

Analiza statystyczna wyników przeprowadzona została w sposób adekwatny.

Na każdym etapie lektury rozprawy zwraca uwagę dbałość Autorki o przejrzystość wypowiedzi. Znajduje to wyraz w formie prezentacji wyników popartych tabelami i jasnym komentarzem słownym oraz następnie w bardzo wnikliwej dyskusji.

Na podstawie wyników wodorowego testu oddechowego z użyciem laktozy Autorka stwierdziła że u pacjentów z IBS, niezależnie od klinicznej postaci choroby, nietolerancja laktozy ma istotne znaczenie. Jednakże, **pomimo że u 60,7% pacjentów z IBS stwierdzono niedobór laktazy, to częstość jego występowania u chorych nie różni się istotnie statystycznie od grupy osób zdrowych.** Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej odsetek pacjentów z pierwotną hipolaktazją typu dorosłych uwarunkowaną genetycznie był podobny (79,3% vs 77,8%). Stwierdzono także, że hipolaktazja typu dorosłych istotnie częściej występuje u pacjentów z niedoborem enzymu w stopniu ciężkim niż umiarkowanym i łagodnym ($p < 0,05$). Autorka stwierdziła również, że ciężki niedobór laktazy w teście WTO wskazuje na genetyczne podłoże hipolaktazji. Zarówno wśród pacjentów z IBS i

prawidłowym wynikiem WTO jak i u pacjentów z IBS i niedoborem laktazy nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości podawania subiektywnych objawów nietolerancji laktozy, są one **niezależnie od wyniku WTO silniej wyrażone w grupie chorych**. Patogeneza IBS pozostaje więc wciąż wieloczynnikową i tajemniczą,

Podobnie jak w pracach innych autorów, Doktorantka stwierdziła istotnie częstsze występowanie SIBO wśród osób z IBS po 60. roku życia. W odróżnieniu natomiast od wielu innych publikacji opisujących częstsze współistnienie IBS z dominującą biegunką i SIBO, nie zaobserwowała różnic pomiędzy częstością występowania niedoboru laktazy i SIBO w zależności od typu IBS.

Rzeczowa dyskusja szeroko omawia uzyskane wyniki w zestawieniu z rezultatami innych badań ukierunkowanych podobnie z podobną liczebnością badanych grup oraz z wynikami meta-analiz i przeglądów systematycznych i zachęca do prowadzenia dalszych poszukiwań.

Nie sposób nie dostrzec istotnej zalety pracy, w której duża ilość informacji przedstawiona jest w sposób przejrzysty i zrozumiały. Jak również zwarty, zestawiony z najnowszą literaturą i bez zbędnego nadmiaru objętości.

W świetle tego omawiana dysertacja przedstawia się jako wartościowa poznawczo i klinicznie praca, przeprowadzona samodzielnie i właściwie zinterpretowana.

Wnioski z pracy zredagowane są prawidłowo i wynikają z przeprowadzonych badań.

Uważam, że lekarz medycyny Danuta Domżał-Magrowska w zaprezentowanej pracy na stopień doktora nauk medycznych zrealizowała swoje cele badawcze uzyskując odpowiedzi na postawione pytania i potwierdzając umiejętność stworzenia własnego warsztatu badawczego i interpretacji jego wyników. Podkreślić należy, że praca napisana jest bardzo ładnym językiem świadczącym o elokwencji Autorki.

Wysoko oceniam przedstawioną mi do recenzji ciekawą i rzetelną, praktycznie i poznawczo wartościową pracę lek. med. Danuty Domżał-Magrowskiej.

Rozprawa ta spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn.zm.), wnoszę więc do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego, aby uwieńczyć ten tok postępowania nadaniem stopnia doktora nauk medycznych.

Barbara Skrzydło-Radomańska


Prof. dr hab.
Barbara Skrzydło-Radomańska
specjalista chorób wewnętrznych
GASTROENTEROLOG
3761846