



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 PUM

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani Anny Zielińskiej pod tytułem " Analiza zależności pomiędzy nawykami żywieniowymi a objawami klinicznymi i parametrami stresu oksydacyjnego u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit"

Nieswoiste choroby zapalne jelit to grupa chorób przewlekłych, w których cechą wspólną jest zapalenie błony śluzowej i podśluzowej przewodu pokarmowego. Zmiany zapalne mogą dotyczyć błon śluzowych, podśluzowych lub mięśniówki w całym przewodzie pokarmowym lub być ograniczone do jelita cienkiego i/lub grubego. Liczba pacjentów z chorobami zapalnymi dolnego odcinka przewodu pokarmowego stale wzrasta. Z tego względu schorzenia te stanowią poważne wyzwanie dla współczesnych systemów opieki zdrowotnej a także istotny problem społeczny. W chorobie Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (WZJG) obraz kliniczny jest dość typowy, występują biegunki, dolegliwości bólowe brzucha, krwiste wypróżnienia a objawom tym mogą towarzyszyć dolegliwości m.in. ze strony układu mięśniowo-szkieletowego oraz zaburzenia pracy ośrodkowego układu nerwowego. Etiologia chorób zapalnych przewodu pokarmowego jest złożona, a w etiopatogenezie tych chorób wśród istotnych czynników wymienia się zaburzenia mikrobioty jelitowej, układu immunologicznego oraz różnicowania i dojrzewania komórek macierzystych przewodu pokarmowego i szpiku kostnego. Rozpoznanie w klasycznych

†

przypadkach jest stosunkowo proste, głównie oparte na wywiadzie, uwzględniającym objawy kliniczne, popartym diagnostyką laboratoryjną i obrazową - endoskopową i radiologiczną. Trudności diagnostyczne mogą występować w przypadku nietypowych objawów, lokalizacji zmian w przewodzie pokarmowym czy podejrzeniu mikroskopowych zapaleń jelit.

Leczenie tych chorób nie zawsze jest proste a głównym celem terapii jest osiągnięcie remisji klinicznej i wygojenie zmian zapalnych błon śluzowych (tzw. osiągnięcie głębokiej remisji). Pomimo zastosowania w praktyce klinicznej nowoczesnych leków farmakologicznych (np. leki biologiczne czy biopodobne), pozwalających osiągnąć remisję choroby i wygojenie zmian śluzówkowych, pacjenci nadal uskarżają się na przewlekłe dolegliwości bólowe brzucha oraz znaczne obniżenie jakości życia. Ze względu na złożony patomechanizm bólu, jego leczenie jest trudne i często nieskuteczne. W patogenezie chorób zapalnych istotną rolę odgrywa stres oksydacyjny oraz witamina D. Jednym z ważnych elementów jaki może wpływać na poziom stresu oksydacyjnego i stężenie witaminy D w surowicy a także utrzymywanie się objawów w tych chorobach jest dieta. Nawyki żywieniowe są ważnym i często niedocenianym elementem w terapii osób cierpiących na te przewlekłe schorzenia. Należy podkreślić, iż w literaturze brakuje doniesień na temat związku pomiędzy typowymi objawami chorób zapalnych jelit a nawykami żywieniowymi w powiązaniu z oceną stresu oksydacyjnego czy stężeniem witaminy D w surowicy krwi.

Autorka przedstawionej do oceny dysertacji podjęła się bardzo ciekawego, aczkolwiek trudnego zadania polegającego na analizie potencjalnej zależności pomiędzy nawykami żywieniowymi, dolegliwościami bólowymi pacjentów z chorobami zapalnymi jelit i stresem oksydacyjnym. Na podstawie przeanalizowanej literatury Autorka założyła, iż u pacjentów może występować niski poziom witaminy D w surowicy krwi. W recenzowanej pracy postanowiła: i) szczegółowo przeanalizować przyczyny oraz aktualne, stosowane w praktyce strategie walki z bólem u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit, ii) sprawdzić poziom witaminy 25OHD3 oraz 1,25(OH)2D3 w surowicy pacjentów z chorobami zapalnymi jelit i w grupie osób zdrowych oraz dokonać korelacji uzyskanych wyników z występowaniem i intensywnością zgłaszanych dolegliwości bólowych i powiązać wyniki z nawykami żywieniowymi, oraz iii) ocenić status pro- i antyoksydacyjny w pobieranej śródoperacyjnie tkance jelitowej pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit i dokonać próby korelacji uzyskanych wyników z występowaniem i natężeniem dolegliwości bólowych. Poza tym Autorka w swojej pracy podjęła się próby poznania zależności pomiędzy

q

nawykami żywieniowymi pacjentów z chorobami zapalnymi jelit i grupach kontrolnych z badanymi markerami stresu oksydacyjnego.

W tym celu Autorka dokonała szczegółowego przeglądu literatury i sprawnie zestawiała przyczyny powstawania bólu brzucha u pacjentów z chorobą zapalną jelit, następnie przedstawiła szczegółowe schematy i zalecenia dotyczące postępowania z bólem w tej grupie chorych. Na podstawie dokładnej analizy Autorka zwróciła uwagę na brak jasnych wytycznych dotyczących leczenia bólu i potrzebę prowadzenia dalszych prac badawczych. Prace takie następnie przeprowadziła. W pierwszym projekcie do badania prospektywnego włączyła 39 dorosłych pacjentów z chorobą zapalną jelit oraz 33 osoby zdrowe, u których oznaczała całkowite stężenia witamin 25(OH)D₃ i 1,25(OH)₂D₃ w surowicy krwi. W drugim projekcie włączyła 31 dorosłych pacjentów operowanych w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z chorobą zapalną jelit oraz 32 osoby operowane z innych (niezapalnych) przyczyn, u których oznaczała całkowitą zdolność antyoksydacyjną. W grupach chorych w obu badaniach autorka dokonała dokładnej analizy demograficznej, oceniła zwyczaje żywieniowe, dokonała analizy aktywności choroby zapalnej jelit oraz przeanalizowała dolegliwości bólowe przy pomocy skali analogowej VAS oraz skali Laitinena. Na podstawie przeprowadzonych analiz autorka potwierdziła publikowane wcześniej obserwacje, iż obecna metoda definiowania poziomu witaminy D jest błędna, a mianowicie poziom 25(OH)D₃ nie zawsze odzwierciedla poziom 1,25(OH)₂D₃ oraz wykazała, że suplementacja dostępnymi na rynku farmaceutycznym preparatami zawierającymi witaminę D nie powoduje wzrostu stężenia żadnej z ocenianych form witaminy D w surowicy u pacjentów z chorobą zapalną jelit. Dodatkowo Autorka wskazała na brak korelacji pomiędzy aktywnością choroby zapalnej jelit a stężeniem witaminy D w surowicy krwi. Podobnie stężenie witaminy D w surowicy chorych nie miało związku z nasileniem bólu, częstotliwością ani aktywnością ruchową pacjentów. Oceniając profil antyoksydacyjny lekarz Anna Zielińska stwierdziła zmiany w aktywności niektórych czynników antyoksydacyjnych, w zależności od rodzaju choroby zapalnej przewodu pokarmowego. W tych analizach również nie znalazła związku pomiędzy markerami stresu oksydacyjnego a nasileniem i częstotliwością dolegliwości bólowych. Rodzaj diety nie korelował z aktywnością choroby i stanem zapalnym. Należy podkreślić, iż grupę badaną stanowili m.in. pacjenci z ciężką chorobą zapalną, poddawani zabiegom operacyjnym. Brak korelacji w tej grupie pacjentów wskazuje na prawdopodobny nieistotny związek statystyczny, także wśród pacjentów z lekką bądź umiarkowaną postacią choroby. Na podstawie oryginalnych i nowatorskich badań

Doktorantka zasugerowała, iż rola interwencji dietetycznych w leczeniu chorób nieswoistych jelit jest niepełna i istnieje pilna potrzeba zaplanowania dużych, prospektywnych badań w tym temacie.

Na szczególną pochwałę zasługuje fakt, iż omówione w rozprawie badania zostały opublikowane w ostatnich 3 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 14,283 a liczba punktów ministerialnych tych publikacji wynosi 340. W każdej z prezentowanych prac, stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, Pani Anna Zielińska jest pierwszym autorem.

We wstępie rozprawy Doktorantka omawia epidemiologię, patogenezę, objawy i leczenie a także aspekty kliniczne związane z bólem towarzyszącym chorobom zapalnym. Poza tym Autorka wyjaśniła rolę witaminy D i stresu oksydacyjnego w patogenezie chorób zapalnych jelit. Na komentarz zasługują niektóre fragmenty tekstu, jak np. brak wzmianki o roli prawidłowej mikrobioty jelitowej czy komórek macierzystych. Ponadto w rozdziale dotyczącym leczenia brakuje opisu terapii, polegających na modyfikacji diety, które stosowane są z powodzeniem zwłaszcza w młodszych grupach wiekowych u dzieci. Gorączka rzadko występuje w umiarkowanych zaostrzeniach choroby i raczej dotyczy pacjentów ciężko chorych. W rozprawie brakuje dyskusji nad ograniczeniami przeprowadzanych doświadczeń, chociaż taka dyskusja zawarta jest w opublikowanych przez autorkę i dołączonych do rozprawy pracach oryginalnych. Oczywiście zastrzeżenia te nie mają wpływu na ogólną bardzo dobrą ocenę dorobku autorki. Należy zaznaczyć, że omawiane wyniki są bardzo szczegółowe i dobrze opracowane statystycznie, co świadczy o sprawnym warsztacie badawczym autorki. Rozprawa doktorska Pani Anny Zielińskiej zawiera rzetelną analizę prezentowanych danych. Cykl prac jest także mocno osadzony w nurcie badań prowadzonych na przestrzeni ostatnich lat przez promotorów tej rozprawy, Pana prof. dr. hab. Jakuba Fichnę i dr. hab. n. med. Macieja Sałagę.

Rozprawa doktorska o klasycznym układzie podzielona została na sześć głównych części: wprowadzenie, założenia i cele badawcze, materiał i metody, publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej, wyniki i dyskusję oraz podsumowanie. Ponadto kolejne rozdziały zawierają informację o źródłach finansowania, bibliografii, zgodach komisji bioetycznej oraz oświadczenia współautorów. Całość rozprawy obejmuje w sumie 103 strony. W rozprawie odniesiono się do 58 źródeł bibliograficznych, nie wliczając piśmiennictwa zawartego w pracach oryginalnych, stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej. Znaczna większość referencji bibliograficznych

to niedawno opublikowane oryginalne prace doświadczalne. Wszystkie skróty zawarte w pracy, zostały w pełni rozwinięte i opisane na początku rozprawy. Cała praca jest logiczna, spójna i pozwala na szybką ocenę rezultatów, co stanowi jest duży atut. Autorka zamyka rozprawę dyskusją wyników i podsumowaniem, w których zwięźle omawia zrealizowane cele. Całość rozprawy dobrze odzwierciedla doświadczenie Doktorantki oraz jej umiejętność w planowaniu i prowadzeniu prac doświadczalnych, w których uzyskane wyniki sprawnie zestawia i dyskutuje z dobrze zebranymi danymi literaturowymi.

Praca zawiera pojedyncze błędy typograficzne i stylistyczne, które nie rzutują na jej końcowy odbiór. Referencje są dobrze dobrane a cała praca jest dobrze napisana i bardzo starannie zredagowana. To wszystko stanowi, iż przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska jest wartościowa, co wpływa na jej pozytywną ocenę i stanowi dużą wartość jako osiągnięcia naukowego.

W moim przekonaniu przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani Anny Zielińskiej 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 w Łodzi o dopuszczenie Pani Anny Zielińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego, a ze względu na wysoką wartość naukową ocenianej pracy jak i dorobek publikacyjny Doktorantki proponuję jej wyróżnienie.



Szczecin, 03.12.2021

Dr hab. n. med. Wojciech Marlicz