

Bytom, 20 wrzesień 2021

Dr hab. med. Jerzy Jaroszewicz

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii

Wydział Nauk Medycznych w Zabrze

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## RECENZJA

**Rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Berkan-Kawińskiej**

**pt. „Regresja włóknienia i laboratoryjnych wykładników uszkodzenia wątroby po skutecznym leczeniu bezinterferonowym u pacjentów z marskością wątroby w przebiegu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”**

przeprowadzonej pod kierunkiem: prof. dr hab. n. med. Anny Piekarskiej (promotor) na zlecenie Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Wprowadzenie do rutynowej praktyki medycznej leków działających bezpośrednio przeciwwirusowo (DAA) przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) było jednym z największych osiągnięć medycyny ostatnich lat. Choroba przewlekła, uprzednio wyleczalna u maksymalnie 40-50% chorych, prowadząca do rozwoju marskości wątroby, jej niewydolności lub raka stała się łatwa w leczeniu. Obecnie po leczeniu doustnym trwającym 8-12 tyg. i praktycznie pozbawionym działań niepożądanych pełną eradykację wirusa z organizmu zakażonego uzyskuje się u ok. 97% leczonych. Z drugiej strony lekarze chorób zakaźnych i

innych specjalności doskonale wiedzą, że usunięcie czynnika sprawczego nie jest jednoznaczne z wyleczeniem choroby. Trwający wiele lat proces zapalny, a w jego konsekwencji włóknienie i przebudowa narządu może być nieodwracalna u części zakażonych lub odwracalna częściowo i do pewnego stopnia u innych. Wydzielenie tych grup chorych jest bardzo ważne z klinicznego punktu widzenia, przede wszystkim z potrzeby utrzymania w nadzorze onkologicznym chorób u których nie doszło do satysfakcjonującej regresji włóknienia.

Z powyższych przyczyn uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Aleksandry Berkan-Kawińskiej jest bardzo aktualna i klinicznie istotna. Jej wyniki mogą wpłynąć na rutynową praktykę medyczną, szczególnie w aspekcie potrzeby objęcia niektórych chorych po leczeniu DAA dodatkową opieką ambulatoryjną. Z drugiej strony, analiza tego tematu nie jest łatwa, ponieważ jak sama doktorantka wskazuje nie jest możliwe, ani zasadne rutynowe wykonywanie biopsji wątroby o wszystkich chorych w XXI w. Zatem klinicyści muszą poszukiwać się metodami pośrednimi oceny nasilenia włóknienia, tj., met. biochemicznymi lub fizycznymi (elastografia), będąc świadomymi ich ograniczeń.

Rozprawa jest obszerna i przejrzysta, liczy 122 strony, ma układ klasyczny i poza wykazami skrótów, tabel i rycin zawiera streszczenie, wstęp, cele, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski oraz piśmiennictwo. Wyniki są dodatkowo wzbogacone 23 tabelami, 22 rycinami.

Wstęp jest napisany bardzo starannie. Zawiera szczegółowe informacje dotyczące epidemiologii, patogenezы oraz przebiegu klinicznego, diagnostyki i leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Wstęp ten mógłby być sam w sobie świetnym materiałem edukacyjnym dotyczącym zakażeń HCV dla lekarzy różnych specjalności. Na szczególną uwagę zwraca podrozdział opisujący wady i zalety poszczególnych metod oceny włóknienia w przebiegu PZW-C, który jest jednym z najdokładniejszych tego typu opracowań w języku polskim.

Lekarz Aleksandra Berkan-Kawińska stawia 4 cele swojej rozprawy naukowej, które są spójne z naukowego punktu widzenia ale przede wszystkim klinicznie istotne. W tym miejscu chciałbym zwrócić uwagę na potrzebę zaakcentowania, że doktorantka nie ocenia regresji włóknienia, nie posiadając danych histopatologicznych, a jego wykładniki wskaźniki

biochemiczne oraz elastyczność. Proponowałbym więc aby w używać sformułowań np. poprawa w zakresie nieinwazyjnych wykładników włóknienia lub poprawa w zakresie elastyczności narządu. Doktorantka jest świadoma tych ograniczeń i dyskutuje je w dyskusji, niezależnie warto jest tę terminologię uwzględnić również w celach i wnioskach, dla przejrzystości merytorycznej.

Zastosowana w rozprawie metodyka jest precyzyjna i nie budzi wątpliwości. Wielkość grupy badanej (n=113) pozwala na ocenę statystyczną, a kryteria włączenia i wyłączenia z badania są jasne. Brak grupy kontrolnej jest oczywisty w świetle dostępności skutecznych terapii anty-HCV. Projekt uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej UM w Łodzi (RNN/167/17/KE), a wszyscy jego uczestnicy wyrazili świadomą zgodę. Za zaletę tego badania uważam, fakt, że niewizyjne parametry włóknienia były oceniane po 18 m-cach od jego zakończenia, podczas gdy w wielu tego typu pracach obserwacja jest kończona wcześniej, np. w ciągu roku. Pozwoliło to na uzyskanie pełniejszego obraz regresji choroby. Dodatkowo co ważne, grupa chorych z zaawansowanym włóknieniem (F4) była liczna (n=74) pozwalając na uzyskanie pełniejszych wyników. Uzyskane wyniki są analizowane w sposób rzetelny, z wykorzystaniem prawidłowych i metod statystycznych, obejmujących ocenę rozkładu parametrów, zastosowanie metod nieparametrycznych oraz regresję wieloczynnikową.

Wyniki są przedstawione skrupulatnie, jako mediana oraz IQR, również z opisem tych bez istotności statystycznej. Pewnym nieznacznym niedostatkim jest brak uwzględnienia chorób współistniejących, np. cukrzycy, które mogłyby wpływać na dynamikę regresji markerów włóknienia. Do moim zdaniem najważniejszych wyników należy, że u ok. 10 osób (tj. 8.8% badanej populacji) nie doszło do poprawy w zakresie elastyczności narządu w 18 miesięcy po zakończeniu leczenia. Co prawda, analiza wieloczynnikowa wskazała, że głównym powodem braku regresji parametrów włóknienia jest wyjściowy wiek (bardzo ważny wniosek dotyczący potencjału regeneracji wątroby) uważam, że cenny byłoby umieszczenie Tabeli zawierającej charakterystykę indywidualną tych osób. Kolejnym bardzo ważnym znaleziskiem jest fakt, że w grupie chorych z najbardziej zaawansowanym włóknieniem czynnikami rokowniczo negatywnymi wobec spadku jego wskaźników jest uprzednie niepowodzenie leczenia oraz aktywność AST (OR 4.72 – najsilniejsze w analizie). Implikacje tych wyników są ważne mogą bowiem sugerować, że regresja choroby jest wolniejsza u zakażonych HCV z dodatkową chorobą wątroby (np. metaboliczną) pomimo braku wpływu BMI. Dodatkowym nasuwającym się

wnioskiem z tych badań jest, że należy doprowadzić do wszelkich starań aby pierwsze leczenie DAA było skuteczne, ponieważ w przypadku reterapii poprawa parametrów włóknienia nie jest oczywista. Kolejnym pozytywnym aspektem uzyskanych wyników jest zastosowanie metody elastografii fali poprzecznej (SWE) dla oceny elastyczności wątroby, która jest często używana w Polsce i na świecie, ale jest ujęta w zdecydowanie mniejszej ilości publikacji niż elastografia dynamiczna (TE, Fibroscan), co zwiększa potencjał publikacyjny rozprawy.

Podsumowując uzyskane wyniki mają nie tylko znaczenie poznawcze, ale są również istotne z punktu widzenia rutynowej praktyki medycznej. Po ich publikacji nie wątpię, że będą jednym ze źródeł naukowych przy tworzeniu wytycznych postępowania z chorym po skutecznej eliminacji zakażenia HCV

Wyniki są krytycznie skonfrontowane ze stanem wiedzy w Dyskusji. Autorka nadaje kontekst swoich obserwacji w świetle prac polskich oraz światowych. Co ważne, Doktorantka krytycznie punktuje potencjalne ograniczenia swojej pracy wynikające z np. z braku możliwości prowadzenia oceny histopatologicznej oraz grupy kontrolnej. W mojej opinii jednak są to ograniczenia mało istotne z punktu widzenia praktycznej implementacji uzyskanych wyników. Należy też podkreślić ogrom pracy doktorantki w zakresie zgromadzenia piśmiennictwa. Jest ono obszerne, liczy 284 pozycje, obejmuje najważniejsze publikacje i doniesienia z dziedziny uzyskane zarówno przez badaczy polskich jak i zagranicznych. Bezwzględnie rozprawa ta może być traktowana jako encyklopedia wiedzy nt. zastosowania nieinwazyjnych technik oceny włóknienia w PZW-C.

Lekarz Aleksandra Berkan-Kawińska w podsumowaniu swojej rozprawy doktorskiej sformułowała prawidłowe wnioski, które są uzasadnione przeprowadzonymi analizami. Wnioski mają nie tylko charakter poznawczy, lecz również praktyczny. Chciałbym również zachęcić Doktorantkę do kontynuacji tego zagadnienia badawczego, a w szczególności objęcia chorych włączonych dalszą obserwacją oraz dogłębnych analiz grupy, która nie uzyskała regresji parametrów włóknienia po leczeniu DAA.

**Podsumowując przedstawioną do oceny rozprawę doktorską lekarz Aleksandry Berkan-Kawińskiej pt. „Regresja włóknienia i laboratoryjnych wykładników uszkodzenia wątroby po skutecznym leczeniu bezinterferonowym u pacjentów z marskością wątroby w**

przebiegu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” uważam za wartościową naukowo oraz ważną z klinicznego punktu widzenia. Spełnia ona wymogi określone w art. 13 ust. 1 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki. Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Nauk Medycznych o dopuszczenie lek. Aleksandry Berkan-Kawińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto mając na uwadze oryginalność rozprawy oraz znaczenie kliniczne uzyskanych w niej wyników wnioskuję o jej wyróżnienie.

  
KIEROWNIK  
Katedry i Oddziału Klinicznego  
Chorób Zakaźnych i Hepatologii  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

*dr hab. n. med. Jerzy Jaroszewicz*