



**UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE**  
**KATEDRA I KLINIKA CHOROÓB ZAKAŻNYCH**  
Staszica 16, 20-081 Lublin  
Tel. 81 534 94 14; Fax 81 534 94 10

## **Ocena**

**Rozprawy doktorskiej lek. med. Aleksandry Berkan-Kawińskiej z Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi**

## **Tytuł rozprawy:**

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

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska porusza istotny z naukowego i praktycznego punktu widzenia problem wpływu terapii zakażenia HCV na ewolucję zmian w wątrobie. Do oceny regresji lub postępu choroby wątroby wybrane zostały metody nieinwazyjne pomiaru włóknienia wątroby oraz wybrane parametry laboratoryjne, w tym morfotyczne krwi (płytki krwi) i biochemiczne. Dodatkowo jako substytut nadciśnienia wrotnego wybrano wielkość śledziony oraz obecność splenomegalii.

Wraz z wprowadzeniem do terapii wirusowych zapaleń wątroby typu C leków o bezpośrednim działaniu na wirusa (DAA) osiągnięto skuteczność w zakresie eradykacji wirusa na poziomie przekraczającym 95%. Dodatkowo możliwe stało się leczenie pacjentów, u których istniały przeciwwskazania do schematów terapeutycznych opartych na interferonie alfa, w tym pacjentów z ze znacznie zaawansowaną chorobą wątroby. Wnioski co do korzyści płynących z tego postępowania są oczywiste i wielokrotnie zostały potwierdzone w publikacjach naukowych oraz w codziennej praktyce klinicznej. Kolejnym osiągnięciem, szczególnie cenionym przez pacjentów, było wprowadzenie do praktyki klinicznej nieinwazyjnych metod oceny włóknienia, w tym elastografii oraz kalkulatorów opartych na

parametrach osoczowych i demograficznych. Porzucenie praktycznie wykonywania biopsji wątroby (ich zastosowanie zostało ograniczone do przypadków budzących wątpliwości co do etiologii choroby wątroby), sprawiło, że pojawiły się zarówno entuzjastyczne jak i krytyczne opinie w sprawie zgodności uzyskiwanych wyników ze stanem histologicznym wątroby.

Właśnie z tym problemem postanowiła się „rozprawić” Doktorantka podejmując się analizy badań pacjentów leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kompleksowe podejście Doktorantki do wnikliwej analizy struktury badanych grup pacjentów pochodzących z jednego z największych i najbardziej doświadczonych ośrodków diagnostyki i terapii zakażeń HCV w Polsce budzi szacunek. Doktorantka wykorzystwała w badaniach zarówno elastografię fali poprzecznej (SWE) jak i wskaźniki APRI, FIB-4, GPR. Grupę badaną należy uznać za wysoce reprezentatywną, a rozkład parametrów demograficznych i parametrów klinicznych jest równomierny w porównywanych grup.

Recenzowana praca liczy ogółem 122 strony, zawiera 23 tabele, 22 ryciny. Dokumentacja graficzna przedstawionych badań jest więc bardzo dobra, ułatwiając czytelnikowi poruszanie się po analizie badanych parametrów, przy czym odpowiednie tabele i wykresy umieszczono w tekście, co ułatwia korzystanie z nich.

Układ jest typowy dla prac doktorskich. Struktura pracy jest zwarta, następujące po sobie rozdziały i podrozdziały ułożone w sposób logiczny, przez co uzyskano wrażenie bardzo dobrze zaplanowanej i czytelnej rozprawy. Praca została napisana poprawną polszczyzną, bardzo dobrym stylem, choć autorka nie uniknęła kilku potknięć, głównie o charakterze edytorskim. Zwraca także uwagę bardzo licznie i umiejętnie cytowana literatura, w większości z kilku ostatnich lat. Autorka do końca konfrontowała uzyskane wyniki badań własnych z najnowszą literaturą.

We wstępie Doktorantka przedstawiła w sposób bardzo szeroki zagadnienia związane z problemem zakażenia HCV. Zwraca uwagę rozległą wiedza Autorki, która w sposób zrozumiały wyjaśnia niełatwe problemy z pogranicza nauk podstawowych i klinicznych. Bardzo analityczne podejście do problemu stwarza wrażenie swobodnego i biegłego poruszania się w zagadnieniu. Wstęp, zgodnie ze swoim przeznaczeniem, zawiera istotne dla celu pracy fakty z zakresu epidemiologii, wirusologii i farmakologii zakażeń HCV, ze zwróceniem szczególnej uwagi na kwestie oceny włóknienia.

Kolejny rozdział zatytułowany „Cele pracy” zawiera określenie logicznie ze sobą powiązanych celów pracy doktorskiej, wyszczególnionych w czterech zwięzłych punktach. W tym przypadku takie „ascetyczne” wręcz podejście jest zaletą, bowiem wytycza najważniejsze szlaki badawcze w tej dość skomplikowanej wieloczynnikowej analizie problemu późnych następstw terapii.

Rozdział „Materiał i metody” prezentuje zarówno doprecyzowanie grupy badanej, jak i opis metod wykorzystanych przy analizie wymienionych parametrów. Na szczególne uznanie zasługuje analiza statystyczna, która została przeprowadzona przy użyciu odpowiednio dobranych i wiarygodnych testów statystycznych.

Uzyskane wyniki badań przedstawione zostały w kolejnym, dość obszernym rozdziale, zatytułowanym „Wyniki”. Doktorantka czyni to w sposób zwięzły, logiczny i uporządkowany, prezentując w poszczególnych punktach wyniki badań własnych. Wszystkie wyniki szczegółowe podaje w zamieszczonych w tekście tabelach oraz wykresach, które równocześnie służą pokazaniu obecności lub braku istotności statystycznej. Taki sposób ułatwia Czytelnikowi percepcję danych, bez konieczności sięgania do załączników, i nadaje pracy wiarygodność i zwiększa przejrzystość, co jest szczególnie istotne przy dużej liczbie ocenianych parametrów i dość złożonej, jak wspomniano powyżej, analizie statystycznej. Niewątpliwie tak dogłębna analiza danych świadczy o bardzo wnikliwym podejściu do realizacji stawianego sobie przez Doktorantkę celu.

W tym miejscu pragnę zaprezentować swoje uwagi dotyczące tej części rozprawy. W przedstawionych w Tabeli 9 zwraca uwagę brak u części pacjentów oznaczenia przeciwciał anty-HBc, zatem nie powinny być liczone wartości procentowe dla tego parametru. Podobnie ocena wielkości śledziony jest przedstawiona dla 50 spośród 72 pacjentów z zaawansowanym włóknieniem. W sytuacji wymogu badania ultrasonograficznego przed włączeniem leków, ten parametr powinien być dostępny dla wszystkich. Jest to o tyle istotne, że oba parametry są później analizowane pod kątem wpływu na regresję włóknienia po terapii przeciwwirusowej.

Doprecyzowania wymagają także tytuły Tabel 13 i 17 – chodzi o zmianę włóknienia ocenianego w badaniu elastograficznym. Podobnie należy uściślić definicję splenomegalii (strona 78) i umieszczenie w jednym z przedziałów wartości dokładnie 12 (wiemy, że ultrasonografiści często zaokrągłają wymiary śledziony do liczb pełnych). Ponadto na stronie

53 nie wiadomo czy w zdaniu „...wynosiła 8,5 kPa i była wyraźnie, niż u chorych...”, powinno być słowo większa czy mniejsza.

Doktorantka uzyskała bardzo interesujące wyniki. Ich interpretacja w połączeniu z danymi z piśmiennictwa stanowi przedmiot rozdziału „Dyskusja”. Formułowane na bieżąco wnioski są zazwyczaj wyważone, a podejście do uzyskanych wyników krytyczne. Bardzo wnikliwie analizowane są trudności w porównaniu badanych populacji w poszczególnych pracach autorów.

W czasie czytania zarówno wyników badań, jak i dyskusji moje zastrzeżenia budziło stałe używanie słowa włóknienie, w odniesieniu do wyników badań elastograficznych. Podawanie wartości włóknienia w kPa i odnoszenie ich do skali METAVIR, jest stałą praktyką, aczkolwiek pewnym praktycznym skrótem myślowym, który powinien być uwzględniony w pracy naukowej. Te wątpliwości minęły po dotarciu do doskonałego ostatniego podrozdziału w dyskusji „Wątpliwości związane z nieinwazyjną oceną włóknienia”, który jest prawdziwą perełką tej pracy. Świetne są też sugestie dotyczące rozdzielenia progów odcięcia w badaniu elastograficznym dla etapu wiremicznego sprzed leczenia i dla etapu monitorowania efektów w okresie po terapii.

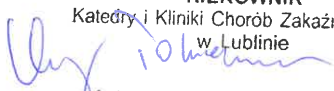
Po przedstawieniu wyników Doktorantka sformułowała 4 wnioski, które odpowiadają na przedstawione wcześniej cele pracy. Zdaniem recenzenta Autorka powinna wtrącić w tym miejscu krótka sugestię w kwestii krytycznego podejścia do wyników badań nieinwazyjnych jako odzwierciedlenia rzeczywistego włóknienia.

W pracy zdarzają się bardzo nieliczne błędy literowe, ale te uwagi mają głównie charakter edytorsko-redakcyjny i powinny być uwzględnione podczas przygotowywania pracy do druku. Można z całą mocą stwierdzić, że nie obniżają one całościowej pozytywnej oceny recenzowanej pracy.

Oceniając rozprawę w całości, pragnę jeszcze raz podkreślić bardzo dojrzałe naukowe podejście Doktorantki do podjętego przez Nią zadania badawczego. Umiejętność syntetycznego przedstawienia wyników, wraz z bardzo dogłębną, doskonale dobraną i właściwie interpretowaną analizą statystyczną nie jest zbyt często spotykana na tym etapie rozwoju naukowego.

**Rozprawa doktorska lek. med. 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” spełnia wszelkie wymagania stawiane pracom doktorskim. W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. med. Aleksandry Berkan-Kawińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, w uznaniu wysokiego poziomu i bardzo dużej wartości pracy, wnoszę o wyróżnienie pracy doktorskiej.**

**KIEROWNIK**  
Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych U.M.  
w Lublinie  
  
*prof. dr hab. n. med. Krzysztof Tomaszewicz*  
**Prof. dr hab. med. Krzysztof Tomaszewicz**

Lublin 25.10.2021