

Wrocław, 28.01.2022

Dr hab. n. med. Marek Zawadzki
Oddział Chirurgii Onkologicznej
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu
Ul. Kamieńskiego 73a
51-124 Wrocław

Ocena rozprawy doktorskiej

Lek. med. Aleksandry Sobolewskiej-Włodarczyk

Rozprawa doktorska zatytułowana „Związek zaburzeń cyklu dobowego z przebiegiem nieswoistych chorób zapalnych jelit” powstała pod opieką prof. dr hab. n. med. Jakuba Fichna. Celem badań zaplanowanych w ramach rozprawy było potwierdzenie hipotezy mówiącej o związku między zaburzeniami rytmu dobowego a zaburzeniami równowagi immunologicznej i ich wpływem na przebieg kliniczny nieswoistych zapaleń jelit.

Rozprawa opiera się na cyklu 4 artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach.

We wstępie autorka omawia jeszcze nie do końca poznaną patogenезę nieswoistych zapaleń jelit oraz zmiany profilu cytokinowego i mechanizmy immunologiczne z nimi związane. Następnie opisany zostaje cykl dobowy i jego zaburzenia, których wpływ na powstawanie chorób stosunkowo niedawno wzbudziło zainteresowania badaczy, w związku z czym wydaje się iż również to zagadnienie nie zostało wystarczająco poznane. Autorka podkreśla związek między jakością snu a działaniem układu immunologicznego, co zostało udowodnione w kilku badaniach z ostatnich lat. W pracach tych szczególną uwagę poświęcono wpływowi bezsenności na dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego – takie jak GERD czy zaburzenia rytmu wypróżnień oraz na przebieg kliniczny nieswoistych zapaleń jelit. Zainteresowanie autorki wzbudziły również prace na temat związku między zaburzeniami snu a profilem hormonów i mediatorów wydzielanych przez tkankę tłuszczową, z których część ma potencjał przeciwzapalny lub prozapalny. Autorka zaznacza, że nadal brak jest kompleksowej oceny wpływu zaburzeń snu na przebieg nieswoistych zapaleń jelit.

Cel rozprawy został jasno określony – jest nim potwierdzenie hipotezy mówiącej o związku zaburzeń równowagi immunologicznej z rytmem dobowych oraz próba wyjaśnienia jego znaczenia klinicznego w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit. Autorka podkreśla potencjalny cel praktyczny swoich badań – leczenie zaburzeń snu jako nowy cel terapii nieswoistych zapaleń jelit.

W rozdziale Materiał i metody autorka opisuje grupy badane – pacjentów z rozpoznaną chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zebrano podstawowe dane demograficzne oraz wywiad chorobowy. Każdy pacjent wypełnił również

ankietę PSQI służącą analizie zaburzeń snu – ankietę została przetłumaczona z języka angielskiego we współpracy z psychologiem i psychoterapeutą. Od chorych pobrano również krew żylną do oznaczeń hematologicznych i biochemicznych, w tym również do oznaczenia poziomu cytokin prozapalnych i cytokin tkanki tłuszczowej. W części dotyczącej analizy statystycznej podano rodzaje testów wykorzystanych przy analizie korelacji.

Pierwszy z serii artykułów stanowi praca pogładowa *Circadian rhythm abnormalities – association with the course of inflammatory bowel disease*, w której autorka opisuje na podstawie dostępnego piśmiennictwa fizjologię snu, znane związki między zaburzeniami snu a powstawaniem niektórych chorób i funkcjonowaniem układu immunologicznego. Stanowi wstęp teoretyczny do dalszych badań.

W kolejnej pozycji *Sleep disturbance and disease activity in adult patients with inflammatory bowel disease* autorka przedstawiła wyniki prospektywnego badania ankietowego przeprowadzonego na grupie 65 pacjentów Kliniki Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z rozpoznanymi nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (zarówno chorobą Crohna jak i wrzodziejącym zapaleniem jelit). Zaburzenia snu w tej grupie wystąpiły statystycznie częściej u pacjentów z zaostrzeniem choroby podstawowej niż u pacjentów z chorobą nieaktywną. Co ciekawe, zła jakość snu obserwowana była również w ciągu miesiąca przed wystąpieniem zaostrzenia u zdecydowanej większości pacjentów, a różnica była statystycznie istotna w porównaniu z grupą pacjentów w remisji. Co więcej, cięższe zaostrzenie poprzedzone było cięższymi zaburzeniami snu. Autorka sformułowała również ciekawą hipotezę, że być może zaburzenia snu mogą być czynnikiem ryzyka lub predyktorem pogorszenia przebiegu klinicznego.

Następną pozycję stanowi praca *The association of the quality of sleep with proinflammatory cytokine profile in inflammatory bowel disease patients*, w której autorka udowodniła związek między prozapalnym profilem cytokinowym (podwyższone poziomy IL-6, IL-17 oraz IL-23) a zaburzeniami snu na 30 dni przed badaniem u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit. Badaną grupę stanowiło 52 pacjentów Kliniki Gastroenterologii UM w Łodzi.

Ostatnią pozycją jest *Circadian rhythm abnormalities in patients with inflammatory bowel disease association with adipokine profile*, w której autorka przeanalizowała zależność pomiędzy poziomem adipokin i zaburzeniami snu a przebiegiem klinicznym choroby zapalnej jelit. Grupę badaną stanowiło 65 pacjentów, w których surowicy stwierdzono znamienne statystycznie wyższy poziom rezystyny oraz niższy adiponektyny i leptyny, w przypadku zaburzeń snu. Związek pomiędzy specyficznym profilem cytokinowym a zaburzeniami snu pozwolił autorce wysunąć wniosek, że może być on traktowany jako czynnik ryzyka zaostrzenia NChZJ.

Na podstawie wyników własnych badań oraz przeglądu dostępnej literatury, autorka wysunęła wnioski, że zaburzenia snu mogą być związane ze zmienionym profilem immunologicznym u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit oraz mogą mieć wpływ na przebieg kliniczny choroby. Praktycznym wnioskiem jest stwierdzenie, że leczenie zaburzeń

snu może mieć potencjalnie pozytywny wpływ na przebieg choroby, poprzez zmniejszenie liczby przyjmowanych leków czy zmniejszenie ich dawek.

W załącznikach znalazły się informacje związane ze zgodą komisji bioetycznej, a także oświadczenia współautorów określające wkład w powstawanie artykułów.

Praca napisana jest zgrabną polszczyzną z doskonałym zrozumieniem poruszanych tematów. Drobnym niedociągnięciem wydaje się być skrócenie bibliografii – brak tytułów utrudnia nieco odnalezienie konkretnych pozycji, należy natomiast podkreślić, że pełna bibliografia znajduje się przy każdym z artykułów. Autorka zajęła się tematem słabo zbadanym, przeanalizowała gruntownie dostępną literaturę w języku angielskim, a jej odkrycia zostały docenione również na arenie międzynarodowej, co poskutkowało publikacjami w cenionych zagranicznych czasopismach.

Podsumowanie

Prezentowana rozprawa jest niezwykle ciekawym podejściem do stosunkowo słabo poznanego zagadnienia jakim jest wpływ zaburzeń cyklu dobowego na patogenezę oraz przebieg kliniczny nieswoistych zapaleń jelit – autorka w cyklu artykułów zajęła się kompleksowo badanym zagadnieniem. Należy również podkreślić potencjalny praktyczny wpływ uzyskanych wyników – dotychczas stosowane leczenie nieswoistych zapaleń jelit jest co najmniej niesatysfakcjonujące, a prawdopodobny pozytywny wpływ leczenia zaburzeń snu i rytmu dobowego wydaje się być obiecujący.

Moje drobne uwagi mają charakter jedynie kosmetyczny i w żadnym wypadku nie wpływają na wartość merytoryczną dysertacji. Praca spełnia kryteria rozprawy doktorskiej zgodnie z wymogami Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym, a zakres opracowanych zagadnień mieści się w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna. Wnioskuje o dopuszczenie lek. med. Aleksandry Sobolewskiej Włodarczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Marek Zewand

dr hab. n. med. Marek Zewand
specjalista chirurgii ogólnej