

Warszawa 17.09.2022r

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Oracz
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii
Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"
Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ LEK. MED. MAŁGORZATY WOŹNIAK

zatułowanej: „**Rozpoznanie różnicowe niedokrwistości w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit na podstawie analizy parametrów laboratoryjnych.**”

Nieswoiste choroby zapalne jelit należą do grupy przewlekłych chorób zapalnych przewodu pokarmowego przebiegających z okresami zaostrzeń oraz remisji. Zarówno w Polsce jak i na świecie obserwuje się stały wzrost zachorowań na ChLC, jak i na WZJG. Największy wzrost zachorowań obserwuje się w krajach wysokorozwiniętych, co prawdopodobnie związane jest z poprawą warunków socjoekonomicznych oraz zmianą stylu życia. W chwili obecnej problem ten dotyka kilkudziesięciu tysięcy Polaków. Etiopatogeneza NChZJ nadal nie jest w pełni poznana, co powoduje, że niestety nie istnieje w chwili obecnej przyczynowe leczenie tych chorób. NChZJ przebiegają z okresami remisji i zaostrzeń, w czasie których funkcjonowanie chorego ulega upośledzeniu. Poza typowymi objawami związanymi z przewodem pokarmowym na obraz kliniczny NChZJ składają się liczne objawy pozajelitowe, z czego najczęstszą jest niedokrwistość, która zwiększa częstość i wydłuża czas hospitalizacji. Częstość występowania niedokrwistości w NChZJ jest bardzo zmienna i waha się od kilku do nawet 74%. Etiopatogeneza niedokrwistości w NChZJ jest wieloczynnikowa i jeszcze nie do końca wszelkie aspekty jej występowania są poznane. Diagnostyka różnicowa niedokrwistości z niedoboru żelaza z niedokrwistością chorób przewlekłych jest trudna, zwłaszcza w okresie zaostrzenia zapalenia jelit. W związku z tym poszukiwane są nowe parametry laboratoryjne, które mogłyby ułatwić postawienie pewnego rozpoznania. Podkreśla się rolę hepcydyny, a także erytroferronu i białek morfogenetycznych krwi, choć białka te nie były dotychczas badane u chorych na NChZJ. Dlatego tak ważnym i ciekawym wydaje się temat rozprawy doktorskiej, którego udźwignięcia podjęła się Autorka.

Przedstawiona mi do oceny praca porusza istotny i co ważne powszechny problem zdrowotny, jak i socjoekonomiczny, jakim są nieswoiste choroby zapalne jelit. Praca

doktorska poświęcona jest ocenie częstości występowania i związku niedokrwistości z danymi klinicznymi pacjentów z NChZJ, analizie podstawowych parametrów laboratoryjnych w diagnostyce różnicowej niedokrwistości u tych chorych oraz próbie określenia roli hepcydyny, erytroferronu i BMP-6 w niedokrwistości związanej z chorobami zapalnymi jelit.

Rozprawa doktorska zbudowana jest w układzie typowym, zgodnie z wymaganiami stawianymi takiej pracy.

Rozprawa doktorska obejmuje wraz z piśmiennictwem, streszczeniem, rycinami i tabelami 87 stron wydruku komputerowego. Należy podkreślić dobre edytorskie opracowanie pracy (język pracy jest zrozumiały, jasny- praktycznie bez literówek), które obejmuje również 19 rycin oraz 12 tabel. Układ pracy jest prawidłowy.

W obszernym wstępie Doktorantka opisała epidemiologię, etiopatogenezę, metody diagnostyczne oraz sposoby leczenia niedokrwistości w przebiegu NChZJ. We wstępie Autorka przybliżyła też czytelnikowi potencjalne znaczenie hepcydyny, erytroferronu i BMP-6 na podstawie dotychczasowych publikacji. Rozdział ten wyczerpująco przedstawia informacje zarówno na temat niedokrwistości w przebiegu NChZJ, jak i metod jej leczenia.

Następnie Doktorantka przejrzysto uzasadnia przyczynę podjęcia tematu i nakreśla cele swojego badania obejmujące:

1. Ocena częstości występowania i związku niedokrwistości z danymi klinicznymi w badanej grupie chorych.
2. Analizę podstawowych parametrów laboratoryjnych w diagnostyce różnicowej niedokrwistości u chorych na NChZJ.
3. Ocena znaczenia klinicznego hepcydyny w niedokrwistości w badanej grupie chorych.
4. Analizę roli niedawno wykrytych białek: erytroferronu i BMP-6 w niedokrwistości u chorych na NChZJ.
5. Ocena wpływu stanu zapalnego na badane parametry laboratoryjne u chorych z niedokrwistością w przebiegu NChZJ.

Przedstawione powyżej cele Pani Doktor Woźniak zrealizowała poprzez analizę wyników 118 pacjentów z NChZJ hospitalizowanych w Klinice Chorób Przewodu Pokarmowego, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, w latach 2016-2018. W analizowanej grupie chorych u 73 (61,85%) rozpoznano niedokrwistość, w tym u 42 na ChL-C (66,7%) i 31 (56,4%) na

WZJG. Grupę kontrolną stanowiło 30 osób bez niedokrwistości w badaniach laboratoryjnych, u których obraz jelita w wykonanej kolonoskopii był prawidłowy.

W analizowanej grupie chorych niedokrwistość stwierdzono istotnie częściej u pacjentów z ChL-C w porównaniu z chorymi na WZJG. Nie stwierdzono istotnych różnic pod względem płci zarówno u pacjentów z ChL-C, jak i WZJG. Średni wiek chorych na NChZJ z niedokrwistością wynosił 43,5 lat i był zbliżony do wieku pacjentów z NChZJ bez anemii. Częstość występowania niedokrwistości zwiększała się istotnie wraz z nasileniem choroby i zakresem zmian zapalnych w badaniu endoskopowym zarówno u pacjentów z ChL-C, jak i z WZJG. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w długości trwania choroby u chorych z niedokrwistością i bez niej. Najczęściej stwierdzanym typem niedokrwistości w analizowanej grupie pacjentów z NChZJ była niedokrwistość normocytarnanormochromiczna.

Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic w średnim stężeniu ferrytyny u chorych z niedokrwistością i WZJG lub ChL-C. Zaobserwowano natomiast istotnie statystycznie wyższe stężenie transferyny u chorych z niedokrwistością z rozpoznaniem WZJG w porównaniu do ChL-C i do grupy kontrolnej.

Średnie stężenie hepcydyny u chorych na WZJG ze stwierdzoną niedokrwistością było istotnie niższe w porównaniu do chorych na WZJG bez niedokrwistości oraz do grupy kontrolnej. Z kolei nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w stężeniu hepcydyny u pacjentów z ChL-C z niedokrwistością i bez niej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu hepcydyny w zależności od stopnia nasilenia choroby oraz lokalizacji zmian zarówno we WZJG, jak i w ChL-C.

Nie stwierdzono również istotnych różnic pomiędzy stężeniem erytroferronu u chorych na WZJG w porównaniu do ChL-C, bez względu na obecność niedokrwistości. Nie zaobserwowano też istotnie statystycznej zależności pomiędzy stężeniem erytroferronu a stężeniem żelaza zarówno u pacjentów z WZJG, jak i ChL-C oraz nie stwierdzono także istotnej statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem erytroferronu, a hepcydyną.

Wśród chorych na ChL-C obserwowano istotnie wyższe stężenie BMP-6 w grupie ze stwierdzoną niedokrwistością w porównaniu do grupy kontrolnej. Takiej różnicy nie wykazano w stosunku do pacjentów na ChL-C bez niedokrwistości. Podobnie u chorych na WZJG nie obserwowano żadnych istotnych różnic w zakresie stężenia BMP-6, także w odniesieniu do grupy kontrolnej i ChL-C.

Zarówno we WZJG, jak i ChL-C wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniem HGB, a CRP. U pacjentów z ChL-C wykazano korelację pomiędzy stężeniem żelaza i CRP w surowicy, zależności takiej nie obserwowano u chorych na WZJG. Nie stwierdzono z kolei istotnej zależności między stężeniem hepcydyny, a CRP zarówno u chorych z WZJG, jak i ChL-C. Nie obserwowano również istotnie statystycznej zależności pomiędzy stężeniem erytroferronu lub BMP-6, a stężeniem CRP

W dalszej części pracy Doktorantka przeprowadziła dojrzałą dyskusję opartą na uzyskanych przez siebie wynikach badań oraz ponad stu pozycjach piśmiennictwa krajowego i zagranicznego. Jest to bardzo dobrze opracowana część rozprawy. Doktorantka pokazuje doskonałą znajomość omawianej tematyki. Ponadto, umiejętnie interpretując wyniki, Autorka przedstawia ich interesujące i szerokie uzasadnienia.

Całość rozprawy zakończona jest właściwym sformułowaniem sześciu wniosków. Podkreślają one, że niedokrwistość dotyczy prawie 67% chorych na ChL-C oraz 56% na WZJG i jest związana ze stopniem nasilenia NChZJ oraz z wydłużeniem czasu hospitalizacji, zwłaszcza we WZJG.

Badanie wykazało też, że u chorych na WZJG przeważa niedokrwistość mikrocytarnahipochromiczna, zaś w ChL-C niedokrwistość normocytarnanormochromiczna. Stężenie ferrytyny, będącej też białkiem ostrej fazy, jest obniżone u niewielkiego odsetka chorych z zaostrzeniem NChZJ.

Co ciekawe stężenie hepcydyny jest najniższe u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu WZJG, co sugeruje niedobór żelaza jako dominującą etiologię niedokrwistości w tej grupie chorych.

W grupie chorych z NChZJ z niedokrwistością obserwowano wzrost stężenia erytroferronu niezależnie od jednostki chorobowej, z kolei stężenie BMP-6 było podwyższone jedynie w ChL-C.

Jak podsumowuje Doktorantka badanie nie wykazało zależności pomiędzy stężeniem erytroferronu lub BMP-6, a stężeniem hepcydyny, a ich zakładany w badaniach eksperymentalnych mechanizm działania wymaga potwierdzenia w ocenie klinicznej.

W badanej grupie chorych nie obserwowano istotnej zależności między stężeniem CRP, a stężeniem hepcydyny, erytroferronu lub BMP-6. Wykazano zaś ujemną korelację pomiędzy

stężeniem CRP a HGB, co jest zgodne z obserwacją kliniczną częstszego występowania niedokrwistości w ciężkich postaciach NChZJ.

Załączone piśmiennictwo obejmuje 112 pozycji, przede wszystkim są to publikacje naukowe z ostatnich lat. Piśmiennictwo zostało wykorzystane w całej rozprawie w sposób wysoce racjonalny.

WNIOSKI:

Doktorantka w przedstawionej pracy prawidłowo sformułowała założenia, cel oraz należycie dobrała grupy badane.

Wyniki zostały sumiennie zgromadzone, zilustrowane szeregiem tabel i wykresów. Materiał został poddany analizie statystycznej za pomocą odpowiednio dobranych narzędzi statystycznych. Interpretacja wyników z dyskusją jest bardzo dobra, zakończona prawidłowymi wnioskami. Piśmiennictwo wybrano umiejętnie i wykorzystano następnie w obszernej dyskusji.

Znaczenie pracy:

W rozprawie doktorskiej prezentowane wyniki potwierdzają złożony mechanizm niedokrwistości w przebiegu NChZJ. Rutynowo oznaczane parametry laboratoryjne, w tym ferrytyna, jako białko ostrej fazy, często nie są wiarygodne w diagnostyce różnicowej niedokrwistości, z kolei raportowana w badaniach eksperymentalnych rola erytoferronu i BMP-6 wymaga dalszej oceny klinicznej. Ze względu na częstość występowania niedokrwistości w przebiegu NChZJ i jej znaczenie kliniczne problem ten wart jest dalszych analiz i projektów badawczych.

Uwagi:

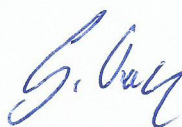
Z obowiązku recenzenta, nie umniejszając wartości pracy, pragnę zwrócić uwagę na poniższe elementy:

1. Badanie zostało przeprowadzone w latach 2016-2018. Moje pytanie jest zatem, dlaczego Doktorantka tak długo zwlekała z opracowaniem wyników. Czy jest to związane z długim procesem przeprowadzenia analizowanych badań, czy też z jakimiś czynnikami zewnętrznymi?

2. W części Metody brak jest informacji o zgodzie komisji etycznej, ale rozumiem, że jest to tylko zwykłe przeoczenie. W przyszłej publikacji należy umieścić tę informację wraz z numerem zgody komisji.
3. Zarówno w streszczeniu polskim, jak i angielskim brak jest części Wyniki/Results. Po Metodach od razu Autorka przechodzi do Wniosków.

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Małgorzaty Woźniak zatytułowana: „Rozpoznanie różnicowe niedokrwistości w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit na podstawie analizy parametrów laboratoryjnych.” odpowiada warunkom określonym w ustawie z dnia 14.03.2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65 poz.595) z późniejszymi zmianami oraz spełnia kryteria ubiegania się o stopień naukowy doktora zgodnie z warunkami Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2021 poz. 478). Wnoszę zatem do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. med. Małgorzaty Woźniak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dobry, sumiennie opracowany merytorycznie warsztat metodologiczny oraz dojrzałość opracowania naukowego zapewnia szybkie opublikowanie wyników pracy. Tym samym też wnioskuję o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej.



Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Oracz
specjalista chorób dzieci, gastroenterolog
gastroenterolog dziecięcy
6195179

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Oracz
Kierownik Katedry Gastroenterologii Dziecięcej CMKP
Kierownik Poradni Gastroenterologicznej IP CZD
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii IP CZD

Warszawa, 17.09.2022