

*Katedra i Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu*

Ul. Przybyszewskiego 49

60-355 POZNAŃ

Poznań, 12 luty 2016 rok

Wielce Szanowna Pani

Profesor dr hab. Joanna Rymaszewska

Dziekan Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich

we Wrocławiu

Wielce Szanowna Pani Dziekan,

Serdecznie dziękuję za powierzenie mi funkcji recenzenta w przewodzie doktorskim lekarza medycyny Roberta Dutkowiaka.

Przedstawiona mi do oceny praca zatytułowana: „Przydatność hepcydyny i rozpuszczalnego receptora transferyny w ocenie gospodarki żelazowej u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit” obejmuje 220 stron maszynopisu, podzielona jest na 12 rozdziałów, zawiera w swej treści 50 rycin oraz 90 tabel. Układ ten jest typowy dla prac na stopień doktora. Autor korzystał z 243 pozycji literaturowych, prawidłowo odniesionych w tekście pracy, pozostających aktualnymi pod względem czasu ich publikacji.

Wstęp Doktorant podzielił na dwie duże części, w pierwszej omówił problematykę związaną z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit (NZChJ), zaś w drugiej, skupił się na opisie gospodarki żelazowej, z uwzględnieniem metabolizmu żelaza, oceny gospodarki żelazowej, podziałach niedokrwistości oraz charakterystyce hepcydyny.

Problematyka nieswoistych zapalnych chorób jelit, znana od wielu lat w środowisku gastroenterologicznym, pozostaje wciąż bardzo aktualna, ze względu, na niezmiennie

rosnącą liczbę zachorowań, zwłaszcza wśród młodych dorosłych oraz dzieci, a także ze względu na coraz cięższy przebieg tych chorób, z zaangażowaniem innych układów i narządów poza przewodem pokarmowym (objawy spoza przewodu pokarmowego). Nie bez znaczenie jest też fakt, że mimo wielu badań klinicznych i przeprowadzonych testów, wciąż nie udaje się znaleźć optymalnej metody leczenia, która spełniałaby oczekiwania zarówno lekarzy, jak i pacjentów.

We wstępie Autor poświęca pierwsze strony epidemiologii oraz etiopatogenezie NZChJ, z uwzględnieniem podziału na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz chorobę Leśniowskiego-Crohn'a (ChLC), przy czym obie jednostki chorobowe charakteryzują się zaburzeniami w gospodarce żelazem. W dalszej kolejności Doktorant opisuje zakres badań diagnostycznych oraz diagnostykę różnicową tych chorób. W ocenie recenzenta Autor słusznie poświęca sporo czasu omówieniu manifestacji powikłań pozajelitowych z uwzględnieniem rozróżnienia pierwotnych manifestacji pozajelitowych od wtórnych powikłań spowodowanych przewlekłym procesem zapalnym, niedożywieniem, a także procesem leczniczym, zarówno zachowawczym, jak i interwencją chirurgiczną, ponieważ ta wiedza pozwala na prawidłowe podjęcie terapii i ocenę jej skuteczności, ale również na ocenę ewentualnych objawów niepożądanych wynikających z prowadzonego leczenia.

W ocenie nasilenia choroby, Doktorant opiera się na uznanych i stosowanych w praktyce skalach oceniających ciężkość rzutów – w przypadku WZJG – skala Truelove'a i Witts'a oraz klasyfikacji montrealskiej i skali Mayo, a w przypadku ChLC – Indeksie aktywności choroby (CDAI) oraz klasyfikacji montrealskiej.

W ostatniej części wstępu Autor koncentruje się na procesie terapeutycznym NZChJ i celach do których należy dążyć podczas leczenia, czyli tzw. głębokiej remisji, bez zastosowania steroidów (GKS).

Bardzo istotnym, integralnym elementem terapeutycznym, który, niestety bywa często pomijany w literaturze, a na który Autor zwraca uwagę w swojej pracy, jest leczenie żywieniowe, zarówno enteralne, jak i parenteralne. I w związku z tą formą terapii Doktorant podkreśla istotność oceny stanu odżywienia pacjenta z NZChJ z następowym uzupełnieniem niedoborów pokarmowych.

Drugą część wstępu Autor poświęca gospodarce żelaza w organizmie człowieka, z uwzględnieniem metabolizmu żelaza, oraz metod oceny tejże gospodarki przy użyciu takich parametrów jak: transferyna – jedyne białko pośredniczące w transporcie żelaza, rozpuszczalny receptor transferyny – przezbłonowe białko, umożliwiające przyjęcie żelaza, ferrytyna- główne białko magazynujące żelazo, a także wskaźniki erytrocytowe oraz erytropoetyna i protoporfiryna cynkowa.

W kolejnej części swej pracy Doktorant bardzo wyczerpująco opisuje białko - hepcydynę, z uwzględnieniem jej syntezy, budowy, metod badania, mechanizmów działania, a także regulacji syntezy.

Autor zamyka wstęp pracy dokładnym opisem podziału, epidemiologii, etiopatogenezy, a także obrazu klinicznego i możliwości diagnostycznych i terapeutycznych niedokrwistości.

W rozdziale 2 Doktorant formułuje cele swej pracy (5):

1. Ocena gospodarki żelazowej u pacjentów z NZChJ
2. Identyfikacja pacjenów z subklinicznym deficytem żelaza (bardzo istotny cel w opinii recenzenta)
3. Określenie częstości występowania i charakteru niedokrwistości w NZChJ
4. Ocena roli hepcydyny i rozpuszczalnego receptora transferryny w gospodarce żelazowej oraz patomechanizmach niedokrwistości u pacjentów z NZChJ
5. Analiza stanu odżywienia u pacjentów z NZChJ i jego wpływu na gospodarkę żelaza

Rozdział 3 jest poświęcony charakterystyce grupy badanej pacjentów z NZChJ, z uwzględnieniem badań podmiotowego, przedmiotowego oraz badań dodatkowych, jak badania endoskopowe i obrazowe, które są niezbędne w diagnostyce NZChJ. Dodatkowymi parametrami, które oceniał Autor są badania antropometryczne i ocena stanu odżywienia.

Ważnym narzędziem metodyki oceny stanu zdrowia, jakości życia oraz elementów będących istotnym w określeniu gospodarki żelazowej był autorski imienny kwestionariusz ankietowy, złożony z 48 pytań, a w przypadku kobiet poszerzony o kolejne 9 pytań, wszystkie ułożone w czterech blokach tematycznych: socjalno-zawodowy i epidemiologiczny, obraz kliniczny dotychczasowego przebiegu choroby oraz chorób współistniejących, trzeci blok dotyczył pytań szczegółowych związanych z dominującymi objawami klinicznymi z uwzględnieniem pewnej formy jakości życia; natomiast blok czwarty wiązał się ze stanem odżywienia oraz aktywnością fizyczną.

W rozdziale 4 – „Wyniki” – Autor w sposób bardzo dokładny zebrał wyniki zarówno w formie pisemnej, tabelarycznej oraz graficznej, wykonał ocenę aktywności choroby, z uwzględnieniem lokalizacji zmian oraz występowania objawów spoza przewodu pokarmowego, dokonał oceny stanu odżywienia pacjentów, poddał ocenie gospodarkę żelazową, ze szczególnym uwzględnieniem roli hepcydyny. W kolejnym podrozdziale wyników Doktorant dokonał analizy wpływu czynników klinicznych, związanych z przebiegiem NZChJ, czynników laboratoryjnych oraz stanu odżywienia na stężenie hepcydyny oraz rozpuszczalnego receptora transferryny.

Rozdział wyniki został opracowany bardzo metodycznie i starannie, Autor dokonał dużej liczby obliczeń, analiz statystycznych oraz wiele miejsca poświęcił na poszukiwanie różnorodnych korelacji a także przedstawił wszystkie wyniki w formie graficznej. W ocenie recenzenta brakuje w tym miejscu krótkiego podsumowania wyników badań celem wykazania tych, które są najbardziej interesujące i wnoszą nowatorski element pracy. Dla czytającego bowiem, tak duża ilość wykonanych badań może powodować

trudność w ocenie tych wyników, które powinny zostać wyeksponowane, jako zwieńczenie ogromu pracy Autora.

Rozdział: „Dyskusja” jest poprowadzony w rzeczowy sposób. Doktorant odnosi wyniki swoich badań do danych literaturowych, które w pewnym odsetku pokrywają się. Autor podkreśla, że duża rozpiętość wyników dotycząca częstości występowania anemii w NZChJ wynika, przede wszystkim z różnic przyjętych w kryteriach rozpoznawania anemii u chorych z NZChJ. Istnieje jednak konieczność unifikacji tych kryteriów, ponieważ problem anemii dotyczy ponad 30% w badanej grupie chorych. Istotnym jest fakt, że deficyt żelaza w NZChJ występuje częściej niż niedokrwistość sideropeniczna, lecz aby go udowodnić, potrzebna jest głębsza diagnostyka. Zgodnie z aktualnymi doniesieniami naukowymi niedobory żelaza mogą dotyczyć dużo większego odsetka chorych – 36-90%, co potwierdza konieczność wykonywania pogłębionej diagnostyki gospodarki żelaza u chorych z NZChJ, z uwzględnieniem wpływu przewlekłego stanu zapalnego oraz efektu wywieranego na tę gospodarkę przez stosowane leki. Taka procedura pozwoliłaby na identyfikację subklinicznego niedoboru żelaza u chorych bez cech anemii.

Podsumowując dyskusję Autor stwierdza, że wykorzystanie oznaczenia stężenia hepcydyny w ocenie gospodarki żelazowej i diagnostyce niedokrwistości nie zawsze jest proste. Wynika to z faktu, że nie istnieją komercyjne testy do oznaczania zarówno hepcydyny, jak i rozpuszczalnego receptora transferryny, a te które są dostępne są kosztowne. Jednakże podjęcia badań na większej populacji mogłoby w praktyce klinicznej pozwolić wykorzystać pomiar stężenia hepcydyny do oceny typów niedokrwistości i podjęcia stosownego leczenia.

Doktorant zamyka swoją pracę 7 wnioskami. W ocenie recenzenta ten rozdział wymagałby pewnego uporządkowania. Wynika to z faktu, iż czytającemu trudno znaleźć jasne odpowiedzi na postawione cele. We wniosku drugim zawarty jest fragment odpowiedzi na cel trzeci, a we wniosku piątym - na cel czwarty. Trudno też, znaleźć precyzyjną odpowiedź jaka jest rola hepcydyny, które to pytanie Autor zadaje w celu czwartym. Dokładnie wczytując się we wnioski, udaje się znaleźć odpowiedzi na postawione cele, ale wydaje się konieczne uporządkowanie wniosków przed ewentualną publikacją wyników doktoratu.

W ocenie recenzenta praca „Przydatność hepcydyny i rozpuszczalnego receptora transferryny w ocenie gospodarki żelazowej u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit” lek. med. Roberta Dutkowiaka spełnia wszelkie kryteria stawiane przed pracami doktorskimi, jest wykonana w sposób bardzo staranny, obejmuje bardzo dużą liczbę analiz statystycznych, z bardzo dobrą ilustracją graficzną. Poza tym praca podejmuje niezwykle ważny temat niedokrwistości w przebiegu NZChJ i ich wczesnej identyfikacji celem podjęcia efektywnego leczenia.

Drobne uwagi, które pozostają w obowiązku recenzenta nie umniejszają w żadnym razie wartości pracy i dlatego zwracam się z wnioskiem do Pani Dziekan Dziekan Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu oraz do Wysokiej Rady Wydziału o akceptację pracy do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku



Dr hab. n. med. Agnieszka Dobrowolska, prof. UM

Prof. UM dr hab. n. med. Agnieszka Dobrowolska
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista gastroenterolog
2062744