

**Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Moniki Kukulskiej
„Poziom wiedzy pacjentek chorych na nieswoiste zapalenia jelit na temat
rozrodu”**

Wzrastająca częstość rozpoznawania nieswoistych zapaleń jelit oraz fakt przewlekłości procesu chorobowego i nie zawsze w pełni skuteczna terapia powodują, że w ostatnim czasie wprowadzono szereg czynników terapeutycznych, nowych klas leków, które są zintegrowane z dotychczas stosowanymi formami farmakoterapii.

Skuteczność uzyskania remisji klinicznej według danych ECCO w pierwszym roku od rozpoznania choroby nie przekracza 30%. Zjawisko to wynika to z faktu, że nieswoiste zapalenia jelit są bardzo złożonym procesem chorobowym na przebieg którego składa się wiele czynników, zarówno w patogenezie, zmian w zakresie czynników ochronnych, utrzymania lokalnej homeostazy, jak i faktu, że nasza znajomość interakcji między czynnikami środowiskowymi, genetycznymi, wynikającymi z działania mikroorganizmów i immunologicznymi jest dotąd niepełna. Nieswoiste zapalenia jelit, ze względu na występujące u wielu pacjentów objawy pozajelitowe tych chorób, stanowią schorzenia całego organizmu i jako takie wymagają szczególnej wiedzy w tym zakresie, a także opracowania odpowiedniej strategii postępowania w odniesieniu do cierpiących na te schorzenia chorych (ECCO 2017).

Jakkolwiek klasyczne opracowania podkreślają brak lub znikomy wpływ na płodność i zdolność poczęcia u pacjentów z przewlekłymi formami nieswoistych zapaleń jelit (poza szczególnymi lokalizacjami, całkowicie zmieniającymi biologię

choroby) to jednak wiedza na temat komplikacji towarzyszących rozpoznaniu choroby i jej przebiegowi, metodom leczenia, wymaga nadal uzupełniania.

Autorka przedstawionej do oceny rozprawy zawarła na 106 stronach publikacji dane dotyczące charakterystyki omawianych schorzeń, z uwzględnieniem faktu właściwości, specyfiki farmakoterapii w okresie ciąży i porodu, omówiła także we „Wstępie” powikłania nieswoistych chorób zapalnych jelit.

W części tej ujęte zostały także, wynikające z częstych trudności diagnostycznych, dodatkowe techniki badawcze umożliwiające przeprowadzenie diagnozy różnicowej (dowodzi to znajomości zagadnienia i umiejętności obiektywnego przedstawiania danych literaturowych przez Autorkę).

W rozdziale 1.5 „Epidemiologia” Doktorantka podkreśla, że jakkolwiek u ¼ pacjentów objawy chorobowe pojawiają się przed 20 rokiem życia to średni wiek pacjentek nie przekracza 35 lat. Jest to okres pełnej aktywności życiowej, a także moment założenia rodziny czy zajścia w ciążę.

Płodność pacjentów z nieswoistych zapaleń jelit jest porównywalna do populacji ogólnej, w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna lokalizacja w miednicy małej może być czynnikiem zmieniającym możliwość zajścia i utrzymanie ciąży.

Rozdział 1.7 stanowi omówienie leczenia NZJ w czasie ciąży. Autorka podkreśla, że większość preparatów wykorzystywanych w leczeniu NZJ jest bezpieczna, także w okresie laktacji. Przerwanie leczenia w czasie ciąży i karmienia nie jest uzasadnione, wręcz może prowadzić do zaostrzenia choroby.

Lek. med. M. Kukulska przedstawia, zgodnie z zaleceniami Food and Drug Administration, klasyfikację leków stosowanych w ciąży, z której jednoznacznie wynika, że poza Metotreksatem i Talidomidem pozostałe preparaty spełniają warunki możliwości kontynuacji dalszego leczenia w okresie ciąży i porodu. W przypadku preparatów 5 ASA przenikanie leku do krążenia i pokarmu jest niskie. Godnym podkreślenia jest umieszczenie w ostatniej części „Wstępu” kilku podrozdziałów, z których szczególne zainteresowanie wzbudza ocena występowania wad wrodzonych wśród potomstwa pacjentek chorych na NZJ. Niższa masa urodzeniowa występuje częściej w chorobie Leśniowskiego-Crohna jakkolwiek, nie wykazano większej liczby zgonów czy niskiej skali Apgar u dzieci urodzonych przez chorujące matki.

Podkreśla się słusznie, że u chorych z NZJ występować mogą kłopoty z zajściem w ciążę i samym przebiegiem ciąży. Ostatnia część „Wstępu” poświęcona jest omówieniu kwestii wpływu aktywności choroby na ciążę co stanowi konsekwencje – 70% populacji pacjentek w okresie remisji przed ciążą nie prezentuje takiego ryzyka, to jednak zdarza się, że w momencie gdy wystąpi zaostrzenie ma ono często trudny do leczenia przebieg. Analiza materiału we „Wstępie” dowodzi dobrego zrozumienia koncepcji pracy ale także głębokiej znajomości zagadnienia przez Doktorantkę.

W kolejnym rozdziale lek. med. M Kukulska przedstawia „Cele pracy”. W 5 syntetycznie ujętych punktach zwraca uwagę na dążenie do oceny wiedzy pacjentek na temat ciąży i płodności w warunkach nieswoistych zapaleń jelit. Następnie eksponuje konieczność oceny poziomu wiedzy związanej z rodzicielstwem w tym zarówno w kontekście zebranych informacji osobowych jak i przebiegu choroby i planów rodzinnych pacjentek. Punkt 3 to ocena wpływu posiadanej wiedzy na decyzje podejmowane przez pacjentki, co do rodzicielstwa i w konsekwencji wyłonienia zagadnień, na temat których, jak się wydaje pacjentki prezentują niedostateczną wiedzę.

Bardzo istotnym celem pracy jest punkt ostatni – ocena działań zmierzających do podjęcia edukacji pacjentek przez omówienie wyników badań ankietowych, które stanowiły podstawowe narzędzie dysertacji.

W rozdziale 3 omówiono „Materiał i metody” stosowanych badań przeprowadzonych w latach 2014-2017. Podstawowym narzędziem badawczym była zrealizowana ankieta CCPKnow score (Crohn's and Colitis Pregnancy Knowledge Score) autorstwa C.P. Selingera i współpracowników (2013). Doktorantka uzyskała zgodę autora na wykorzystanie ankiety w badaniach własnych. Dane uzyskane z wykorzystania ankiety pozwalają na charakterystykę pacjenta, ewentualne stosowanie używek (palenie papierosów), jednak podstawowe badania mają na celu ocenę wiedzy na temat dziedziczenia NZJ, płodności, decyzji dotyczących rodzicielstwa a także specyfiki leczenia NZJ w ciąży (charakterystyka stosowanych klas leków, lokalizacja procesu zapalnego, przewidywane ryzyko powikłań. Badaniami objęto 120 osób w wieku od 18 do 74 lat w tym 86% kobiet było w wieku reprodukcyjnym (do 45 roku życia) oraz 34 kobiety powyżej 45 lat. Grupa chorych z

chorobą Leśniowskiego-Crohna stanowiła 59 kobiet a u 61 rozpoznano wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Badania uzyskały akceptację Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu.

„Wyniki” zostały ujęte w rozdziale 4 liczącym 51 stron. Przedstawione zostały w formie omówienia opisowego oraz rycin, co w znakomity sposób ułatwia zapoznanie się z danymi, dotyczy to zarówno charakterystyki socjoantropometrycznej, jak i chorób współistniejących, konieczności poddawania się interwencji chirurgicznej pacjentek tak w związku z przebiegiem NZJ jak i z innych przyczyn. Autorka badała także czas trwania choroby, aktywny udział w zespołach osób cierpiących na podobne schorzenia, oceniono także stan cywilny pacjentów oraz charakterystykę wiekową.

Uzyskane wyniki przedstawiono w formie 37 tabel. W tabeli IX dokonano porównania liczby prawidłowych odpowiedzi w grupie wszystkich pacjentek oraz w wieku reprodukcyjnym. W tabelach X do XXXVII umieszczono wyniki analizy statystycznej (jakość odpowiedzi i ilość punktów uzyskane przez pacjentki) Analiza uzyskanego materiału wykazuje, że 85% badanych kobiet było mieszkankami miast, przy czym wyższe wykształcenie prezentowało 40% podobnie 40% wykształcenie średnie. Wykazano także, że u 56% badanej populacji występowały schorzenia współistniejące. W przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna 42% było operowanych z choroby podstawowej, natomiast w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego operacji wymagało tylko 13%. Należy zwrócić uwagę, że pacjentki w wieku reprodukcyjnym uzyskały średnio 7.7 punktu na 11 możliwych a w wieku powyżej 45 roku życia średnio 4.85 nieco gorsze wyniki uzyskały pacjentki z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

W „Omówieniu wyników” na 14 stronach Autorka odnosi wyniki badań do zbliżonych danych jakimi dysponuje po wykorzystaniu materiałów źródłowych doktorantka słusznie zwraca uwagę, że średni czas trwania choroby decydował o występowaniu powikłań, istotnym elementem jest także brak wykazania zależności między płodnością w porównaniu do populacji ogólnej. Pacjentki z NZJ z własnego wyboru mają mniej dzieci aniżeli populacja zdrowa (Voluntary childlessness).

Wyniki badań własnych pozostają w zgodzie z doniesieniami światowymi m.in. Australii, USA, Kanady, krajów śródziemnomorskich. Kobiety, które świadomie

wybrały bezdzietność prezentują istotnie niższy poziom wiedzy sprawdzony w teście CCPKnow. Jest to kluczowe stwierdzenie określające wartość doktoratu w kontekście faktu, że pacjentki z NZJ mają bardzo duże szanse na posiadanie zdrowego potomstwa.

Szczególnej wartości dopatruję się, poza oryginalnością pracy, w wykorzystaniu jej jako podłoża szeroko rozumianej wielośrodkowej akcji edukacyjnej do poszerzenia wiedzy o NZJ.

Bardzo ważnym elementem omówienie jest stwierdzenie, że spośród 17 pytań 4 wypadły najgorzej, są to pytanie 8,9,11,15. Dotyczą one strategicznie ważnych modeli leczenia NZJ, tj. stosowania leków biologicznych, metotreksatu oraz azatiopryny, 6 merkaptopuryny i kwestii występowania wad wrodzonych. Uzupełnienie wiedzy na ten temat może wpływać na decyzję odstąpienia od świadomego odstąpienia od macierzyństwa.

Kandydatka zwraca uwagę, że liczne badania wykazują ważną dla tej populacji chorych stwierdzenie, że pacjentki z NZJ mają duże szanse na zdrowe potomstwo a ryzyko wad wrodzonych nie jest zwiększone w porównaniu do populacji ogólnej.

Konkluzja pracy o konieczności intensyfikacji edukacji chorych z NZJ powinna dotyczyć nie tylko populacji chorych, ale także pracowników służby zdrowia, psychologów, poradni rodzinnych.

Pracę zamyka rozdział "Wnioski" gdzie syntetycznie ujęto odpowiedzi na postawione w „Celach pracy” pytania.

Dzietność chorych z NZJ w populacji pań z NZJ jest mniejsza niż w populacji ogólnej, brak przesłanek czy jest to świadomy wybór. Problem ten może stanowić impuls do dalszych badań. W punkcie 5 wniosków Doktorantka podkreśla, że pacjentki, które świadomie wybrały bezdzietność prezentują niższy poziom wiedzy ogólnej.

Prace kończy „Streszczenie” gdzie lek. med. M. Kukulska syntetycznie przedstawiła cel metodykę i krótkie omówienie wyników. Streszczenie zostało również przedstawione w języku angielskim .

W rozdziale 8 „Piśmiennictwo” zostało zawarte 110 pozycji materiałów źródłowych głównie angielskojęzycznych z ostatnich lat przy czym jako narzędzia kwalifikacyjne ujęte zostały Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w

Dziedzinie Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o przeprowadzenie kolejnych etapów przewodu doktorskiego lekarza medycyny Moniki Kukulskiej w oparciu o ocenę rozprawy doktorskiej „Poziom wiedzy pacjentek chorych na nieswoiste zapalenia jelit na temat rozrodu”.

Wartość aplikacyjna i ostrożność wnioskowania w ocenie wyników oryginalnych badań własnych Autorki przy uwzględnieniu braku podobnych badań w odniesieniu do populacji polskiej uzasadniają wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. Marian Grzymiśławski

Prof. dr hab. med. Marian Grzymiśławski
SPECIALISTA
CHOROBY WEWNĘTRZNYCH
60-185 Poznań, ul. J. Porazińskiej 29
981 602510