



# UNIwersytet Medyczny

## IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby  
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych

prof. dr hab. n. med. Małgorzata Inglot

Wrocław, dnia 17 listopada 2024 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Kocbach-Przudzik

### **“Ocena nasilenia stłuszczenia wątroby u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C poddanych terapii lekami bezpośrednio hamującymi replikację HCV”**

Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (*metabolic associated steatotic liver disease-MASLD*) dotyczy około 25% światowej populacji dorosłych, a częstość jej występowania wzrasta w szybkim tempie. Wskaźniki zapadalności są wyższe w krajach rozwiniętych, gdzie styl życia- siedząca praca, niezdrowe odżywianie i brak aktywności fizycznej sprzyja rozwojowi zespołu metabolicznego. Zmiana nomenklaturowa- wprowadzenie w 2023 roku terminu MASLD- miała na celu lepsze odzwierciedlenie patofizjologii choroby w kontekście współczesnej epidemii zespołu metabolicznego, w którym głównymi czynnikami ryzyka są otyłość, cukrzyca typu 2, dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze. Zaburzenia metaboliczne rozwijające się u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV to problem intrygujący poznawczo i ważny z klinicznego punktu widzenia. Już w latach 80-tych upatrywano związku samego zakażenia HCV i generowanego w jego następstwie przewlekłego procesu zapalnego z występowaniem cukrzycy typu 2, zaburzeń lipidowych i miażdżycy. Postęp jakiego w ostatnich latach doświadczyliśmy w zakresie terapii przeciwwirusowej z zastosowaniem DAA (*direct acting antivirals*-leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym) jeszcze bardziej przesunął uwagę badaczy z badań dotyczących czynników warunkujących skuteczność leczenia na inne, w tym metaboliczne aspekty zakażenia HCV.

Wybór tematu dokonany przez Autorkę jest zatem w pełni uzasadniony, badany problem nabiera w ostatnich latach coraz większego znaczenia i każde badanie przeprowadzone w rodzimej populacji, które rozjaśnia wpływ i znaczenie różnych czynników napędzających rozwój stłuszczenia wątroby ma duże znaczenie poznawcze i może przełożyć się na udoskonalenie opieki nad pacjentami, a patrząc szerzej na poprawę w zakresie zdrowia publicznego.

#### Ocena formalna rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Kocbach-Przudzik

Przysłana do recenzji rozprawa doktorska liczy sobie 118 stron.

Struktura rozprawy jest typowa, nie budzi zastrzeżeń formalnych.

Praca zawiera następujące rozdziały: wykaz skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstęp, cele rozprawy doktorskiej, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo, spis tabel i rycin. Praca zawiera 19 tabel i 27 rycin.

Informację o prowadzonym badaniu wysłano do Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego i uzyskano zgodę uchwałą nr 4/2019 z dnia 10 stycznia 2019 roku.

#### Ocena merytoryczna rozprawy

Wstęp pracy jest obszerny, ciekawy i stanowi dobrą podbudowę teoretyczną do dalszych rozważań. Zawiera podrozdziały poświęcone zakażeniu HCV, diagnostyce stłuszczenia i włóknienia wątroby oraz aktualne zasady leczenia przeciwwirusowego. Napisany jest dobrym, przejrzystym językiem, zilustrowany rycinami i dobrze wprowadza w problem zaburzeń metabolicznych będących podłożem dla rozwoju stłuszczeniowej choroby wątroby.

Za cel pracy Doktorantka postawiła sobie ocenę czynników warunkujących występowanie i nasilenie stłuszczenia wątroby w grupie chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, zbadanie zależności między stłuszczeniem i włóknieniem wątroby oraz ocenę wpływu zastosowanego leczenia przeciwwirusowego na nasilenie stłuszczenia wątroby.



Do badania włączono 52 chorych leczonych różnymi lekami z grupy DAA w Klinicznym Oddziale Chorób Zakaźnych Szpitala w Ostródzie w latach 2018-2020. Wszyscy pacjenci spełniali założone kryteria włączenia i nie spełniali żadnego kryterium wyłączenia.

Przed rozpoczęciem leczenia wypełnili kwestionariusz opracowanej przez Doktorantkę ankiety oceniającej m.in. współistniejące choroby, stosowane leki, nawyki żywieniowe i używki w tym spożywanie alkoholu.

Jako podstawowe narzędzie diagnostyczne wykorzystano badanie elastograficzne używając aparatu FibroScan do pomiaru sztywności wątroby i opcji CAP (*controlled attenuation parameter*-kontrolowany wskaźnik tłumienia fali) dla oceny stopnia stłuszczenia. Po 12 i 24-36 tygodniach od zakończenia leczenia wykonano u kontrolne pomiary CAP i badanie elastograficzne dla oceny zmian w nasileniu stłuszczenia i włóknienia wątroby po leczeniu. W rozdziale opisującym metodologię badania z zastosowaniem aparatu FibroScan nie znalazła się informacja o tym, kto wykonywał badanie i kto interpretował jego wynik. Jest to w mojej ocenie istotny brak wymagający uzupełnienia.

Ponadto u wszystkich pacjentów wykonano szeroki panel badań laboratoryjnych charakteryzujących zarówno stan wątroby jak i tak zwane „zdrowie metaboliczne”. Wszystkie badania wykonano w trzech punktach czasowych: przed leczeniem, po 12 tygodniach i po 24-36 tygodniach od zakończenia leczenia.

Zastosowano prawidłową metodologię badań laboratoryjnych i dobrze dobrany zestaw testów statystycznych.

Wyniki zostały przedstawione starannie i przejrzysto, w sposób ułatwiający ich zrozumienie. Zostały zilustrowane 21 rycinami i 11 tabelami.

Doktorantka wykazała, że w badanej grupie stłuszczenie wątroby o nasileniu S1, S2, S3 występowało u 25 spośród 52 pacjentów i było skorelowane z czynnikami zależnymi od gospodarza takimi jak nadużywanie alkoholu, wysoki wskaźnik BMI oraz wysoki wskaźnik HOMA-IR. Nie wykazano natomiast korelacji z genotypem HCV ani z wartością wirēmii HCV RNA. Stwierdzono dodatnią zależność między nasileniem stłuszczenia i zaawansowaniem włóknienia wątroby w pomiarach dokonanych przed rozpoczęciem leczenia. Nie wykazano natomiast zmian w nasileniu stłuszczenia wątroby po 12 tygodniach i po 24-36 tygodniach od zakończenia leczenia. Analizie poddano także wartości wybranych parametrów laboratoryjnych przed i po leczeniu i wykazano, statystycznie istotny wzrost liczby płytek krwi i stężenia albumin oraz spadek aktywności ALT, AST i GGTP. Ciekawą obserwacją jest stwierdzenie nasilenia zaburzeń lipidowych, szczególnie statystycznie istotny wzrost

stężenia LDL-cholesterolu w badaniach po zakończonym leczeniu.

Wyniki pracy są wartościowe i dobrze udokumentowane. Sposób ich przedstawienia świadczy o skrupulatności i rzetelności Autorki.

Dyskusja jest ciekawa i przeprowadzona prawidłowo. Doktorantka przytacza wyniki badań innych autorów, które krytycznie i w dojrzały sposób interpretuje. Wskazuje także na istotne ograniczenia swoich badań, takie jak liczebność badanej grupy i krótki okres obserwacji po leczeniu.

Wnioski wypływają z wyników i przeprowadzonej dyskusji i są sformułowane prawidłowo poza wnioskiem drugim, który w mojej ocenie powinien być sformułowany bardziej ostrożnie – problem ten rozwinę w dalszej części recenzji. Z praktycznego punktu widzenia na uwagę zasługuje czwarty wniosek dotyczący zaburzeń lipidowych.

Piśmiennictwo obejmuje 150 pozycji i zawiera aktualne i najważniejsze publikacje dotyczące omawianego zagadnienia. Struktura piśmiennictwa wskazuje na dobre przygotowanie teoretyczne i szeroką wiedzę Doktorantki. Autorka zacytowała najważniejsze prace polskich autorów dotyczące problemów związanych z diagnostyką i leczeniem rodzimych pacjentów, co wydaje mi się warte podkreślenia.

Z przedłożonej do recenzji rozprawy doktorskiej wynika, że Doktorantka dysponuje szeroką wiedzą z zakresu chorób zakaźnych i jest dobrze zaznajomiona z aktualnym piśmiennictwem dotyczącym realizowanego tematu. Poprawnie formułuje wnioski, a w dyskusji w sposób krytyczny i wyważony przeprowadza polemikę naukową.

#### Uwagi krytyczne

Z przywileju i obowiązku Recenzenta mam do przedłożonej pracy następujące uwagi:

1. Wnioskowanie o wpływie zahamowania replikacji HCV na nasilenie stłuszczenia byłoby niewątpliwie bardziej uprawnione po dłuższym niż rok okresie obserwacji oraz po porównaniu z grupą kontrolną – osób zakażonych HCV, które po leczeniu nie osiągnęły SVR. Jest to rzecz jasna trudne z uwagi na wysoką skuteczność DAA, ale nie jest niemożliwe. Dlatego zachęcam Autorkę do kontynuowania obserwacji w kolejnych punktach czasowych a także zalecam przeformułowanie wniosku nr 2. Analiza statystyczna nie wykazała bowiem aby różnica w nasileniu stłuszczenia wątroby przed i po leczeniu w mało licznej podgrupie osób zakażonych genotypem 3 HCV była istotna statystycznie.
2. W pracy brak jest wyraźnego podkreślenia, że grupę badaną stanowią



osoby, u których leczenie było skuteczne – tylko jako kryterium włączenia pojawia się „uzyskanie SVR”. Uważam, że jest to na tyle istotny fakt, że powinien zostać bardziej wyeksponowany, może nawet ujęty w tytule pracy.

3. Język rozprawy jest zasadniczo poprawny, jednak zwraca uwagę dość częste używanie kolokwializmów i skrótów myślowych. Doktorantka nie ustrzegła się takich niezręcznych sformułowań, jak na przykład: „wzrost płytek obserwuje się”, w innym miejscu „poprawa liczby płytek” a dalej „poziom płytek krwi”. Przytoczone niezręczności nie rzutują jednak istotnie na ogólny pozytywny odbiór pracy.

W konkluzji stwierdzam, że lek. Aleksandra Kocbach-Przudzik dobrze opanowała posługiwanie się warsztatem naukowym i zrealizowała najważniejsze postawione sobie cele pracy. Zaprezentowała umiejętność interpretacji uzyskanych wyników badań i odniesienia ich do aktualnego stanu wiedzy. Wskazała też na istotne ograniczenia swoich badań. Na podkreślenie zasługuje fakt, że na czas realizacji badań nałożyła się pandemia COVID-19, co niewątpliwie rzutowało na możliwości ich prowadzenia a aktywność badawcza w obszarze chorób zakaźnych w tym czasie była mocno utrudniona.

Na podstawie dokonanej recenzji przedłożonej do oceny rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Kocbach-Przudzik stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668) i wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie lek. Aleksandry Kocbach-Przudzik do dalszych etapów w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Inglot

