Dr hab. n. med. Aleksandra Uruska
Katedra I Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Poznań, 28.02.2025

Recenzja rozprawy doktorskiej Lek. Pauliny Werel-Ołdziejewskiej pt. „Porównanie nieinwazyjnych i inwazyjnych metod diagnostycznych włóknienia wątroby u chorych ze stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi" napisanej pod kierunkiem Prof. dr hab. Iriny Kowalskiej (promotor) i dr n med. Andrzeja Gietka (promotor pomocniczy)

1. OPINIA OGÓLNA

Przedłożona mi do recenzji dysertacja doktorska przygotowana przez Panią lekarz Paulinę Werel-Ołdziejewską jest opracowaniem, które należy ocenić wysoce pozytywnie. Jest to praca stanowiąca dowód orientacji Autorki w projektowaniu i przeprowadzaniu badania przekrojowego, analizie danych i konstruowaniu wniosków. Co więcej, podjęty temat jest aktualny i niezmiernie istotny dla praktyki klinicznej. W związku z powyższym podjęcie się przez Doktorantkę badań na temat metod diagnostycznych włóknienia wątroby w stłuszczeniowej chorobie wątroby uważam za uzasadnione i przyczyniające się do rozwoju nauk medycznych, a szczególnie praktyki klinicznej.

2. OCENA MERYTORYCZNA

2.1. Znaczenie problematyki podjętej w recenzowanej rozprawie, trafność wyboru i oryginalność podjętej problematyki badawczej, uzyskanych rezultatów oraz znaczenie dla nauki i praktyki

Podjęty problem badawczy być może nie jest nowatorski ale bardzo istotny klinicznie i powszechny, wręcz z lawinowo rosnącą zachorowalnością. Natomiast zastosowana metodologia i podejście badawcze do odpowiedzi na założone hipotezy jest nowatorska i bardzo ciekawa. Ponadto Doktorantka skoncentrowała się na wyjątkowej grupie pacjentów z chorobą stłuszczeniową wątroby potwierdzoną w biopsji gruboigłowej, i dokonała niezwykle ciekawej analizy celem określenia nieinwazyjnych wskaźników diagnostycznych. Choroba

stłuszczeniowa wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (MASLD) to obecnie najczęstsza przyczyna przewlekłego zapalenia wątroby na świecie. W tej populacji niezmiernie istotne jest by zdiagnozować grupę z włóknieniem wątroby, gdyż zwiększa to istotnie predyspozycję do progresji choroby w kierunku marskości wątroby i jej powikłań, w tym wątrobowokomórkowego raka. Co istotne nadal złotym standardem rozpoznania pozostaje inwazyjna metoda biopsji gruboigłowej wątroby. Istnieje aktualnie wiele nieinwazyjnych metod diagnostycznych, ale brakuje jednoznacznych wyników, które pozwoliłyby na prostszą i szybszą identyfikację pacjentów z grupy największego ryzyka. Jest to tym bardziej istotne, że przy zaawansowanych zmianach włóknieniowych wątroby skuteczność terapii spada. Przy obecnie istniejących rozwiązaniach terapeutycznych to właśnie jak najwcześniejsze rozpoznanie jest kluczowe, bo wdrożenie dedykowanej terapii w odpowiednim momencie może doprowadzić do remisji choroby a na pewno opóźnić jej postęp i powikłania. Z mojej perspektywy jest to najistotniejszy element tej rozprawy, który niesie kolejne dowody potwierdzające fakt, że powinniśmy aktywnie poszukiwać MASLD w grupach ryzyka oraz wskazuje na proste, nieinwazyjne narzędzia które pomogą w weryfikacji stłuszczenia i włóknienia wątroby. Reasumując wybór tematyki badawczej przez Doktorantkę uważam w pełni za uzasadniony. Ponadto wybór tematyki rozprawy oraz jej główny cel należy uznać za właściwy krok w rozwój nauk medycznych. Podjęta przez lekarz Paulinę Werel-Ołdziejewską tematyka jest niezmiernie ważna, tak dla teorii, jak i dla praktyki klinicznej.

2.2. Metodyka badawcza (założenia, cele, metody)

Doktorantka w trafny sposób przedstawiła założenia pracy czym również uzasadniła jej cele. Autorka zdefiniowała 5 celów głównych (s. 28).

Praca została oparta o retrospektywną analizę, specyficznej grupy pacjentów, z wynikami biopsji gruboigłowej, w której potwierdzono stłuszczeniową chorobę wątroby. Podejście metodologiczne wydaje się dla mnie bardzo ciekawe i trafne. W zgrabny sposób pozwala na poszukiwanie pośrednich markerów stłuszczenia i włóknienia wątroby. Tym bardziej, że biopsja jest metoda inwazyjną, i wykonywaną w wyjątkowych sytuacjach i w niektórych ośrodkach.

Dr hab. n. med. Aleksandra Uruska
Katedra I Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Pierwotne do badania włączono 139 osób, jednak z powodu braków danych i innych chorób wątroby do ostatecznej analizy włączono 80 osób (25 kobiet i 55 mężczyzn). Autorka w wyselekcjonowała grupę do ostatecznej analizy z duża dokładnością, co ograniczyło znacznie ilość uczestników badania. Z jednej strony bardzo słusznie, że wykluczone zostały osoby z inną chorobą wątroby czy nadmiernym spożywaniem alkoholu bo pozwoliło to na ograniczenie wpływu innych czynników na ostateczne wyniki pracy. Aczkolwiek braki danych biochemicznych lub antropometrycznych można aktualnie próbować poddać specjalnym analizom statystycznym. Niektóre techniki statystyczne, takie jak analiza braków danych (ang. missing data analysis), pozwalają uwzględnić braki danych w procesie analizy. Warto by w budowaniu warsztatu naukowego poszerzyć kompetencje w tym zakresie w przyszłości. Być może poszerzenie projektu o inne ośrodki pozwoliłoby na zebranie większej ilości pacjentów.

Brakuje szczegółowego grafu, który by pokazywał ile osób z jakiego powodu zostało wykluczonych z badania tzw. study flow chart.

Grupa badana została podzielona na 2 podgrupy z małym i istotnym włóknieniem w wyniku biopsji wątroby. Analizy dotyczyły nie tylko prostego porównania grup. Doktorantka podjęła się analizy związku różnych czynników ze stłuszczeniem i włóknieniem oraz wskazania najczulszych i najbardziej specyficznych pośrednich markerów włóknienia wątroby. Badanie otrzymało stosowne zgody Komisji Bioetycznej.

Doktorantka w bardzo szczegółowy i jasny sposób opisała zastosowane metody oceny włóknienia i stłuszczenia wątroby oraz zastosowane metody statystyczne. Bardzo dokładnie opisała charakterystykę grupy badanej. Natomiast sekcję wyników przedstawiła w formie tabel, rycin i wykresów, które w klarowny sposób pokazywały uzyskane wyniki i bardzo ułatwiały czytelnikowi zrozumienie i docenienie walorów projektu.

Doktorantka przygotowała w rozprawie rozdział pt. wnioski, który porządkuje i podsumowuje uzyskane wyniki. Ostatecznie Doktorantka sformułowała 6 wniosków, które odpowiadają na założone cele badawcze, ale również wskazują na podsumowanie stanu wiedzy na temat schorzenia, które nie wynikają z wyników przeprowadzonego badania. Brakuje mi bardziej szczegółowego opisu wniosku dotyczącego celu 3.

Dr hab. n. med. Aleksandra Uruska
Katedra I Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Po lekturze rozprawy, jestem przekonana, że zakładane cele zostały osiągnięte przez Doktorantkę. Autorka postawiła sobie ambitne wyzwanie, gdyż dostępność wyników biopsji wątroby w skorelowaniu z tak szeroką charakterystyka kliniczną i biochemiczną nie jest łatwa i powszechna. Mam nadzieję, że badania będą kontynuowane na szerszej grupie pacjentów i zostaną opublikowane w formie manuskryptów. Autorka wykazała się dobrą znajomością metodyki badań obserwacyjnych i kliniczno-kontrolnych. Chociaż było to badanie retrospektywne, to nowatorskie i zgrabne podejście do sposobu znalezienia odpowiedzi na postawione sobie założenia, w postaci dotarcia do grupy pacjentów po biopsji wątroby i wykonanie u nich oceny pośrednich markerów włóknienia i stłuszczenia wątroby, jego poprawne przygotowanie i opracowanie jest największą zaletą przedłożonej mi do recenzji dysertacji doktorskiej. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż Doktorantka wykonała samodzielnie bardzo dużą pracę po pierwsze projektując badania, po drugie je realizując, zdobywając bardzo liczne dane od specyficznej populacji pacjentów i w końcu dokonując analizy danych z wyciągnięciem bardzo praktycznych wniosków. Wszystkie zastosowane metody zostały dobrane poprawnie, oraz zapewniły realizację zakładanych celów. Ponadto, co bardzo cenne, Doktorantka opisała ograniczenia badania, co świadczy o jej dojrzałości.

Pod względem merytorycznym praca zasługuje na pozytywną ocenę, niemniej jednak warto poczynić pewne drobne zastrzeżenia, część z nich może mieć charakter dyskusyjny, mam nadzieję jednak, że te uwagi pomogą Doktorantce odpowiednio ukierunkować swoje przyszłe badania i dopracować swój warsztat badawczy

Mam niedosyt w przypadku celu numer 3, dla którego nie znajduje jednoznacznego wniosku. Ponadto w charakterystyce podgrup z różnym poziomem włóknienia brakuje informacji na temat płci oraz bardziej szczegółowych informacji na temat stosowanych leków np. w cukrzycy czy dyslipidemii. W opisie grupy badanej bardziej szczegółowo można było przedstawić tzw. study-flow chart, czyli przebieg badania, wskazując konkretnie ile osób nie zostało włączonych do analizy z danego powodu. Rozdział dyskusji mógłby być bardziej uporządkowany np. w formie podrozdziałów jak część z opisem wyników bo momentami wkrada się chaos i brakuje wyraźnej dyskusji na temat uzyskanych wyników z istniejącymi danymi w literaturze. Ponadto bardzo ciekawa jest wyjściowa dysproporcja w płci – znaczna przewaga mężczyzn, pytanie skąd ona wynika i czy mogło to mieć wpływ na uzyskane wyniki.

Powyższe uwagi nie umniejszają wagi pracy, mają na celu podpowiedź na przyszłość oraz mogą stanowić ewentualnie o tym, że wskazana byłaby kontynuacja zapoczątkowanych przez Doktorantkę badań.

2.3. Prawidłowość układu pracy i struktura podziału treści

Struktura pracy jest w zasadzie tradycyjna (teoria – metoda – wnioski), odpowiednia dla tego typu opracowania. Praca liczy 81 stron. Doktorantka podzieliła rozprawę na rozdziały, przygotowała spis stosowanych skrótów. Składają się nią sześć rozdziałów w tym Wstęp, założenia i cele, metodologia, wyniki oraz dyskusja i wnioski. Struktura pracy jest logiczna i przejrzysta. Autorka rozpoczyna od informacji dotyczących definicji i epidemiologii otyłości i zaburzeń metabolicznych oraz stłuszczeniowej choroby wątroby. Dodatkowo bardzo szczegółowo opisała MASLD pod względem diagnostyki i leczenia. Tak dobrze przygotowany wstęp znacznie ułatwił zrozumienie założeń i celów pracy. Wstęp do recenzowanej dysertacji doktorskiej zawiera istotne elementy, w tym uzasadnienie wyboru tematyki pracy oraz istotność podjętych badań. Podoba mi się podział wprowadzenia na poszczególne części oraz zastosowanie rycin i tabel. Wstęp do rozprawy tworzy tak naprawdę materiał na pracę poglądową. Praca kończy się dyskusją oraz podsumowaniem w postaci 6 wniosków. Ponadto Autorka zamieściła streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spis tabel i rycin.

2.4. Wykorzystana literatura

Doktorantka w przedstawionej rozprawie wykorzystała 114 naukowe pozycje bibliograficzne. W literaturze naukowej większość to publikacje międzynarodowe w języku angielskim, co świadczy o umiejętności wykorzystania przez Autorkę rozprawy bogatej literatury przedmiotu. Również większość stanowią publikacje najnowsze wydane w okresie ostatnich 10 lat, co w obecnie występującej wysokiej dynamice obiegu wiedzy w nauce jest w pełni zadawalające. Pod względem jakościowym literatura jest dobrana prawidłowo, ponadto jest zróżnicowana i bogata. Na podkreślenie zasługuje umiejętność wykorzystywania najnowszej literatury przedmiotu i liczne odwołania do najnowszych badań światowych w podjętej tematyce.

Dr hab. n. med. Aleksandra Uruska
Katedra I Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

2.5. Język i formalna strona rozprawy

Od strony językowej i formalnej recenzowana dysertacja doktorska może zostać wysoce oceniona. Brak uwag.

3. WNIOSKI I KONKLUZJA KOŃCOWA

Wymienione powyżej sugestie i uwagi krytyczne nie zmieniają mojej pozytywnej opinii o pracy. Reasumując moja recenzja jest pozytywna. Przedłożona mi do recenzji dysertacja doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2023 r., poz. 742) tj.:

– stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, jakim jest poszukiwanie pośrednich markerów stłuszczenia i włóknienia wątroby w korelacji z wynikami biopsji

– wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktorantki w dyscyplinie nauki medyczne,

– potwierdza umiejętność Doktorantki w zakresie samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Do najważniejszych walorów pracy należą:

- Ważność i aktualność podjętego tematu
- Przejrzystość pracy
- Solidne ramy metodologiczne, właściwy dobór metody i ich dokładny opis
- Rzetelne opracowanie wyników badań
- Dobry język, praca jest ciekawa i prosta, łatwa w odbiorze
- Umiejętność formułowania samodzielnych wniosków

Reasumując stwierdzam, że rozprawa doktorska **Lek. Pauliny Werel-Ołdziejewskiej** pt. „Porównanie nieinwazyjnych i inwazyjnych metod diagnostycznych włóknienia wątroby u chorych ze stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi", spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2023 r., poz. 742) i na tej podstawie wnioskuje do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o jej dopuszczenie do publicznej obrony.

Dr hab. n. med. Aleksandra Uruska
Lek. specjalista chorób wewnętrznych
Diabetolog
2314529