

Katowice, 26/10/2021

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Macieja Janika pt. „Nieinwazyjne metody oceny progresji autoimmunologicznego zapalenia wątroby”**

Tematem rozprawy jest ocena jakości życia u chorych z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (AZW) oraz ocena wartości diagnostycznej badań elastograficznych w tej grupie chorych. Na 20 stronach rozprawy Autor umieścił: spis treści, wykaz stosowanych skrótów, obszerne streszczenia w języku polskim i angielskim, wstęp, założenia i cele pracy oraz podsumowanie i wnioski.

Załącznikami do rozprawy są 4 pozycje, tzn. 3 prace oryginalne, w tym jedna zakwalifikowana jako *Research Letter* oraz 1 list do redakcji. We wszystkich publikacjach Kandydat jest pierwszym autorem i wszystkie zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach angielskojęzycznych. Cztery publikacje wygenerowały imponujący wskaźnik IF wynoszący ok. 32.

Kluczowe znaczenie dla rozprawy posiadają dwa badania opublikowane w *Liver International* w latach 2018-2020 r. W pracy pt. „*Autoimmune hepatitis exerts a profound, negative effect on health-related quality of life: A prospective, single-centre study*” badaniem objęto dużą grupę 140 chorych z AZW, co jest godne podkreślenia ze względu na fakt, iż choroba ta nie należy do często występujących. Grupę kontrolną stanowiło 170 osób zbliżonych charakterystyką demograficzną do grupy badanej, u których wykluczono chorobę wątroby i choroby psychiatryczne. Przedmiotem badania była ocena jakości życia chorych na AZW związanej z aktywnością fizyczną, obecnością przewlekłego zmęczenia, skłonnością do depresji oraz stanami lękowymi. W tym celu badani wypełniali szereg kwestionariuszy o podstawowym i pomocniczym lub rozszerzającym znaczeniu diagnostycznym. Podstawowym kwestionariuszem był *The Short Form-36*, który zawiera 36 pytań odnoszących się do 8 domen i przedstawia wynik w skali punktowej, gdzie 0 oznacza najgorsze z możliwych, a 100 optymalne samopoczucie. Dodatkowymi kwestionariuszami były: *Modified Fatigue Impact Scale* oceniający przewlekłe zmęczenie niezwiązane z wysiłkiem fizycznym ani deficytem snu, *State-Trait Anxiety Inventory* oceniający poziom lęku oraz *Patient Health Questionnaire-9* dedykowany rozpoznaniu depresji. Należy zaznaczyć, że wymienione kwestionariusze nie są swoiste dla chorób wątroby, a tym bardziej dla autoimmunologicznego jej zapalenia.

W badaniu stwierdzono, iż AZW upośledza jakość życia w większości domen, a u 29% chorych występowały zachowania depresyjne, które były najsilniej skorelowane z przewlekłym zmęczeniem. Poczucie zmęczenia występowało częściej u kobiet niż mężczyzn, natomiast upośledzenie jakości życia nie wykazywało bezpośredniego związku ze stopniem włóknienia wątroby ani występowaniem marskości. Niekorzystny wpływ na jakość życia

miało stosowanie kortykosteroidów o działaniu systemowym, natomiast leczenie budezonidem było związane z tendencją do poprawy jakości życia.

W pracy „*Depression in patients with autoimmune hepatitis: the need for detailed psychiatric assessment*” opublikowanej w Pol. Arch. Med. Wewn. kandydat dokonał poszerzonej analizy psychiatrycznej pacjentów z poprzedniego badania. Do grupy zagrożonej depresją zakwalifikował chorych, którzy osiągnęli ponad 15 punktów w badaniu ankietowym *Patient Health Questionnaire -9*. Z analizy wykluczono chorych ze zdekompenzowaną marskością wątroby i nadużywających alkoholu. Wytypowano w ten sposób 10 chorych, którzy zostali poddani baterii dodatkowych testów (*Brief Symptom Inventory, Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7), The Mini-International Neuropsychiatric Interview czy Stanford Integrated Psychosocial Assessment for Transplant*). Byli oni również poddani konsultacji psychiatrycznej. W efekcie tych badań 6 spośród 10 chorych zakwalifikowano do leczenia antydepresyjnego. Badanie to wskazuje, że istotny odsetek chorych z AZW może cierpieć z powodu depresji i wymagać wspomagania farmakologicznego oraz sugeruje, iż należy rutynowo wykonywać testy przesiewowe w kierunku depresji u pacjentów z AZW, a jeżeli ich wynik jest nieprawidłowy, chory powinien być kierowany na konsultację psychiatryczną w celu ustalenia rozpoznania i odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Wyniki badania lek. Maciej Janika są zgodne z obserwacjami, iż wielu młodych chorych z AZW neguje potrzebę przewlekłego stosowania leków immunosupresyjnych i nie akceptuje istnienia choroby.

List opublikowany w prestiżowym piśmie amerykańskim *Hepatology* jest nawiązaniem do pracy Wonga i wsp. na temat wpływu AZW i leczenia tej choroby na parametry określające jakość życia (*Hepatology 2018;68:1487-1497*). W liście lek. Maciej Janik porównuje 3 badania dotyczące oceny częstości występowania depresji u chorych z AZW. W dyskusji zwraca uwagę na różnorodność testów stosowanych do oceny zaburzeń nastroju, zwłaszcza o charakterze depresyjnym, wskazuje ich ograniczenia diagnostyczne oraz podnosi znaczenie depresji dla regularności zażywania leków, niepowodzeń terapii i częstości nawrotów AZW.

Rozpoznanie AZW przypada na różne stopnie włóknienia wątrobowego, a złotym standardem w ocenie tego zjawiska pozostaje w tej chorobie biopsja wątroby, która również jest badaniem potwierdzającym prawidłowość jej rozpoznania. Znany ograniczeniem pomiarów elastograficznych jest aktywne zapalenie wątroby, które jest czynnikiem zwiększającym sztywność wątroby niezależnie od stopnia jej włóknienia. Z tego powodu elastografii wątroby nie wykonuje się rutynowo u chorych ze świeżo rozpoznany AZW. Publikacja „*Measurement of liver and spleen stiffness as complementary methods for assessment of liver fibrosis in autoimmune hepatitis*” dotyczy pomiarów elastograficznych wątroby i śledziony u chorych na AZW. W badaniu tym wykonano badania elastograficzne u 90 chorych z AZW w okresie pełnej lub częściowej remisji choroby, po przynajmniej 6 miesięcznym okresie leczenia immunosupresyjnego (średnia aktywność ALT 32 IU/l). Posługiwano się dwoma metodami elastografii tj. elastografią dynamiczną oraz dwuwymiarową elastografią fali poprzecznej (2D-SWE). U 63 chorych porównano wyniki pomiarów elastograficznych z wynikiem badania histologicznego wątroby. Uzyskane wyniki pozwoliły Autorowi stwierdzić, iż w okresie biochemicznej remisji elastografia wątroby 2D-SWE jest metodą

lepszą od elastografii śledziona wykonanej tą samą techniką, jednak elastografia śledziona była w mniejszym stopniu uzależniona od aktywności zapalenia wątroby, co wskazuje na potencjalną większą przydatność tej metody w ocenie włóknienia przed włączeniem leków immunosupresyjnych. Ponadto Autorzy pracy zaproponowali w rozpoznawaniu marskości wątroby dwuetapowe stosowanie badań elastograficznych tj. w pierwszej kolejności elastografię wątroby, a następnie śledziona w technologii SWE. Dwuetapowy model diagnostyczny pozwalał na precyzyjną ocenę stopnia włóknienia wątroby u pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby w przebiegu AZW. Na podstawie wyników uzyskanych z biopsji wątroby Autorzy określili optymalne punkty definiujące marskość dla elastografii wątroby SWE ( $\geq 16,1$  kPa) oraz elastografii śledziona SWE ( $\geq 29,8$  kPa).

Podsumowując, przeprowadzone badania zwracają uwagę na częste występowanie u pacjentów z AZW zaburzeń w sferze emocjonalno-psychicznej oraz przewlekłe zmęczenie, tym samym wskazując na konieczność oceny jakości życia u tych chorych. Ponadto badania przeprowadzone z użyciem nowoczesnych technik elastograficznych wskazują na ich przydatność w ocenie stopnia włóknienia wątrobowego pod warunkiem, że dokona się właściwego wyboru metody i wypracuje odpowiednie punkty odcięcia dla diagnozy zaawansowanego włóknienia w AZW.

Jedyna uwaga krytyczna dotyczy tytułu rozprawy, w którym pominięto przewodni temat badań, którym była ocena jakości życia. Tytuł został podporządkowany jednej pracy poświęconej nieinwazyjnej diagnostyce włóknienia wątroby, ponadto nadmiernie akcentując ocenę progresji włóknienia, mimo że badania miały charakter punktowy, a nie dynamiczny.

Oświadczam, że rozprawa doktorska „*Nieinwazyjne metody oceny progresji autoimmunologicznego zapalenia wątroby*” spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki ( Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.).

W związku z powyższym wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o dopuszczenie lek. Macieja Janika do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na fakt, iż wyniki badań mają charakter pionierski i zostały opublikowane w czasopiśmie z wysoką punktacją oddziaływania IF wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.



Prof. dr hab. Marek Hartleb