

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Mach

Kraków, dnia 16.08.2021 r.

Kierownik Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

O C E N A

Rozprawy doktorskiej lek. Macieja Janika pt.

"Nieinwazyjne metody oceny progresji autoimmunologicznego zapalenia wątroby"

wykonana na podstawie uchwały Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego

Uniwersytetu Medycznego i pisma Pani Wiceprzewodniczącej Rady z dnia 02.07.2021 r.

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AZW) jest przewlekłą chorobą wątroby o nieznanym etiologii, w której charakterystyczne są zmiany martwiczo-zapalne w wątrobie, obecne we krwi autoprzeciwciała tkankowe i podwyższone stężenie gammaglobulin. Ta rzadka choroba występuje częściej u kobiet niż mężczyzn i w każdym wieku, lecz zachorowania zdarzają się też w dzieciństwie lub okresie dojrzewania, przy czym obserwowany jest wzrost zapadalności w ostatnim okresie na całym świecie, którego przyczyna nie jest jeszcze poznana.

W rozpoznawaniu AZW i kwalifikacji do leczenia brane są pod uwagę podwyższone aktywności aminotransferaz, zwiększone stężenie gammaglobulin, głównie immunoglobuliny G oraz obecność niektórych autoprzeciwciał, najczęściej przeciwjądrowych ANA i przeciw mięśniom gładkim SMA, rzadziej anti-LKM1. Poza tym do rozpoznania choroby wymagane jest badanie histopatologiczne wycinka wątroby, w którym stwierdza się przewlekłe aktywne zapalenie wątroby z martwicą kęśową i naciekami z limfocytów i plazmacytów w przestrzeniach wrotnych. Ponieważ nie ma żadnego objawu klinicznego i swoistych biomarkerów diagnostycznych, które byłyby patognomiczne dla AZW, stąd u chorych z jej podejrzeniem przydatne są kryteria diagnostyczne w postaci kombinacji parametrów klinicznych i histopatologicznych. Wprowadzony w 2008 r. przez *International Autoimmune Hepatitis Group* (IAHG) uproszczony system punktacji uwzględnia cztery takie elementy, jak: autoprzeciwciała (ANA lub SMA), stężenie IgG, zmiany histopatologiczne wątroby i brak wirusowego zapalenia wątroby. Leczenie AZW jest wieloletnie, a lekami pierwszego rzutu są glikokortykosteroidy same lub z azatiopryną. Terapia obejmuje fazę indukcji remisji i

wieloletnie leczenie podtrzymujące. Rokowanie w AZW zależy od kilku istotnych czynników, jak: odpowiedź na leczenie, występowanie nawrotów zapalenia, wieku pacjenta w którym rozpoznano chorobę, obecność marskości wątroby.

Wśród zmian histopatologicznych w AZW, ocena stopnia zaawansowania włóknienia wątroby ma ważne znaczenie prognostyczne. W ostatnich latach zwraca się uwagę na rolę nieinwazyjnych wskaźników służących do określania stopnia zaawansowania włóknienia, niektóre z nich mają ugruntowaną pozycję w monitorowaniu innych chorób przewlekłych wątroby, jak przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, czy choroba stłuszczeniowa wątroby z towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznymi (MAFLD, poprzednia nazwa NAFLD). Wskaźniki te obejmują wyniki wybranych badań laboratoryjnych krwi, jak np. APRI (stosunek AST/płytki krwi) lub FIB-4 oparty na 4 prostych parametrach (wiek pacjenta, liczba płytek krwi, aktywność ALT i AST). Inną metodą oceny zaawansowania włóknienia wątroby, która posiada ugruntowaną pozycję w wspomnianych powyżej chorobach (pzw-C, MAFLD/NAFLD) i innych, jest ocena sztywności wątroby przy pomocy elastografii dynamicznej (TE, metoda FibroScan) i elastografii fali poprzecznej (SWE).

Przesłana do recenzji Rozprawa lek. Macieja Janika na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne jest oryginalną pracą badawczą, na którą składa się cykl 4 oryginalnych prac opublikowanych w renomowanych czasopismach medycznych w latach 2019 i 2021. Promotorem jest pani dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska, a Rozprawa została wykonana w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

W skład Rozprawy Doktorskiej wchodzi następujące prace oryginalne:

1. Janik MK, Wunsch E, Raszeja-Wyszomirska J, Moskwa M, Kruk B, Krawczyk M, Milkiewicz P. Autoimmune hepatitis exerts a profound, negative effect on health-related quality of life: A prospective, single-centre study. *Liver Int.* 2019 Jan;39(1):215-221. doi: 10.1111/liv.13960. Impact Factor: 5.17.
2. Janik MK, Wunsch E, Moskwa M, Raszeja-Wyszomirska J, Krawczyk M, Milkiewicz P. Depression in patients with autoimmune hepatitis: the need for detailed psychiatric assessment. *Pol Arch Intern Med.* 2019 Sep 30;129(9):645-647. doi: 10.20452/pamw.14898. Impact Factor: 2.882

3. Janik MK, Wunsch E, Raszeja-Wyszomirska J, Krawczyk M, Milkiewicz P. Depression: An Overlooked Villain in Autoimmune Hepatitis? *Hepatology*. 2019 Dec;70(6):2232-2233. doi: 10.1002/hep.30568. Impact Factor: 14.679.
4. Janik MK, Kruk B, Szczepankiewicz B, Kostrzewa K, Raszeja-Wyszomirska J, Górnicka B, Lammert F, Milkiewicz P, Krawczyk M. Measurement of liver and spleen stiffness as complementary methods for assessment of liver fibrosis in autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2021 Feb;41(2):348-356. doi: 10.1111/liv.14726. Impact factor: 5.828.

Należy podkreślić, że powyższe prace były opublikowane w czasopiśmie, którego łączny wskaźnik oddziaływania IF wynosi 28,559.

Na wstępie Rozprawy, lek. Maciej Janik przedstawił Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską (str. 4), spis treści, wykaz stosowanych skrótów, streszczenia w języku polskim (str. 7-10) i języku angielskim (str. 11-13), a następnie wstęp z krótkim wprowadzeniem do problematyki AZW, podaniem celu pracy doktorskiej i podsumowaniem publikacji (str. 14-17). Doktorant podkreślił, że AZW posiada wpływ na jakość życia pacjentów i występowanie takich objawów, jak depresja, lęk czy zmęczenie, które stanowią istotny problem kliniczny z uwagi na postępujący przebieg choroby prowadzący u nieleczonych lub nieodpowiadających na leczenie do włóknienia wątroby, marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Celem pracy była nieinwazyjna ocena postępu AZW w zakresie wpływu jej na jakość życia i występowanie objawów depresji, lęku i zmęczenia u chorych. Ponadto celem pracy była ocena progresji włóknienia wątroby u chorych z AZW przy pomocy elastografii wątroby i śledziona. Te założenia i cele pracy zostały przedstawione zbiorczo (str. 18-19), a także w poszczególnych publikacjach (str. 18-19). Następnie zamieszczone są kopie prac. Rozprawę kończy podsumowanie i wnioski, kopie opinii Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia wszystkich współautorów poszczególnych 4 publikacji, którzy określili w sposób opisowy i procentowy swój udział w powstaniu pracy i potwierdzili ten fakt własnym podpisem.

W pierwszej pracy cyklu pt. „*Autoimmune hepatitis exerts a profound, negative effect on health-related quality of life: A prospective, single-centre study*” (*Liver Int*. 2019 Jan;39(1):215-221), lek. Maciej Janik i współautorzy przedstawili wyniki badań prospektywnych przeprowadzonych u 140 pacjentów z AZW i u 170 ochotników grupy kontrolnej. Badania prowadzono przy pomocy 4 kwestionariuszy oceny jakości życia SF-36,

występowania objawów depresji PHQ-9, występowania lęku i przewlekłego zmęczenia. Doktorant wykazał, że zaburzenia depresyjno-lękowe i przewlekłe zmęczenie są częstsze u chorych z AZW w porównaniu z grupą kontrolną. Obecność gorszej jakości życia i zaburzenia depresyjne miały negatywny wpływ na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w AZW.

W drugiej pracy pt „*Depression in patients with autoimmune hepatitis: the need for detailed psychiatric assessment*” (Pol Arch Intern Med. 2019 Sep 30;129(9):645-647), lek. Maciej Janik i współautorzy przeprowadzili szczegółowe badania psychiatryczne u 10 chorych z depresją AZW, wyłonionych przy pomocy kwestionariusza PHQ-9 z grupy 140 chorych analizowanych w wcześniej przedstawionej pracy (Liver Int. 2019 Jan;39(1):215-221). Badania obejmowały konsultację psychiatryczną i przeprowadzenie kilku testów (AUDIT, GAD-7, SIPAT, M.I.N.I.). Wykazano u 80% chorych zaburzenia depresyjno-lękowe, u których wprowadzono leczenie. Te badania potwierdziły duże znaczenie kwestionariusza PHQ-9 w ocenie chorych depresyjnych z AZW, którzy następnie wymagają leczenia specjalistycznego.

Trzecia praca pt „*Depression: An Overlooked Villain in Autoimmune Hepatitis?*” (Hepatology. 2019 Dec;70(6):2232-2233) jest listem do redakcji, w którym lek. Maciej Janik i współautorzy porównali i przedyskutowali wyniki swoich badań nad jakością życia i depresją u chorych z AZW z wynikami innych autorów, którzy badali populację chorych niemieckich i brytyjskich.

W czwartej pracy pt „*Measurement of liver and spleen stiffness as complementary methods for assessment of liver fibrosis in autoimmune hepatitis*” (Liver Int. 2021 Feb;41(2):348-356), lek. Maciej Janik i współautorzy analizowali wyniki badania sztywności wątroby i śledziony. Wiadomo bowiem, że ocena postępu włóknienia wątroby ma kluczowe znaczenie w monitorowaniu przebiegu przewlekłej choroby wątroby, w tym także AZW. Doktorant włączył do badania 220 chorych z AZW i posłużył się dwoma metodami oceny sztywności narządów: elastografią dynamiczną (TE) i elastografią fali poprzecznej (SWE). Celem badania była ocena wątroby i śledziony techniką SWE w porównaniu do metody TE i u 63 chorych badania histologicznego bioptatu wątroby. Wykazano, że ocena sztywności wątroby i śledziony przy pomocy techniki SWE jest wiarygodną metodą diagnostyczną w ocenie zaawansowanego włóknienia wątroby u chorych z AZW. Ponadto wykazano, że ocena sztywności śledziony metodą SWE jest mniej zależna od procesu zapalnego u tych chorych i może ułatwiać ocenę sztywności u chorych z zapaleniem wątroby i wysoką aktywnością aminotransferaz.

Lek Maciej Janik podsumowuje swoją Rozprawę Doktorską 9 wnioskami. Stwierdził, że ocena jakości życia i objawów depresyjno-lękowych u chorych z AZW jest konieczna. Wykazał też, że wiarygodne i przydatne w klinice mogą być w ocenie zaawansowania choroby pomiary sztywności wątroby i śledziony w kilopaskalach mierzone techniką SWE.

Oceniana Rozprawa Doktorska jest oryginalną pracą badawczą będącą cyklem 4 publikacji i dotyczy ważnego zagadnienia naukowego i praktycznego, jakim jest poszukiwanie metod oceny postępu AZW. W tej bardzo dobrze, poprawnie zaplanowanej i starannie przeprowadzonej pracy naukowej, lek. Maciej Janik już na wstępie przedstawił problem naukowy dotyczący AZW i badań nad jej progresją, co zostało starannie wykonane i przedstawione w publikacjach i posiada niezwykle ważne znaczenie z punktu widzenia poznawczego i klinicznego, a spostrzeżenia poczynione przez Doktoranta mogą mieć istotne znaczenie aplikacyjne w codziennej praktyce klinicznej. Doktorant przedstawił jasno cel swoich badań, które w pełni zrealizował, zastosował w pracy właściwie dobrane współczesne techniki badawcze zarówno stosowane w badaniach psychologicznych i psychiatrycznych, jak i w ocenie progresji włóknienia wątroby w współczesnej hepatologii. Doktorant zastosował odpowiednio dobrane testy analizy statystycznej, a wyniki badań poprawnie udokumentował i rzeczowo omówił uwzględniając najnowsze piśmiennictwo. Publikacje wchodzące w skład Rozprawy zostały uprzednio już pozytywnie zrecenzowane przez niezależne zespoły redakcyjne pism, co podkreśla wartość tych prac i czyni je ogólnie dostępnymi, prace Doktoranta ukazały się bowiem w pismach o zasięgu międzynarodowym. Rozprawa Doktorska lek. Macieja Janika dowodzi jego dojrzałości naukowej, zdolności i umiejętności prowadzenia pracy badawczej.

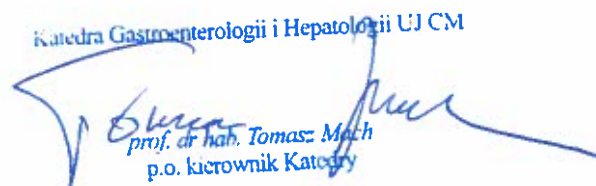
Po szczegółowym zapoznaniu się z przedstawioną do oceny Rozprawą Doktorską lek. Macieja Janika stwierdzam, że nie wnoszę uwag krytycznych.

Lek. Maciej Janik w swojej Rozprawie Doktorskiej, stanowiącej cykl 4 publikacji oryginalnych, przedstawił jasno założenia i cel pracy, zastosował stosowne do tematyki najnowsze metody badawcze, badania przeprowadził na dużej grupie chorych z stosunkowo rzadko występującą chorobą wątroby, jaką jest AZW, starannie przeanalizował wyniki, które poprawnie przedyskutował z uwzględnieniem aktualnego piśmiennictwa, a przede wszystkim, co wymaga podkreślenia, badania Doktoranta mają charakter nowatorski i posiadają ważne

znaczenie aplikacyjne w hepatologii, wnoszą nowe i niezwykle ważne fakty do problematyki metod oceny postępu AIH. Publikacje te zostały przedstawione w renomowanych pismach medycznych o zasięgu globalnym, których łączny IF wynosi 28,559, i w związku z powyższym wnioskuje o wyróżnienie Pracy Doktorskiej lek. Macieja Janika.

W podsumowaniu stwierdzam, że **Rozprawa Doktorska lek. Macieja Janika** 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 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.). W związku z powyższym przedkładam Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Macieja Janika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Katedra Gastroenterologii i Hepatologii UJ CM



prof. dr hab. Tomasz Mach
p.o. kierownik Katedry