Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: Prof. dr hab. med. Alicja Wiercińska-Drapało
Wojewódzki Szpital Zakaźny, ul. Wolska 37 01-201 Warszawa
Tel: 022-5533222 faks: 022-6310535 e-mail: siwakeb@gmail.com

Warszawa 25.11.2024

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Kocbach-Przudzik pt.: „Ocena nasilenia stłuszczenia wątroby u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C poddanych terapii lekami bezpośrednio hamującymi replikację HCV".

Promotor: prof. dr hab. n. med. Elżbieta Jabłonowska, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii. Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Recenzent: dr hab. n. med. Ewa Siwak, Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wstęp

Obecnie na świecie zakażonych HCV jest ponad 58 mlm osób, co stanowi nadal poważny problem cywilizacyjny. Szacuje się, że w Polsce zakażenie HCV może dotyczyć około 150 tys osób. Rzeczywista liczba nowych zakażeń nie jest znana ze względu na wieloletni, w większości bezobjawowy przebieg zakażenia. Przewlekłe WZW t.C często wykrywane jest przypadkowo lub w późnej objawowej fazie zakażenia – marskości wątroby lub pierwotnego raka wątroby. Wprowadzenie nowych terapii bezinterferonowych po 2015r. zrewolucjonizowało leczenie zakażenia HCV na całym świecie. Obecnie terapie DAA (*direct acting antivirals)* - lekami bezpośrednio hamującymi replikację HCV trwają od 8 do 12 tygodni i dają prawie 100% szanse na eradykację wirusa. Problemem pozostaje zdiagnozowanie osób z zakażeniem HCV i szybkie wdrożenie swoistego leczenia przeciwwirusowego.

Stłuszczenie wątroby występuje u 40–86% pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i jest zależne zarówno od czynników gospodarza jak i samego wirusa. Klasyczne czynniki ryzyka stłuszczenia wątroby to nadwaga/otyłość, spożycie alkoholu, pochodzenie latynoskie lub azjatyckie, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, szczególnie hipertriglicerydemia, insulinooporność, cukrzyca typu 2, koinfekcje HCV, HIV. Czynniki zależne od wirusa to m.in. genotyp HCV, poziom replikacji HCV RNA oraz mutacje genowe.

Doktorantka w swojej pracy podjęła się oceny czynników warunkujących stłuszczenie wątroby u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz zależności pomiędzy stłuszczeniem i włóknieniem wątroby w badanej grupie pacjentów, a także oceny wpływu leczenia DAA na stłuszczenie i czynność wątroby. Uważam wybór tematu rozprawy i przeprowadzone przez Doktorantkę **Aleksandrę Kocbach – Przudzik** badania za aktualne i całkowicie uzasadnione zarówno w aspekcie poznawczym jak i praktycznym.

Badania będące podstawą rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Kocbach-Przudzik zostały zrealizowane po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Warmińsko-Mazurskim w Olsztynie (Uchwała nr 4/2019 z dn. 10.01.2019r).

Ocena metodologiczna i merytoryczna pracy

Praca doktorska jest ułożona logicznie, liczy 118 stron i ma typowy układ pracy doktorskiej zawierający wstęp, cele, materiał i metodologię, podsumowanie wyników, dyskusję i wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz bogate piśmiennictwo**.** Pod względem struktury praca jest przejrzysta i złożona prawidłowo. Piśmiennictwo zawiera zarówno aktualne definicje, kryteria rozpoznania oraz zalecenia terapeutyczne leczenia przewlekłego WZW t..C jaki i choroby stłuszczeniowej wątroby NAFLD/MASLD oraz polskie i międzynarodowe prace oryginalne i poglądowe. Prace dotyczące badań z ostatnich 5 lat stanowią > 26% ze 150 pozycji piśmiennictwa, są prawidłowo cytowane we wstępie i dyskusji. Należy zauważyć, że opracowanie tak istotnej ilości pozycji piśmiennictwa świadczy o sumienności doktorantki i dogłębnej pracy przygotowawczej związanej z pracą doktorską. Uzupełnienie pracy pod postacią streszczeń polsko i anglojęzycznego nie

budzą zastrzeżeń. Na podkreślenie zasługuje fakt zamieszczenia w pracy doktorskiej bardzo starannych i przejrzystych tabel i rycin.

Wstęp pracy jest obszerny i szczegółowy. Autorka podała dane z piśmiennictwa dotyczące epidemiologii, etiologii, patogenezy, rozpoznania ostrego i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby t.C oraz aktualnych możliwości leczenia. Doktorantka przedstawiła też procesy włóknienia i stłuszczenia wątroby związane z infekcją HCV i ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych u chorych zakażonych HCV.

Do badania zostało włączonych 52 pacjentów Klinicznego Oddziału Chorób Zakaźnych Szpitala w Ostródzie z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia DAA w latach 2018-2020. Przed leczeniem pacjenci wypełnili nowatorską, samodzielnie zaprojektowaną ankietę dotyczącą m.in. stylu życia i nawyków żywieniowych, co umożliwiło analizę wpływu tych czynników na stłuszczenie wątrobę.

. U chorych dokonano pomiarów stłuszczenie i sztywności wątroby metodą elastografii poprzecznej za pomocą aparatu FibroScan oraz oznaczenia parametrów laboratoryjnych: morfologii krwi, badań biochemicznych i wirusologicznych. Pomiarów dokonano trzykrotnie: przed leczeniem, 12 tygodni po zakończeniu leczenia DAA i 24-36 tygodni po zakończeniu terapii. Uzyskane wyniki poddano odpowiednio dobranej analizie statystycznej..

.Analizując czynniki zależne od HCV (genotyp i poziom wiremii) i niezależne od wirusa takie jak płeć, wiek, BMI, występowanie otyłości, insulinooporność, cukrzycę, spożywanie alkoholu i nawyki żywieniowe wpływające na stłuszczenie wątroby w badanej grupie pacjentów Doktorantka stwierdziła że predyktorami poziomu stłuszczenia wątroby były: BMI, spożywanie alkoholu oraz HOMA-IR.

Analizując zmiany parametrów stłuszczenia i włóknienia wątroby w czasie Doktorantka zaobserwowała u większości pacjentów utrzymujące się na podobnym poziomie parametry stłuszczenia wątroby. Po przeprowadzonej analizie w podgrupie pacjentów ze znacznym stłuszczeniem > 248 dB/m obserwowała niższe wartości mediany stłuszczenia wątroby po leczeniu DAA w stosunku do wartości wyjściowych. Podobną tendencję spadkową stłuszczenia wątroby Doktorantka stwierdziła jedynie u pacjentów z genotypem 3 (40% badanych).

Obserwacje dotyczące włóknienia wątroby wykazały istotny spadek tego parametru w każdym punkcie kontrolnym. Po leczeniu poprawie uległa także liczba

płytek krwi, aktywność transaminaz, GGT oraz poziom albumin. Wykazano także wpływ leczenia na parametry profilu lipidowego, obserwowano bowiem wzrost cholesterolu całkowitego, HDL i LDL. Badając korelację stłuszczenia i włóknienia wątroby w punktach czasowych Autorka stwierdziła jedynie słabo dodatnią korelację przed włączeniem leczeniem DAA.

Przeprowadzona dyskusja jest dość obszerna, a Doktorantka skrupulatnie odnosi uzyskane wyniki do piśmiennictwa, wskazując na ich kontekst w porównaniu do opublikowanych już danych krajowych i międzynarodowych,

Konsekwencją uzyskanych wyników są 4 przedstawione wnioski, które zasadniczo odpowiadają założonym celom pracy, z których za najważniejsze uważam stwierdzenie, że największy wpływ na stłuszczenie wątroby miały czynniki związane z pacjentem-gospodarzem takie jak wysokie BMI, insulinooporność i nadużywanie alkoholu, a nie czynniki związane z samym wirusem.

Uwagi krytyczne

1. Ograniczeniem pracy jest nieduża liczebnie grupa badana (52 osoby) i dość krótki czas obserwacji pacjentów (maksymalnie do 36 tygodni po zakończeniu leczenia). Część badania, jak podaje doktorantka w dyskusji, przypadła na początek pandemii COVID-19, co skutkowało utrudnionym dostępem pacjentów do ośrodka, który w pewnym okresie przyjmował tylko pacjentów z COVID-19

2. Opis grupy badanej jest mało precyzyjny – niejasne jest jak duża grupa pacjentów była obserwowana 24 tygodnie a jaka 36 tygodni po zakończeniu leczenia DAA, nie wiadomo ilu pacjentów i jak długo było leczonych poszczególnymi schematami terapeutycznymi.

Przedstawiona praca doktorska lekarz Aleksandry Kocbach-Przudzik "**Ocena nasilenia stłuszczenia wątroby u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C poddanych terapii lekami bezpośrednio hamującymi replikację HCV”** jest oryginalnym dorobkiem Kandydatki, spełnia metodologiczne, merytoryczne i strukturalne wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora nauk medycznych. Zachęcam doktorantkę do kontynuacji pracy badawczej nad stłuszczeniem wątroby w grupach pacjentów także z współistniejącymi zakażeniami HIV, HBV i bez koinfekcji, co pogłębiło by wiedzę dotyczącą tego zagadnienia.

.

Praca doktorska lek. Aleksandry Kocbach-Przudzik spełnia warunki określone w art. Art.187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. DZ. U. 2018 poz.1668).

W związku z powyższym zwracam się z uprzejmą prośbą do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego w Olsztynie o dopuszczenie lek. Aleksandry Kocbach-Przudzik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem
dr hab. n. med. Ewa Siwak