



KATEDRA I KLINIKA GASTROENTEROLOGII, DIETETYKI  
I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH

ul. Przybyszewskiego 49,  
60-355 Poznań

tel./fax. 061 869 13 14  
e-mail: gastroenterologia@spsk2.pl

Prof. dr hab. med. Piotr Eder

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu

Mail: [piotreder@ump.edu.pl](mailto:piotreder@ump.edu.pl)

**RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ  
LEK. KATARZYNY GRACY-PAKUŁSKIEJ**

**„Zmiany endoskopowe w przelyku, żołądka i dwunastnicy u pacjentów z chorobą  
Leśniowskiego-Crohna”**

Promotor: prof. dr hab. Dariusz Bielicki

Promotor pomocniczy: dr med. Iwona Zawada

Katedra i Klinika Gastroenterologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

## OCENA FORMALNA i EDYTORSKA PRACY

Praca doktorska Pani lek. Katarzyny Gracy-Pakulskiej ma typowy układ dla rozpraw procedowanych w trybie monografii. Całość poprzedzona jest wykazem skrótów, ułatwiających czytelnikowi zapoznanie się z treścią dysertacji. Spis treści przygotowany został prawidłowo. Proporcje poszczególnych rozdziałów pracy są zachowane. Monografię wieńczy streszczenie w języku polskim i angielskim, spis tabel i rycin oraz w większości prawidłowo i konsekwentnie sformatowane piśmiennictwo.

Praca napisana jest poprawnym językiem. Autorka nie ustrzegła się pojedynczych błędów interpunkcyjnych oraz deklinacyjnych. Mam wrażenie, że niekiedy w trakcie edycji tekstu usunięto niektóre wyrazy w wybranych zdaniach (np. str. 45, trzeci akapit: „ChLC jest opisywana może obejmować...”). W wielu miejscach Doktorantka nie używa konsekwentnie skrótów, pomimo ich zdefiniowania i wyjaśnienia we wcześniejszych częściach rozprawy (zwłaszcza we wstępie). Wydaje mi się także zasadne zwrócenie uwagi, by nie korzystać w rozprawach naukowych z pojęcia „flora jelitowa”, na rzecz powszechnie przyjętego – „mikrobiota” lub „mikrobiom jelitowy”. Doktorantka nie zastosowała także przyjętej powszechnie zasady, aby każdemu celowi pracy odpowiadał konkretny wniosek. Dla odmiany, cele zostały ujęte w sposób opisowy, natomiast wnioski w formie punktów nie stanowią bezpośredniego odniesienia do celów, choć oczywiście do nich nawiązują. Wskazanie niewielkie uchybienia nie wpływają jednak na możliwość swobodnego śledzenia toku myślowego Autorki

Podsumowując tę część recenzji, nie wnoszę istotnych uwag w zakresie oceny formalnej i edytorskiej pracy.

## OCENA MERYTORYCZNA PRACY

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego. Zmiany w obrębie przelyku, żołądka czy dwunastnicy opisywane są relatywnie rzadko, ale – tak jak sugeruje w swojej pracy Autorka – może to wynikać z niewystarczająco szczegółowej oceny górnego odcinka przewodu pokarmowego u chorych z podejrzeniem lub potwierdzeniem diagnozy ChLC. To, z kolei, może być spowodowane zbyt rzadkim wykonywaniem gastrokopii w tej grupie chorych lub brakiem (błędnym?) powiązywania zmian, obserwowanych w endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego, z diagnozą ChLC. Jako że – jak sugeruje Doktorantka – odchylenia w ocenie gastroskopowej mogą wyprzedzać postawienie ostatecznego rozpoznania omawianego podtypu nieswoistej choroby zapalnej jelit (NChZJ) na podstawie klasycznych badań



(ileokolonoskopia z oceną histopatologiczną bioptatów jelita), podjęcie tematu badawczego niniejszej dysertacji jest w pełni uzasadnione. Dodatkowo – niewielka liczba badań naukowych i wciąż mała wiedza na temat częstości i znaczenia nieprawidłowości stwierdzanych w ocenie gastroskopowej w ChLC - czyni omawiane zagadnienie bardzo interesującym.

Grupę badaną stanowiło 80 pacjentów ze zdiagnozowaną ChLC, których poddano szczegółowej ocenie gastroskopowej. Kontrolę stanowiło aż 295 osób, bez diagnozy ChLC, u których wykonywano gastroskopię z innych przyczyn. Autorka dokonała porównania charakterystyki obrazów endoskopowych w obu grupach z uwzględnieniem oceny makroskopowej, a także - u części pacjentów – oceny mikroskopowej wraz z badaniem w kierunku zakażenia *Helicobacter pylori*. Na badania uzyskano zgodę odpowiedniej komisji bioetycznej. Zebrane dane poddano adekwatnej analizie statystycznej, której szczegóły przedstawiono w osobnym rozdziale. W wyniku przeprowadzonych badań Autorka stwierdziła bardzo częste występowanie zmian chorobowych (82.5%) w zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego w ChLC. Najczęstszymi odchyleniami było zaczerwienienie błony śluzowej, obrzęk i wysięk, stwierdzany u 52.5% badanych oraz objaw pędu bambusowego - obecny u 44% pacjentów z ChLC. Dodatkowo Doktorantka stwierdziła rzadkie występowanie zakażenia *H. pylori* wśród chorych z ChLC, przy dużym odsetku zmian zapalnych w ocenie histopatologicznej. W konkluzjach Autorka stwierdza, że gastroskopia powinna być wykonywana u każdego pacjenta z ChLC w związku z dużą częstością (większą, niż podają dotychczasowe dane literaturowe) zajęcia procesem chorobowym żołądka (rzadziej zmiany obserwowano w przełyku czy dwunastnicy). Sugeruje również, że endoskopowy objaw pędu bambusowego można uznać za typowy dla ChLC. Wskazuje także na konieczność rewizji nazwy grupy chorób, do których zaliczana jest ChLC. Postuluje bowiem, że używanie nazwy „NChZJ” w odniesieniu do schorzenia, które tak często swym zasięgiem obejmuje również górny odcinek przewodu pokarmowego, jest mylące.

Pracę oceniam dobrze. Pytania badawcze zostały sformułowane prawidłowo. Do odpowiedzi na postawione pytania poprawnie dobrano odpowiednie „narzędzia” w postaci zdefiniowania grupy badanej i kontrolnej oraz uprawnionej interpretacji wyników, poddanych właściwej analizie statystycznej. W dyskusji Autorka wykazała się dużą swobodą w omawianiu rezultatów swoich analiz w kontekście dostępnych danych literaturowych. Szczególnie cenię sobie praktyczny wymiar obserwacji, poczynionych w toku realizowanych prac badawczych. Jeśli uznać tak dużą częstość występowania zajęcia narządów górnego



odcinka przewodu pokarmowego w ChLC, to rzeczywiście konieczne byłoby podjęcie szeroko zakrojonej dyskusji nad ewentualną zmianą klasyfikacji ChLC. Postulat ten bardzo dobrze wpisuje się w trendy, obserwowane w ostatnich latach, w ramach których wielu ekspertów wskazuje na konieczność reklasyfikacji NChZJ. Dotychczas podnoszony był m.in. problem odmienności fenotypu chorobowego ChLC w zależności od obecności, bądź nie, zmian zapalnych w jelicie grubym (*"Crohn's colitis"* vs. *"Crohn's ileitis"*). Coraz częściej rozpoznajemy także postacie NChZJ, które nie spełniają jednoznacznie kryteriów ChLC czy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) lub spełniają kryteria diagnostyczne obu chorób jednocześnie. Tak więc konstatacje Autorki są w zgodzie ze wskazanymi trendami i mogą stanowić zaczątek dyskusji także nad aspektem, poruszonym w niniejszej rozprawie doktorskiej, a odnoszącym się do kwestii definicji różnorodnych podtypów nieswoistych zapaleń przewodu pokarmowego.

Zgadzam się również, że gastroscopia powinna być wykonywana rutynowo u chorych z podejrzeniem czy diagnozą ChLC. Z jednej strony, bowiem, taka strategia zmniejsza ryzyko „niedoszacowania” zakresu zmian zapalnych w obrębie przewodu pokarmowego u danego pacjenta, co może mieć ważne znaczenie w wyborze adekwatnej strategii terapii. Z drugiej strony – ocena gastroscopowa stanowi ważny element diagnostyki różnicowej u chorych z dopiero wysuniętym podejrzeniem NChZJ.

Obowiązkiem recenzenta jest jednak także wskazanie na ograniczenia i mankamenty pracy. We wstępie Autorka cytuje dane epidemiologiczne, dotyczące NChZJ. W przypadku Polski, powołuje się na Rejestr ChLC, który nie jest na bieżąco aktualizowany. Wydaje się zasadne, aby powołać się w tym miejscu na pracę zespołu Pani prof. Edyty Zagórowicz (Pol Arch Intern Med. 2022 May 30;132:16194), która stanowi unikatowe źródło wiedzy na temat częstości występowania NChZJ w naszym kraju. Nie do końca zgodzę się także z faktem zaliczenia klasyfikacji montrealskiej do skal klinicznych oceniających aktywność ChLC (str. 16). Klasyfikacja ta raczej służy do zdefiniowania fenotypu choroby, podczas gdy typową skalą, szacującą aktywność jest skala Harvey-Bradshaw czy indeks CDAI (ang. *Crohn's Disease Activity Index*).

W odniesieniu do metodyki uważam, że warto byłoby dodać informację, w jakim przedziale czasowym realizowano badania. Niewiele również wiemy o grupie kontrolnej – kim byli ci pacjenci, czy chorowali na jakieś choroby i przyjmowali jakieś leki, co mogło wpłynąć np. na wyniki badania endoskopowego? Autorka stwierdza, że osoby, tworzące tę grupę odpowiadały wiekiem grupie badanej (str. 23). Jednocześnie kilkanaście stron dalej podaje, że „zbadano więcej młodszych pacjentów z ChLC” (str. 27). Czy więc rzeczywiście

obie podgrupy były zgodne pod względem wieku (czy różnice nie były istotne statystycznie)? Kluczowe znaczenie ma także kwestia zasad oceny obrazu endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego. Czy wykonywał to badanie zawsze ten sam lekarz czy różni endoskopiści (jeśli tak, to ilu)? Warto także zaznaczyć, że o ile ocena zmian takich, jak owrzodzenie, zniekształcenie opuszki dwunastnicy jest dość prosta, to stwierdzenie obecności zaczerwienienia błony śluzowej, czy nawet aft, grudek, spłaszczenia kosmków jelitowych, bywa trudne i jest obarczone błędem subiektywizmu. Godnym polecenia modelem byłby taki, w którym dokonywano by zapisu wideo całego badania gastroskopowego i następnie przysyłano by nagranie innemu (innym) endoskopistom, który (którzy) w sposób „zaślepiony”, obiektywny (brak wiedzy, czy jest to badanie wykonywane u chorego z ChLC czy u pacjenta z grupy kontrolnej!) opisywałby (opisywaliby) uwidocznione zmiany.

Innym wątkiem wartym dyskusji jest fakt, że Autorka nie podaje niekiedy w sposób klarowny wszystkich ważnych wyników, które omawia. Utrudnia to nieco zapoznawanie się z rezultatami analiz. Przykładem są dane, dotyczące częstości zakażenia *H. pylori*. Doktorantka pisze, że „wśród pacjentów z grupy kontrolnej ujemny wynik testu ureazowego miało 93 pacjentów” (str. 33). Dopiero przeprowadzone we własnym zakresie przez czytelnika pracy obliczenia (na podstawie danych, przedstawionych na rycinie 8) pozwalają stwierdzić, że w sumie badanie w kierunku zakażenia wykonano u 199 osób w tej grupie. Podobnie, autorka stwierdza w „Podsumowaniu wyników”, że „82.5% badanych chorych z ChLC miało zmiany endoskopowe w górnym odcinku przewodu pokarmowego”. Nie znalazłem jednak we właściwym rozdziale, poświęconym wynikom, takich danych liczbowych, które w sposób bardziej ogólny opisywałyby całkowitą częstość odchyleń w gastroskopii wykonywanej u pacjentów z ChLC i w grupie badanej (zaprezentowano jedynie wyniki szczegółowe). W tym miejscu pojawia się także pytanie, czy stwierdzenie zaczerwienienia błony śluzowej żołądka, czy nawet aft w żołądku/dwunastnicy u chorego z ChLC, oznacza automatycznie zajęcie przez nieswoisty proces chorobowy górnego odcinka przewodu pokarmowego? Innymi słowy – czy rzeczywiście, jak pisze w dyskusji Autorka (str. 49), u ponad 80% osób z grupy badanej ChLC obejmowała swym zasięgiem żołądek czy dwunastnicę? Czy może jednak część z tych zmian miała inną i niezwiązaną z NChZJ etiologię?

Wskazane powyżej uwagi i postawione pytania nie wpływają istotnie na moją końcową ocenę rozprawy, a stanowią jedynie asumpt do dyskusji naukowej podczas publicznej obrony. Być może niektóre z komentarzy, po ewentualnej akceptacji Doktorantki,

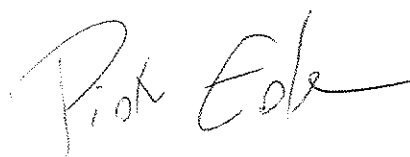


mogą w jakimś stopniu posłużyć do opracowania protokołów, będących podstawą kontynuowania badań zapoczątkowanych przez Panią lek. Katarzynę Gracę-Pakulską.

#### PODSUMOWANIE

Całość pracy doktorskiej lek. Katarzyny Gracy-Pakulskiej oceniam pozytywnie. Autorka przeprowadziła wartościową analizę, która wnosi nowe dane do badań nad ChLC i stanowi samodzielne osiągnięcie naukowe. Uważam więc, że oceniana praca doktorska spełnia warunki ustawowe (w tym określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki - t.j. Dz. U. z 2017 r., poz. 1789), stawiane tego typu dysertacjom. W związku z powyższym mam zaszczyt przedstawić Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie wniosek o dopuszczenie lek. Katarzyny Gracy-Pakulskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i do publicznej dyskusji nad rozprawą.

prof. dr hab. n. med. Piotr Eder  
specjalista chorób wewnętrznych  
gastroenterolog  
2316447



6. 3. 2023.