Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii
40-752 Katowice, ul. Medyków 14
tel. +48 32 789 44 01, fax. +48 32 789 44 02

Katowice, 14/02/2022

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Dagmary Bogdanowskiej-Charkiewicz pt. „Minimalna encefalopatia wątrobowa u chorych z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych"

Dane biograficzne

Lek. Dagmara Bogdanowka-Charkiewicz jest absolwentką Wydziału Psychologii Uniwersytetu Warszawskiego oraz I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie (dyplom lekarski otrzymała w 2008 roku). Doktorantka jest specjalistką w dziedzinie chorób wewnętrznych i gastroenterologii. Obecnie jest zatrudniona na stanowisku asystenta wykładowcy w Klinice Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Jest posiadaczem certyfikatu Szkoły Żywienia Polskiego Towarzystwa Żywienia Pozajelitowego, Dojelitowego i Metabolizmu (POLSPEN). Lek. Dagmara Bogdanowska-Charkiewicz jest członkiem 3 naukowych towarzystw krajowych i jednego zagranicznego - *ESPEN The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*. Doktorantka jest autorem lub współautorem 9 publikacji, w tym 4 o charakterze prac oryginalnych.

Ocena rozprawy

Podstawą ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych są 2 publikacje; jedna oryginalna pt. „*Minimal hepatic encephalopathy may be present despite the absence of non-invasive and elastography evidence of cirrhosis in patients with primary biliary cholanagitis*" oraz praca poglądowa pt. „*Minimalna encefalopatia wątrobowa – niedoceniane powikłanie przewlekłej choroby wątroby*". Obie prace zostały opublikowane w 2021 roku, pierwsza w czasopiśmie *Advances in Medical Sciences* (punktacja IF = 3,287), a druga *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* (punktacja IF = 0,161)

Głównym celem badania była ocena częstości występowania minimalnej encefalopatii wątrobowej (MEW) u chorych z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (*primary biliary*

cholangitis; PBC). Celem drugorzędnymi była analiza potencjalnych korelacji pomiędzy MEW a testami laboratoryjnymi i badaniami oceniającymi zaawansowanie włóknienia wątroby.

Badanie miało charakter prospektywny i włączono do niego 37 chorych z PBC (w tym 36 kobiet). Grupę kontrolną stanowiło 13 zdrowych ochotników dobranych pod względem wieku i płci. Zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami PBC rozpoznawano na podstawie 2 spośród 3 pozytywnych kryteriów diagnostycznych tej choroby.

Przesiewowym testem psychometrycznym był MMS (*Mini-Mental State Examination*), a jeśli test ten wykluczał ciężkie zaburzenia poznawcze oraz otępienie, przystępowano do wykonania 5 testów neuropsychometrycznych typu „papier i ołówek" stanowiących zestaw PHES, który bada koncentrację uwagi, szybkość reakcji psychomotorycznych, percepcję wzrokową oraz orientację wzrokowo-przestrzenną. Test PHES wykrywa MEW z czułością 96% oraz swoistością 100%. W badanym materiale MEW rozpoznano u 9 chorych (24.3%).

U badanych wykonano panel badań wątrobowych w tym testy oceniające włóknienie wątroby jak APRI i FIB-4, obliczano też wskaźnik MELD oraz wykonywano ultrasonografię dopplerowską układu wrotnego, elastografię wątroby i tromboelastometrię. Należy tu jednak zauważyć, że wyniki tromboelastometrii, metody kompleksowo oceniającej stan krzepnięcia krwi i aktywność fibrynolityczną osocza, nie były przedmiotem dalszych analiz. Ponadto wiedzę o zaawansowaniu PBC wzbogacałyby informacje o wielkości śledziony, stężeniu bilirubiny całkowitej i bezpośredniej oraz czasu jaki upłynął od pierwszego rozpoznania PBC. W analizie regresji wieloczynnikowej dostępnych parametrów, które mogłyby pełnić rolę predyktorów MEW były punktacja MELD oraz liczba krwinek czerwonych. Pole pod krzywą ROC dla punktacji MELD w przewidywaniu MEW wynosiło 0.753.

U pacjentów z MEW liczba pyłek krwi była obniżona (wartość średnia 106 tys./mm^3) i znamiennie niższa niż u chorych bez encefalopatii. Niższa była też w tej 9-osobowej grupie liczba krwinek czerwonych. Nie stwierdzono jednak znamiennych różnic między tymi grupami w zakresie stężenia kreatyniny, sodu i albuminy (nie przedstawiono w tabeli 2 stężenia bilirubiny). Żaden z uczestników badania nie prezentował wodobrzusza lub jawnej encefalopatii wątrobowej, które są składowymi klasyfikacji Childa-Pugha. Mimo braku różnic w składowych laboratoryjnych skal MELD i Childa-Pugha po ich wyliczeniu okazało się, że punktacja w obu skalach jest wyższa u chorych z obecną MEW w porównaniu do chorych bez encefalopatii (średnie punktacji MELD; 9 vs 6). Wynika z tego, że u chorych z MEW choroba

wątroby była bardziej zaawansowana niż u pacjentów bez zaburzeń psychomotorycznych, zarówno w aspekcie nadciśnienia wrotnego jak i stanu czynnościowego wątroby. Większe zaawansowanie włóknienia wątroby znalazło również odzwierciedlenie w wynikach nieinwazyjnych „fibrotestów" opartych na panelach badań laboratoryjnych oraz elastografii wątrobowej. Średnia sztywność wątroby w grupie chorych z PBC wynosiła 8,09 kPa. W rzeczywistości nie wiadomo jednak, któremu stopniowi włóknienia wątroby odpowiada ta wartość, bowiem jak słusznie zauważa Doktorantka nie opracowano dla PBC punktów odcięcia dla poszczególnych histologicznie zweryfikowanych stopni włóknienia. Co ważniejsze, w metodzie poinformowano, że w badaniu posługiwano się punktowym pomiarem sztywności wątroby, jednak nie wiadomo czy dotyczy to elastografii fali poprzecznej czy też impulsu mocy promieniowania akustycznego (ARFI, *acoustic radiation force impulse*). Każda z tych metod może dostarczać różne wartości pomiarowe dla tego samego stopnia włóknienia wątrobowego. Większość dotychczasowych badań było opartych na metodzie dynamicznej elastografii pulsacyjnej (VCTE). Ostatnio pojawiła się publikacja badaczy włoskich (*Cristoferi L. I wsp. Accuracy of transient elastography in assessing fibrosis at diagnosis in naïve patients with primary biliary cholangitis: A dual cut-off approach. Hepatology. 2021;74:1496-1508*), w której na podstawie badania VCTE przeprowadzonego u 167 chorych z nowo rozpoznaną PBC oceniono, że wartości $\leq$ 6.5 kPa i >11 kPa pozwalały odpowiednio na wykluczenie i rozpoznanie zawansowanego włóknienia wątroby (stopień 3 i 4). U chorych z wynikiem w zakresie 6,5-11 kPa autorzy wskazują na konieczność wykonania biopsji wątroby. Warto zatem zauważyć, że większość wyników badań elastograficznych w recenzowanej pracy znajdowała się w tej tzw. „szarej strefie" wyników wymagających dla określenia zaawansowania włóknienia wykonania biopsji wątroby.

Pracę podsumowuje 5 wniosków. Główną obserwacją tej pracy jest fakt występowania MEW na stosunkowo wczesnych etapach PBC. Byłbym jednak ostrożny w formułowaniu pierwszego wniosku wykluczającego u chorych z MEW zaawansowanego włóknienia wątroby, czemu przeczy występująca u nich trombocytopenia. Można najwyżej przyjąć małe prawdopodobieństwo marskości wątroby, co byłoby zgodne z tytułem pracy. We wniosku drugim znajduje się twierdzenie o użyteczności testu PHES w diagnostyce MEW u pacjentów z PBC, chociaż ocena wiarygodności tego testu nie była tematem badania. Należy też zauważyć, że we wnioskach nie ma odniesienia do głównego celu badania, którym było określenie częstości występowania MEW u chorych z PBC.

Podsumowując, zaletą rozprawy jest ocena zaburzeń neuropsychiatrycznych w etiologicznie jednorodnej grupie pacjentów cierpiących na chorobę, która jest klasyfikowana wśród chorób rzadkich. MEW jest ważnym powikłaniem chorób wątroby ze względu na zaburzenia zdolności kognitywnych upośledzających jakość życia pacjenta i stwarzających problemy społeczne (np. większa częstość wypadków drogowych). Ważnym aspektem pracy było zwrócenie uwagi na możliwość pojawienia się MEW u około ¼ chorych z PBC, u których badania nie wskazywały na obecność marskości wątroby. W pracy zastosowano szereg testów i metod nie należących do panelu badań rutynowych. Ze względu na powyższe zalety praca, w której Doktorantka oceniła swój udział na 60%, została opublikowana w czasopiśmie z listy filadelfijskiej. Mankamentem pracy jest niewystarczający krytycyzm w ocenie własnych wyników, który naraża ją na fałszywe interpretacje.

Niemniej uważam, że walory pracy pt. „Minimalna encefalopatia wątrobowa u chorych z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych" przeważają nad jej niedociągnięciami (ocena pozytywna). Zwracam się więc z wnioskiem o dopuszczenie lek. Dagmary Bogdanowskiej-Charkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Marek Hartleb

Prof. dr hab. Marek HARTLEB
Specjalista Chorób Wewnętrznych
i Gastroenterologii
41-250 Czeladź, ul. Słowiańska 17
8197620