

Dr hab.n.med. Dorota Zarębska-Michaluk

Kielce, dn. 2.07.2023 r.

Zakład Chorób Zakaźnych i Alergologii

Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego, Kielce

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. med. Justyny Moppert

pt. „Powikłania hepatologiczne zakażenia HBV u dzieci
z uwzględnieniem czynników predykcyjnych”

Promotor Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska

Promotor pomocniczy dr hab. Krzysztof Domagalski, prof. UMK

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. med. Justyny Moppert ma formę monografii o typowym układzie z podziałem na wprowadzenie, cel pracy, materiał i metodykę badań, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz wykaz piśmiennictwa. Praca poprzedzona jest wykazem użytych skrótów utworzonych od nazw angielskich.

We „Wprowadzeniu” Doktorantka przedstawiła charakterystykę wirusa Epsteina-Barr, metody diagnozowania zakażenia oraz jego przebieg kliniczny ze szczególnym uwzględnieniem patologii wątroby. Obecność markerów zakażenia EBV stwierdza się u ponad 95% dorosłych i u około 50% dzieci do 5. roku życia w krajach rozwiniętych. U dzieci zakażenie EBV jest zwykle bezobjawowe, a objawowa infekcja manifestuje się jako mononukleozą zakaźną z typową triadą objawów obejmującą gorączkę, limfadenopatię szyjną i zapalenie gardła. U około 25% dzieci występuje powiększenie wątroby, a podwyższoną aktywność aminotransferaz obserwuje się

u około 90%; z reguły nie przekracza ona trzykrotności górnej granicy normy, wyjątkowo rzadko notuje się aktywność transaminaz powyżej 10x ggn. W niektórych przypadkach towarzyszy temu cholestaza, której wyrazem jest wzrost aktywności GGTP z hiperbilirubinemią. Niezmiernie rzadko w przebiegu zakażenia EBV dochodzi do piorunującego zapalenia i niewydolności wątroby. Wirus nie działa bezpośrednio na hepatocyty ani cholangiocyty, mechanizm uszkodzenia wątroby w infekcji EBV jest niejasny, uważa się, że w jego patogenezie biorą udział cytokiny prozapalne i cząstki adhezyjne leukocytów. Te cytokiny, cząstki adhezyjne, a także miRNA, których ekspresja zmienia się w chorobach wątroby oraz geny kodujące białko pełniące funkcję transportera błonowego soli żółciowych opisane zostały przez Doktorantkę w dalszej części „Wprowadzenia”.

Cel pracy, stanowiącej przedmiot rozprawy doktorskiej, został jasno określony i sformułowany w 4 punktach. Stanowiła go analiza powikłań hepatologicznych u dzieci zakażonych EBV z uwzględnieniem wiremii EBV DNA, stężeń wybranych cytokin i cząstek adhezyjnych, ekspresji wybranych miRNA oraz wyselekcjonowanych polimorfizmów genu ABCB11 kodującego białko transportujące sole żółciowe jako potencjalnych czynników predykcyjnych uszkodzenia wątroby.

Grupę badaną stanowiło 68 dzieci (36 dziewcząt i 32 chłopców) w wieku 1-18 lat z potwierdzonym serologicznie i wirusologicznie ostrym zakażeniem EBV hospitalizowanych od 1.12.2018 do 31.12.2020 roku na Oddziale Pediatrii, Chorób Infekcyjnych i Hepatologii Wojewódzkiego Szpitala Obserwacyjno-Zakaźnego w Bydgoszczy. U wszystkich dzieci przeprowadzono badanie podmiotowe, przedmiotowe oraz wykonano badania laboratoryjne obejmujące: miano VCAlgM, EBV DNA, aktywność ALT, GGTP, stężenie CRP, morfologię krwi obwodowej z rozmazem, stężenie IL-6, TNF α , s-ICAM-1, ekspresję miRNA (-122, -21, -199a, -26b i -34a) oraz

polimorfizm rs11568364 i rs2287622 genu ABCB11. Sposób przeprowadzenia badań został wyczerpująco omówiony w „Metodyce”. Grupę kontrolną stanowiło 13 zdrowych dzieci. U 54 dzieci w przebiegu zakażenia EBV wystąpiły cechy uszkodzenia wątroby pod postacią podwyższonej aktywności ALT i GGTP (33 dzieci) lub podwyższonej aktywności ALT z prawidłową aktywnością GGTP (21 dzieci), podczas gdy 14 zakażonych EBV dzieci miało prawidłową aktywność obu enzymów.

W kolejnym rozdziale rozprawy Doktorantka przedstawiła wyniki analizy z porównaniem rezultatów uzyskanych w poszczególnych grupach pacjentów, wykorzystując poza tekstem również formę tabel (łącznie 13) i rycin (łącznie 28), co bardzo korzystnie wpłynęło na czytelność pracy. W „Dyskusji” Doktorantka odniosła wyniki własnej pracy do doniesień z literatury światowej.

Rozprawę kończą cztery poprawnie sformułowane wnioski, które odpowiadają założonym celom pracy. Doktorantka nie wykazała związku pomiędzy wysokością wirerii a ryzykiem rozwoju powikłań hepatologicznych u dzieci z zakażeniem EBV, a wzrost stężenia IL-6, TNF α i s-ICAM-1 w przebiegu zakażenia EBV może wskazywać na ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby z towarzyszącą cholestazą. Zwiększona ekspresja miRNA-21, -122, 26b i 34a wydaje się być czynnikiem ryzyka powikłań hepatologicznych przebiegających z cholestazą. Obecność allelu T dla markera rs2287622 genu ABCB11 zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby w przebiegu zakażenia EBV 3-krotnie, a ryzyko zapalenia wątroby z cholestazą blisko 4-krotnie.

Po streszczeniu w języku polskim i angielskim Doktorantka przedstawiła wykaz cytowanych publikacji, z których większość pochodzi z ostatnich kilku-kilkunastu lat. Do rozprawy dołączono skany formularzy zgód Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. L.Rydygiera w Bydgoszczy na prowadzenie badań.

Zaplanowanie badania i profesjonalne przeprowadzenie analizy świadczy o dobrym przygotowaniu Doktorantki do prowadzenia badań naukowych, a uzyskane wyniki, na podstawie których sformułowane zostały wnioski, nie budzą wątpliwości. Dyskusja z porównaniem wyników własnych z danymi z właściwie dobranych pozycji piśmiennictwa jest wyczerpująca i świadczy o głębokiej wiedzy Doktorantki oraz znajomości literatury w tym temacie. Zachęcałabym Doktorantkę do kontynuacji obserwacji badanej grupy dzieci pod kątem ewentualnych konsekwencji patologii wątroby w ostrym okresie zakażenia EBV.

Rozprawa doktorska ma przejrzysty układ, napisana jest poprawną polszczyzną, jednak Doktorantka nie ustrzegła się pojedynczych błędów literowych, interpunkcyjnych i stylistycznych. Ponadto sugerowałabym zamianę określenia „zapalenie wątroby z uszkodzeniem bieguna żółciowego hepatocyta” używanego dla określenia podwyższonej aktywności ALT i GGTP na „zapalenie wątroby z cholestazą”. Cennym uzupełnieniem rozprawy byłoby także dołączenie informacji pozwalających zorientować się w obszarze zainteresowań naukowych Doktorantki poza tematem stanowiącym rozprawę doktorską.

Podsumowując, stwierdzam, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Justyny Moppert jest rozwiązaniem oryginalnego zagadnienia naukowego oraz spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Pozytywnie oceniam jej wartość naukową i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o dopuszczenie lek. med. Justyny Moppert do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab.n.med. Dorota Zarębska-Michaluk

2.07.23r.

dr hab. med. Dorota Zarębska-Michaluk
lekarz chorób wewnętrznych
specjalista chorób zakaźnych
hepatolog
2284330