

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Kamila Janowskiego pt. „Nieinwazyjne markery stłuszczenia, włóknienia i zapalenia wątroby u dzieci z autoimmunizacyjnymi chorobami wątroby”

Chorobami autoimmunizacyjnymi wątroby wieku dziecięcego są autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (*autoimmune hepatitis*; AIH) oraz AIH z cechami pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych znane pod nazwą autoimmunizacyjnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (*autoimmune sclerosing cholangitis*; ASC).

Przedstawiona do recenzji rozprawa liczy 106 stron i rozpoczyna się od streszczeń w języku polskim i angielskim oraz wykazu stosowanych skrótów. We wprowadzeniu Doktorant przybliży wiedzę o autoimmunizacyjnych chorobach wątroby u dzieci.

Cele pracy są rozległe, bowiem obejmują 3 zadania badawcze dotyczące diagnostyki AIH i ASC w grupie dzieci w wieku 6-18 lat. Pierwsze zadanie dotyczyło oceny wybranych serologicznych biomarkerów zapalenia i włóknienia wątroby. Ocenianymi parametrami były stężenia surowicze lamininy, cytokeratyny 18, kwasu hialuronowego, białka C3, czynnika różnicowania wzrostu-15 (GDF15) oraz testów opartych na łatwo dostępnych danych demograficzno-laboratoryjnych - FIB-4 i APRI. Do tej części badania włączono 71 chorych (57 chorych z AIH, 14 chorych z ASC i 22 dzieci bez choroby wątroby jako grupy kontrolnej). Rozpoznanie AIH postawiono zgodnie z wytycznymi ESPGHAN. U wszystkich chorych wykonano biopsję wątroby, a w ocenie histopatologicznej uczestniczyło 2 histopatologów. Wyniki analiz statystycznych wskazały, że stężenia badanych wskaźników były istotnie większe niż w grupie kontrolnej, jednak w obrębie grupy dzieci z chorobami wątroby nie wyłoniły testu, który posiadałby istotną przewagę nad aktywnością aminotransferaz w ocenie aktywności zapalnej. W predykcji istotnego włóknienia (F2-F4) najwyższe pola pod krzywą ROC osiągnęły GDF15, aktywność AST i test APRI, ale wartości dla żadnego z nich nie przekraczały 0.65.

Wyniki te wymagają komentarza. Wiele z badanych testów sprawdzało się w ocenie włóknienia wątroby w innych przewlekłych chorobach wątroby, takich jak wirusowe zapalenie typu C (np. test APRI, kwas hialuronowy) lub metaboliczne stłuszczenie wątroby (np. test FIB-4, cytokeratyna 18), jednak choroby te charakteryzują się mniejszą aktywnością zapalną, gdzie apoptoza może być dominującą przyczyną śmierci komórkowej. U chorych z AIH wskutek dużej aktywności zapalnej występuje rozległa martwica hepatocytów, zatem

nieprzydatne diagnostycznie mogą być stężenia fragmentów cytokeratyny 18, które z założenia odzwierciedlają zjawisko apoptozy. Stężenia surowicze wielu badanych parametrów nie wykazywały specyficzności w stosunku do określonego zjawiska histopatologicznego, bowiem korelowały jednocześnie z aktywnością zapalną i stopniem włóknienia. Nie jest to zaskoczeniem, bowiem w dynamicznie przebiegającej chorobie, jaką jest AIH, zjawiska te współlistnieją, bowiem duża aktywność zapalna oznacza pobudzenie mechanizmów fibrogennych. Z tego powodu w badaniu oceniającym przydatność predykcyjną zjawisk histopatologicznych w AIH niezmiernie ważny jest wybór momentu dokonywanych ocen. Innych wyników wydolności testów należy spodziewać się u pacjenta w okresie zaostrzenia AIH, a innych w okresie remisji choroby wymuszanej leczeniem immunosupresyjnym. Wartości mediany około 50 IU/l dla ALT i około 40 IU/l w momencie włączenia do badania sugerują, że miało ono miejsce we wczesnym okresie terapii, jednak nie podjęto próby synchronizacji pacjentów względem czasu i efektu terapii.

W kolejnych 2 zadaniach wykorzystano zaawansowane techniki obrazowania wątroby za pomocą rezonansu magnetycznego i one stanowią trzon wartości poznawczej rozprawy. Pierwszą metodą było bezkontrastowe badanie z zastosowaniem protokołu LiverMultiScan (mpMRI), w którym oceniano ilościowo zawartość tłuszczu w wątrobie metodą PDFF oraz analizowano cT1 na podstawie wygenerowanych trójwymiarowych map wątroby z korekcją poziomu żelaza. Parametr ten dostarczał informacji o niejednorodności tkanki wątrobowej. Do zadania z wykorzystaniem tej metody włączono 50 pacjentów z AIH i 21 dzieci z grupy kontrolnej. Wyniki badania mpMRI porównywano z wynikami badań histopatologicznych. Zgodnie z oczekiwaniem MRI-PDFF nie miało istotnego znaczenia dla predykcji zmian histopatologicznych w wątrobie, bowiem stłuszczenie wątroby nie jest cechą AIH. Pewną niespodzianką jest spadek zawartości tłuszczu w wątrobie poniżej poziomu stwierdzanego w zdrowych wątrobach w trakcie leczenia immunosupresyjnego u dzieci z AIH. Z kolei wartość cT1 u chorych z AIH przed leczeniem była istotnie większa niż w grupie kontrolnej, po czym ulegała normalizacji po osiągnięciu przez chorych remisji biochemicznej. Z lektury rozprawy można wnosić, że parametr cT1 odzwierciedla nasilenie procesów zapalno-włóknistych w wątrobie, jednak pewien niedosyt pozostawia brak przybliżenia fizycznych podstaw tego parametru.

Do trzeciego zadania zrekrutowano 66 chorych (52 z AIH i 14 z ASC), a wykorzystywaną metodą obrazowania wątroby był protokół MRCP+ zliczający wewnątrzwątrobowe zwężenia i poszerzenia przewodów żółciowych. Metoda ta wpisująca się w „sztuczną inteligencję”

dobrze różnicowała chorych z AIH i ASC (AUC 0.91) i może być doskonałym narzędziem w obiektywizacji wykrywania wczesnych stadiów pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych. Rozprawę kończy piśmiennictwo złożone ze 148 dobrze dobranych i cytowanych pozycji literaturowych

Podsumowując, rozprawa doktorska lek. Kamila Janowskiego wnosi nowe informacje na temat możliwości diagnostycznych u dzieci z AIH i ASC, a zwłaszcza wskazuje na możliwość zastosowania nowych aplikacji rezonansu magnetycznego w ocenie zaawansowania i różnicowania tych chorób. Wskazane aspekty badań były w 2021 roku tematem 2 publikacji w międzynarodowych czasopismach o współczynniku oddziaływania IF wynoszącym 2,839 i 4,379. Wnioskuje zatem do Rady Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” o dopuszczenie lek. Kamila Janowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego, występując jednocześnie o wyróżnienie rozprawy.

Prof. dr hab. Marek Hartleb

Katowice 03/11/2022

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