



UNIwersYTET  
WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE

COLLEGIUM MEDICUM  
WYDZIAŁ LEKARSKI

Olsztyn 14.10.2024

**Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Moniki Senterkiewicz zatytułowanej  
„Ocena wybranych parametrów okulistycznych u dzieci i młodzieży z celiakią”**

Choroby autoimmunizacyjne należą do największych wyzwań współczesnej medycyny. Celiakia (choroba trzewna) jest przewlekłym schorzeniem o podłożu autoimmunizacyjnym, występującym pod wpływem spożywanego białka glutenu u osób predysponowanych genetycznie, charakteryzującym się enteropatią i obecnością swoich przeciwciał w surowicy. W ostatnich dekadach stwierdzano zwiększoną zapadalność na chorobę trzewną oraz zmianę prezentacji klinicznej tego schorzenia w populacji dzieci i młodzieży. Mimo, iż przewód pokarmowy jest głównym miejscem kontaktu immunogennych peptydów glutenu z układem odpornościowym, coraz częściej obserwujemy postacie choroby o manifestacji wielonarządowej. Zróżnicowanie objawów klinicznych i ich niespecyficzność sprawiają, że diagnostyka celiakii jest trudna, a rozpoznanie opóźnione, szczególnie w przypadku braku objawów jelitowych. Dotychczas, oprócz zaburzeń przewodu pokarmowego, najwięcej uwagi poświęcono

Pródziekan  
Wydziału Lekarskiego  
ds. Nauki



WYDZIAŁ LEKARSKI/COLLEGIUM MEDICUM  
UNIwersYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE  
KATEDRA PEDIATRII KLINICZNEJ  
ul. Żołnierska 18 a, 10-661 Olsztyn  
tel. 89 639 34 62      [pediatria.kliniczna@uwm.edu.pl](mailto:pediatria.kliniczna@uwm.edu.pl)  
fax 89 639 34 62      <http://wibwm.edu.pl/kpk>

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

postaci skórnej celiakii, manifestacji ze strony układu krwiotwórczego, układu ruchu czy układu nerwowego. Narząd wzroku u pacjentów z celiakią był przedmiotem jedynie nielicznych badań.

Lekarz Monika Senterowicz, zawodowo zajmująca się problematyką okulistyczną, zainteresowała się chorobą trzewną, czego konsekwencją było podjęcie badań dotyczących narządu wzroku u dzieci z celiakią. Niewielka liczba publikacji dotyczących tego problemu w pełni uzasadnia potrzebę prowadzenia badań podjętych przez Doktorantkę. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, iż realizacja tematu była prowadzona pod nadzorem wybitnych specjalistów w dwóch dziedzinach medycyny: gastroenterolog dziecięcej prof. dr hab. Anny Szaflarskiej-Popławskiej oraz okulisty prof. dr hab. Bartłomieja Kałużnego.

### **Ocena formalna**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Moniki Senterkiewicz ma typowy układ dla tego rodzaju opracowań, liczy wraz z piśmiennictwem i załącznikami 114 stron, zawiera 22 tabele i 13 rycin. Piśmiennictwo obejmuje 206 pozycji oryginalnych i poglądowych, w większości opublikowanych po 2010 roku. Pracę uzupełnia zamieszczony na początku spis treści, wykaz użytych w tekście skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, a na końcu pracy wykaz tabel, rycin, piśmiennictwo oraz załączniki. Na prowadzenie badań autorka otrzymała zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaj Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy.

Wstęp jest syntetyczną prezentacją zagadnień ściśle związanych z zakresem realizowanych badań, opartą na odpowiednio dobranej literaturze przedmiotu. Autorka omawia obraz kliniczny, diagnostykę i leczenie choroby trzewnej. Bardzo interesująca jest część wstępu dotycząca problemów okulistycznych w celiakii.

Doktorantka szczegółowo opisuje zarówno stwierdzane przez innych autorów patologie w zakresie narządu wzroku jak i potencjalne mechanizmy prowadzące do powstania tych zaburzeń. Podkreśla rolę przeciwciał przeciwdziałynowych, cytokin prozapalnych i niedoborów składników pokarmowych.

Rozdział „Materiał i metody badań” składa się z kilku podrozdziałów w tym charakterystyki badanych pacjentów. Tytuł może budzić zastrzeżenia, ponieważ pacjenci nie powinni być określani mianem „materiał”.

Grupę badaną stanowiło 62 pacjentów z celiakią leczonych w Poradni Gastrologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego Nr 1. W Bydgoszczy. Rozpoznanie choroby trzewnej postawiono zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci. W opisie brakuje informacji o tym, jak dobierano pacjentów do grupy badanej: czy byli to kolejni pacjenci przyjmowani w poradni, czy też wysyłano zaproszenie do udziału w badaniach? Jak podaje Doktorantka do grupy badanej włączono dzieci z już rozpoznaną chorobą trzewną, a część danych opisujących pacjentów pochodziła z materiałów archiwalnych. Nie było to więc badanie prospektywne. W opisie nie znajdujemy informacji dotyczących objawów choroby w chwili rozpoznania, co byłoby ważnym uzupełnieniem charakterystyki grupy badanej.

Grupa kontrolna liczyła 63 osoby. Byli to pacjenci oraz rodzeństwo pacjentów Poradni Gastrologicznej Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy oraz Poradni Okulistyki Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego Nr 2 w Bydgoszczy. U wszystkich pacjentów z grupy kontrolnej wykluczono chorobę trzewną oraz schorzenia wpływające na narząd wzroku. Rodzi się jednak wątpliwość, czy pacjenci zgłaszający się problemami narządu wzroku do poradni okulistycznej stanowią odpowiednią grupę porównawczą?

Materiał do badań laboratoryjnych pobierano po zakwalifikowaniu pacjentów do badania, w większości przypadków w trakcie stosowania leczniczej diety eliminacyjnej.

Badania laboratoryjne przeprowadzono z wykorzystaniem odpowiednich metod. Zakres badań okulistycznych był imponujący, wymagał dużego nakładu pracy ze strony Doktorantki, znajomości metod diagnostycznych oraz umiejętności interpretacji uzyskanych danych. Wyniki badań zostały opracowane z zastosowaniem adekwatnych testów statystycznych i przedstawione w formie opisowej oraz w postaci rycin i tabel. W ostatnim rozdziale Doktorantka omawia otrzymane wyniki i odnosi je do opublikowanych prac innych autorów. Było to niełatwe zadanie ze względu na nieliczne prace, różnice metodologiczne oraz małe grupy pacjentów w opublikowanych badaniach. Dyskusja nie jest długa, ale zwięzła i merytoryczna.

Chcę podkreślić, że Doktorantka zdefiniowała zarówno mocne jak i słabe strony pracy. Dostrzeżenie ograniczeń własnego badania oraz wyjaśnienie ich przyczyn świadczy o dojrzałości naukowej Autorki.

Praca napisana jest poprawnym językiem, strona edytorska zasługuje na uznanie.

### **Ocena merytoryczna**

Badania zaplanowane przez Doktorantkę miały na celu określenie charakteru i częstości występowania zmian okulistycznych u dzieci i młodzieży z celiakią oraz ocenę wpływu stężenia makro- i mikroelementów we krwi na funkcjonowanie narządu wzroku.

Szczegółowe cele badania obejmowały odpowiedź na trzy pytania:

1. Czy u dzieci i młodzieży z celiakią częściej niż w populacji ogólnej występują odchylenia w badaniu okulistycznym?
2. Czy czas stosowania diety bezglutenowej ma wpływ na występowanie zmian ocznych?
3. Czy odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych korelują ze zmianami ocznymi?

Cele pracy są jasno zdefiniowane, problemy ważne z poznawczego i klinicznego punktu widzenia.

Pacjentów z chorobą trzewną analizowano w trzech grupach A/ z nowo rozpoznaną celiakią i stosujących dietę bezglutenową nie dłużej niż 12 miesięcy lub nieleczone, B/ dzieci ściśle przestrzegające diety bezglutenowej od jednego do pięciu lat, C/ dzieci na diecie bezglutenowej powyżej pięciu lat. W pracy nie znajduje informacji, jaki był średni wiek pacjentów w podgrupach A, B, i C.

Analizy laboratoryjne i badania okulistyczne przeprowadzono także w podgrupach wiekowych obejmujących wiek wczesnoszkolny, szkolny i młodzieńczy.

Autorka oceniała surowicze stężenie any-tTGA, parametry gospodarki żelazowej, stężenie wybranych hormonów, witamin i mikroelementów. Ciekawym spostrzeżeniem, odbiegającym od większości opublikowanych prac, było stwierdzanie wysokiego stężenia kwasu foliowego i witaminy B12 u pacjentów z nowo rozpoznaną celiakią oraz u leczonych dietą poniżej jednego roku. Wyjaśnienie potencjalnych przyczyn tego zjawiska Doktoranta w sposób wyczerpujący przedstawiła w Dyskusji.

W badaniach okulistycznych u dzieci z chorobą trzewną występowały niewielkie odchylenia w stosunku do grupy kontrolnej. Stwierdzono istotną różnicę pomiędzy grupą badaną i kontrolną w średnich wynikach parametrów czułości kontrastowej i ACD, a także negatywną korelację wyników okołotarczowej grubości RNFL w kwadrancie nosowym i RNFL w plamce z przeciwciałami anti-tTGA. Czas stosowania diety korelował z CCT i okołotarczową grubością RNFL w kwadrancie górnym. Choroba trzewna nie miała wpływu na ostrość wzroku, czas przzerwiania filmu łzowego oraz wysokość menisku łzowego.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka formułuje trzy wnioski.

1. Wydaje się, że występowanie celiakii ma niewielki wpływ na anatomie i funkcjonowanie narządu wzroku u dzieci i młodzieży.

2. Niektóre parametry okulistyczne (grubość rogówki w centrum i okołotarczowa grubość włókien nerwowych siatkówki w górnym kwadrancie) u dzieci i młodzieży z celiakią może zależeć od czasu stosowania diety bezglutenowej.
3. Wpływ niedoborów składników pokarmowych (żelazo, kwas foliowy) na nieprawidłowości w badaniach okulistycznych u dzieci z celiakią wymaga dalszych badań.

Wnioski wypływające z dysertacji w większości odpowiadają celom pracy, jednak wymagają przeredagowania. W opinii recenzenta wnioski nie powinny zawierać takich sformułowań, jak "wdaje się". Trzeci wniosek nie wynika z pracy, raczej jest refleksją Doktorantki i wskazaniem kierunku dalszych poszukiwań.

Po lekturze dysertacji nasuwają się pewne uwagi.

1. Zakwalifikowanie do jednej podgrupy pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą trzewną i pozostających na diecie poniżej 1 roku (grupa A) budzi zastrzeżenia. U pacjentów z celiakią czas regeneracji błony śluzowej jelita cienkiego po wprowadzaniu diety bezglutenowej jest zróżnicowany, jednak w wielu przypadkach odnowa następuje w ciągu roku. Analizowanie pacjentów z nowo rozpoznaną celiakią i pacjentów stosujących dietę przez kilka miesięcy, u których z dużym prawdopodobieństwem doszło do normalizacji wyników badań może wpływać na uzyskane rezultaty. Nie można wykluczyć, iż brak różnic pomiędzy grupą A i grupą kontrolą jest wynikiem doboru pacjentów do grupy A. Bardzo istotne byłoby przeprowadzenie analizy uwzględniającej pacjentów z nowo rozpoznaną celiakią przed rozpoczęciem diety leczniczej.
2. Autorka przeprowadziła również analizę w podgrupach wiekowych: w wieku wczesnoszkolnym, szkolnym i młodzieńczym. W opinii recenzenta taki podział nie jest uzasadniony, biorąc pod uwagę heterogenność uzyskanych podgrup. W każdej podgrupie znajdowali się pacjenci o różnym czasie stosowania diety. Czas stosowania diety bez wątpienia bardziej wpływał na uzyskane wyniki niż wiek pacjentów.

Autorka pisze m.in. „Zaobserwowano wzrost średniej czułości kontrastowej wraz z wiekiem pacjentów z chorobą trzewną”. Nasuwa się pytanie, co w rzeczywistości wpłynęło na uzyskany wynik: wiek pacjenta, czas stosowania diety czy aktywna choroba związana z nieprzestrzeganiem diety.

3. Czas stosowania diety był podstawą podziału pacjentów z celiakią na podgrupy. Jednak oprócz czasu stosowania równie ważnym był stopień przestrzegania diety. Pewne wątpliwości budzi przyjęty sposób oceny diety bezglutenowej pacjentów. Autorka opierała się na deklaracjach przestrzegania diety, jednak nie przeprowadziła weryfikacji tych deklaracji. Ocena stopnia przestrzegania diety przez pacjentów stanowi duże wyzwanie kliniczne, nie ma metody idealnej. Jednym z częściej stosowanych sposobów jest oznaczenie przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki stężenia anty-tTGA nie potwierdzają, iż dieta była przestrzegana we wszystkich przypadkach. 44% pacjentów miało podwyższone stężenie tTGA, głównie pacjenci z grupy A, ale także z pozostałych grup. Autorka sugeruje, iż były to osoby z wolno obniżającym się stężeniem przeciwciał, jednak takie stanowisko nie znajduje oparcia w przeprowadzonych badaniach. Bardzo prawdopodobne jest, iż pacjenci nie przestrzegali diety. Biorąc pod uwagę przedstawione wątpliwości uzyskane wyniki dotyczące wpływ czasu stosowania diety powinny także uwzględniać stopień przestrzegania diety. Ekspozycja nawet na małe dawki glutenu może przyczynić się do utrzymania stanu zapalnego i upośledzenie funkcji absorpcyjnej jelita oraz podwyższonego stężenie anty-tTGA.

Poczynione uwagi nie wpływają na merytoryczną ocenę dysertacji, mogą być podstawą dyskusji podczas publicznej obrony, a także stanowią pewne wskazówki przy planowaniu kolejnych badań, do których Doktorantkę gorąco zachęcam.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarz Moniki Senterkiewicz „Ocena wybranych parametrów okulistycznych u dzieci i młodzieży z celiakią” jest wynikiem badań Doktorantki, które wymagały dużego nakładu pracy, znajomości metod badawczych i czasochłonnej analizy otrzymanych wyników. Doktorantka wykazała się umiejętnością prowadzenia badań, rozwiązywania problemów naukowych. Rozprawa doktorska stanowi źródło nowych informacji, a jednocześnie wskazuje aspekty, które mogą ukierunkować przyszłe badania naukowe Doktorantki.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie Wyższym i nauce (t.j. Dz.U.z 2021 r., poz 478 ze zm.) W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o dopuszczenie lekarz Moniki Senterkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o wyróżnienie niniejszej pracy.

*Elżbieta Jaworska-Cimta*