

Bydgoszcz, dnia 31.03.2026r.

Dr hab. n. med. Dorota Kozielowicz, prof. UMK
Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Recenzja rozprawy doktorskiej

lekarza medycyny Jakuba Janczury

pt. „**Stłuszczeniowa choroba wątroby u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby**”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Dorota Zarębska-Michaluk

Promotor pomocniczy: dr n. med. Krystyna Dobrowolska

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarza medycyna Jakuba Janczury ma formę zbioru trzech powiązanych tematycznie publikacji dotyczących oceny wpływu stłuszczeniowej choroby wątroby (SLD) na przebieg kliniczny przewlekłego zapalenia wątroby typu B (PZWB) i przewlekłego zapalenia wątroby typu C (PZWC) w warunkach codziennej praktyki. W skład cyklu wchodzi dwie prace oryginalne i jedna praca przeglądowa opublikowane w 2025 r. w recenzowanych czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Są to następujące publikacje:

1. Janczura J., Brzdęk M., Dobrowolska K., Flisiak R., Martonik D., Brzdęk K., Pleśniak R., Kukla-Woźnica D., Wajdowicz M., Zarębska-Michaluk D. Steatotic liver disease in patients treated for chronic hepatitis B. Polish Archives of Internal Medicine 2025. DOI: 10.20452/pamw.16942. IF - 4.7, MNiSW – 200
2. Janczura J., Brzdęk M., Flisiak R., Dobrowolska K., Brzdęk K., Rzymiski P., Zarębska-Michaluk D. Steatotic liver disease in patients with chronic hepatitis C. World Journal of Hepatology 2025. DOI: 10.4254/wjh.v17.i12.113639. IF - 2.5, MNiSW - 100
3. Janczura J., Mangia A., Dobrowolska K., Brzdęk M., Brzdęk K., Wajdowicz M., Gorczyca-Głowacka I., Stępień P.M., Zarębska-Michaluk D. Steatotic liver disease and chronic viral hepatitis. Clinical and Experimental Hepatology 2025. DOI: 10.5114/ceh.2025.154220. IF - 1.7, MNiSW - 20

We wszystkich pracach, które są opracowaniami wieloautorskimi, Doktorant jest pierwszym autorem. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (impact factor, IF) czasopism, w których zostały one zamieszczone zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 8.9 a punktacja MNiSW 320. Zarówno sumaryczny IF, jak i punktacja MNiSW dowodzą, że prace prezentują wysoki poziom naukowy, co zostało pozytywnie ocenione przez redakcje i niezależnych recenzentów czasopism, w których zostały opublikowane.

Układ pracy doktorskiej jest zgodny z zasadami przyjętymi dla tego typu opracowań. Na podkreślenie zasługuje duża przejrzystość wynikająca z właściwie przyjętej koncepcji przygotowania rozprawy. Uwzględniono w niej kolejno spis treści, wykaz stosowanych skrótów, analizę bibliometryczną publikacji wchodzących w skład cyklu stanowiącego rozprawę doktorską, wstęp z prezentacją założenia i celu pracy, kopie publikacji składających się na rozprawę doktorską, podsumowanie i wnioski, bibliografię, streszczenie w języku polskim i angielskim zawierające syntetyczne omówienie poszczególnych prac cyklu oraz analizę całego dorobku naukowego. Do rozprawy doktorskiej zostały dołączone informacje o charakterze udziału współautorów w publikacjach wraz z szacunkowym określeniem ich procentowego wkładu, a także ich pisemne oświadczenia. Z dokumentów wynika, że udział Doktoranta w każdej z prac był dominujący i wynosił od 60% (jedna praca) do 65% (dwie prace). Lekarz medycyny Jakub Janczura pełnił w przygotowaniu tych prac znaczącą rolę, m.in. opracował koncepcję prac, zbierał dane, dokonał ich analizy i interpretacji, przygotował manuskrypty do submisji i zatwierdził ich ostateczną wersję. W pracy przeglądowej pełnił dodatkowo odpowiedzialną funkcję autora korespondencyjnego, przejmując ciężar korespondencji z redakcją czasopisma i wprowadzając poprawki zgodnie z sugestiami recenzentów. Do rozprawy doktorskiej nie została natomiast dołączona kopia zgody Komisji Bioetycznej (KB) na przeprowadzenie badań, niemniej jednak na stronie 45 w rozdziale „Podsumowanie i wnioski” Doktorant przytacza numer uchwały KB Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach (uchwała nr 57/2024 z dnia 25 lipca 2024 r.), która usankcjonowała rozpoczęcie badań.

Podjęte przez Doktoranta badania dotyczą stłuszczeniowej choroby wątroby – jednego z najważniejszych problemów współczesnej hepatologii – uznawanej za najczęstszą przyczynę przewlekłej choroby wątroby prowadzącą do rozwoju marskości tego narządu oraz raka wątrobowokomórkowego. Według szacunkowych danych Światowej Organizacji Zdrowia dotyczy ona około 25%-33% dorosłej populacji świata i wykazuje tendencję wzrostową w związku z globalną epidemią cukrzycy, otyłości i chorób sercowo-naczyniowych. Nie tylko zaburzenia metaboliczne przekładają się na wzrost zachorowań na SLD, ale także inne czynniki, spośród których najistotniejszymi są alkohol i leki. Ich konsumpcja również wzrasta w skali ogólnoswiatowej.

Rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktoranta w obszarze niezwykle ważnego problemu badawczego jak i klinicznego - wpływu stłuszczeniowej choroby wątroby (SLD) na przebieg kliniczny przewlekłego zapalenia wątroby typu B i przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Wstęp dysertacji, publikacja przeglądowa oraz wstępy do pozostałych prac zawartych w rozprawie stanowią przegląd aktualnej literatury i argumentację zasadności podjęcia badań będących przedmiotem rozprawy. We wstępie lekarz Jakub Janczura zawarł informację na temat przyczyn SLD, przedstawił aktualnie obowiązującą klasyfikację i rozpowszechnienie choroby na świecie. Prezentując podstawy naukowe rozprawy i uzasadniając potrzebę prowadzenia badań wskazał, że nadal nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytania dotyczące wpływu współistniejącej SLD na skuteczność leczenia prowadzonego z użyciem analogów nukleozydów/nukleotydów (NA) u pacjentów zakażonych HBV lub leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) u chorych zakażonych HCV, a także długoterminowego rokowania w obu grupach pacjentów. Podkreślił, że badania dotyczące tego zagadnienia nie były jak dotąd prowadzone w Polsce, co w opinii Recenzenta dodatkowo podkreśla ważność podjęcia i opracowania tego tematu. Wstęp zawiera również cel rozprawy, którym była ocena częstości występowania, uwarunkowań klinicznych oraz potencjalnych konsekwencji współwystępowania SLD u pacjentów z PZWB i PZWC w warunkach codziennej praktyki klinicznej z uwzględnieniem znaczenia wyników dla postępowania klinicznego, w tym skuteczności prowadzonego leczenia przeciwwirusowego. Ta część pracy jest napisana zwięźle i czytelnie.

Celem pierwszej w cyklu pracy oryginalnej pt. „Steatotic liver disease in patients treated for chronic hepatitis B” opublikowanej w czasopiśmie Polish Archives of Internal Medicine była ocena częstości i wpływu współwystępowania SLD na przebieg kliniczny PZWB i efekty terapii NA. Analizą objęto 273 chorych rasy kaukaskiej z PZWB leczonych NA w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w trzech polskich ośrodkach hepatologicznych: w Kielcach, Łąncucie i Białymstoku w okresie od września 2023 do czerwca 2024 roku. SLD zdiagnozowano na podstawie biopsji wątroby lub metod nieinwazyjnych - elastografii przejściowej oraz elastografii fali poprzecznej u 31,5% pacjentów, co było porównywalne z częstością obserwowaną w populacji ogólnej. Ponadto Doktorant na podstawie przeprowadzonej analizy wykazał, że pacjenci z PZWB i stłuszczeniową chorobą wątroby charakteryzowali się istotnie większym obciążeniem chorobami współistniejącymi, przy czym różnice statystycznie istotne dotyczyły częstości występowania chorób metabolicznych, takich jak cukrzyca, dna moczanowa i otyłość. W obu badanych subpopulacjach (PZWB bez SLD vs PZWB z SLD) odnotowano istotną poprawę biochemiczną w postaci spadku aktywności ALT, pomimo wyższej wyjściowej aktywności enzymów wątrobowych wśród pacjentów z SLD, oraz eliminację HBV DNA w trakcie terapii NA u ponad 97% pacjentów. W konkluzji

Doktorant wskazuje, że współistnienie SLD u pacjentów z PZWB nie wpływało negatywnie na skuteczność leczenia.

W drugiej pracy oryginalnej zatytułowanej „Steatotic liver disease in patients with chronic hepatitis C” zamieszczonej w czasopiśmie World Journal of Hepatology analizowano częstość występowania oraz wpływ współistniejącej SLD na przebieg kliniczny i efekty leczenia PZWC. Do badania włączono 688 chorych rasy kaukaskiej z PZWC leczonych terapiami pangenotypowymi w latach 2018-2024 w Klinice Chorób Zakaźnych w Kielcach w ramach programu lekowego NFZ. Stopień zaawansowania choroby wątroby oceniano za pomocą metody nieinwazyjnej elastografii fali poprzecznej, którą uzupełniano wyliczeniem wskaźników surowiczych FIB-4 i APRI. SLD rozpoznano u 42,2% leczonych na podstawie obecności stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej wykonywanym podczas wizyty wstępnej, co wskazywało na wyższą częstość występowania niż w populacji ogólnej. Odsetek ten był wyższy u chorych zakażonych genotypem 3 HCV i wynosił ponad 62%. Doktorant wykazał w swojej analizie, że chorzy ze współistniejącą SLD byli istotnie statystycznie starsi, bardziej obciążeni chorobami współistniejącymi, zwłaszcza cukrzycą, hipercholesterolemią i otyłością, a spośród chorych zgłaszających nadużywanie alkoholu aż 81,7% należało do tej grupy. Pacjenci z SLD mieli także gorszy profil parametrów biochemicznych funkcji wątroby charakteryzujący się istotnie wyższą aktywnością obu aminotransferaz oraz GGT, niższą liczbą płytek krwi i albuminy, wyższym stężeniem bilirubiny i wskaźnikiem INR. W dalszej obserwacji Doktorat udowodnił, że pacjenci z SLD istotnie częściej mieli zaawansowane włóknienie lub marskość wątroby oraz częściej dochodziło u nich do wystąpienia epizodów dekompensacji czynności wątroby, zazwyczaj pod postacią wodobrzusza i/lub encefalopatii wątrobowej oraz żylaków przełyku, w porównaniu z chorymi zakażonymi HCV bez stłuszczenia wątroby. U chorych z SLD uzyskano też niższą skuteczność terapii przeciwwirusowej. Doktorant wykorzystując analizę wieloczynnikową wykazał jednak, że obecność marskości wątroby i zakażenie genotypem 3 HCV stanowiły niezależne czynniki predykcyjne niepowodzenia leczenia, a nie stłuszczeniowa choroba wątroby. W podsumowaniu Doktorant podkreśla znaczenie rutynowej oceny występowania SLD u osób zakażonych HCV jako istotnego modyfikatora przebiegu choroby i rokowania klinicznego.

Praca przeglądowa pt. „Steatotic liver disease and chronic viral hepatitis” opublikowana w czasopiśmie Clinical and Experimental Hepatology stanowi bardzo rzetelny przegląd dostępnej literatury światowej w tej tematyce i zamyka cykl prac składających się na rozprawę doktorską.

Dyskusja, w której Doktorant porównał wyniki własnych prac z danymi z właściwie dobranych pozycji piśmiennictwa jest dobrze przeprowadzona, wyczerpująca i świadczy o rozległej wiedzy Doktoranta oraz znajomości światowej literatury w zakresie omawianej tematyki.

W podsumowaniu Doktorant odniósł się do wyników swoich badań i sformułował trzy syntetyczne wnioski, które przedstawiają najistotniejsze elementy poznawcze rozprawy doktorskiej.

1. Częstość występowania stłuszczeniowej choroby wątroby u pacjentów z PZWB jest porównywalna z częstością obserwowaną w populacji ogólnej i wynosi około 31%. Obecność SLD u chorych z PZWB wynika głównie z metabolicznych czynników ryzyka, takich jak otyłość i cukrzyca typu 2 i wiąże się z większym obciążeniem chorobami współistniejącymi oraz wyższą aktywnością aminotransferaz. Jednocześnie współistnienie SLD nie wpływa negatywnie na skuteczność długotrwałej terapii analogami nukleozydów/nukleotydu, mierzoną eliminacją HBV DNA.
2. U pacjentów z PZWC stłuszczeniowa choroba wątroby występuje częściej niż w populacji ogólnej, z częstością około 42%, a jej obecność związana jest zarówno z czynnikami metabolicznymi, jak i wirusowymi, w szczególności zakażeniem genotypem 3 HCV. SLD u chorych z PZWC częściej współistnieje z zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby, gorszym profilem biochemicznym oraz epizodami dekomensacji czynności wątroby. Niższa skuteczność terapii przeciwwirusowej DAA wynika przede wszystkim z niezależnego wpływu marskości oraz zakażenia genotypem 3 HCV, a nie z samej obecności SLD.
3. Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C powinni być rutynowo oceniani w kierunku obecności SLD oraz modyfikowalnych czynników ryzyka metabolicznego. W PZWC ze współistniejącym stłuszczeniem wątroby wskazany jest nadzór kliniczny również po zakończeniu skutecznej terapii przeciwwirusowej.

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska, oprócz nie budzących wątpliwości walorów merytorycznych, została przygotowana z dużą starannością pod względem edytorskim. Dysertacja jest napisana w sposób zrozumiały, poprawną polszczyzną. Z obowiązku Recenzenta zwrócę uwagę na wystąpienie kilku błędów technicznych (literówek) w tekście całej rozprawy (str. 7, 11).

Przedstawioną mi do oceny rozprawę doktorską oceniam pozytywnie ze względu na jej dużą wartość naukową i poznawczą. Publikacje wchodzące w jej skład są oryginalnymi opracowaniami aktualnego i istotnego w hepatologii problemu dotyczącego wpływu stłuszczeniowej choroby wątroby na przebieg kliniczny PZWB i PZWC. W pracach składających się na dysertację Doktorant przedstawił zarówno mocne, jak i słabe strony prowadzonych przez siebie badań, co świadczy o jego dojrzałości naukowej. Ma to znaczenie m.in. w kontekście użycia ultrasonografii jamy brzusznej do oceny stłuszczenia wątroby. Jest to tania, ogólnodostępna metoda, ale jak sam Doktorant podkreśla o ograniczonej skuteczności w rozpoznawaniu stłuszczenia wątroby o mniejszym nasileniu i u osób z BMI > 40 kg/m², co mogło się przełożyć na niedoszacowanie liczby pacjentów z SLD w badanych grupach.

Badania zostały przeprowadzone retrospektywnie na dużej grupie polskich pacjentów leczonych w ramach programów lekowych NFZ. Z jednej strony ukazują podejmowany temat z perspektywy rzeczywistej praktyki klinicznej, ale z drugiej dają ograniczony wgląd w ocenę m.in. czynników metabolicznych, spożycia alkoholu. Z punktu widzenia Recenzenta interesujące są plany Doktoranta dotyczące rozwinięcia przedstawionego w dysertacji tematu w formie badań prospektywnych, wielośrodkowych pozwalających na jednolitą ocenę SLD i jej wpływu na długoterminowe rokowanie i optymalizację strategii terapeutycznej. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że analiza dotycząca chorych z PZWB jest pierwszym opracowaniem dotyczącym populacji polskich pacjentów, a w przypadku chorych z PZWC wcześniej opublikowano tylko jedną polską pracę dotyczącą stłuszczenia wątroby w dobie terapii bezinterferonowych. Wyniki prezentowanych prac mogą więc stanowić podstawę do ewentualnej aktualizacji zaleceń klinicznych i opracowania nowych strategii postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w tej grupie chorych. Dysertacja ma zatem charakter zarówno poznawczy, jak i aplikacyjny.

Na podkreślenie zasługuje pozostały imponujący dorobek naukowy Doktoranta - bardzo rzadko spotykany na tym etapie kariery naukowej. Obejmuje on 26 publikacji, w tym 19 w czasopismach z IF, o łącznej wartości IF 52.3 i punktacji MNiSW 1515. Świadczy on o doskonałym przygotowaniu lekarza Jakuba Janczury do pracy naukowej, prowadzenia badań naukowych, posiadanych umiejętnościach, ogromnej pracowitości i zaangażowaniu.

Podsumowując, stwierdzam, że rozprawa doktorska lekarza medycyny Jakuba Janczury stanowi wartościowe, oryginalne opracowanie naukowe. Problem badawczy podjęty przez Doktoranta jest istotny a sposób jego przedstawienia świadczy o bardzo dobrej znajomości omawianego tematu i umiejętności posługiwania się różnymi metodami badawczymi. W mojej ocenie rozprawa doktorska lekarza medycyny Jakuba Janczury pt. „Stłuszczeniowa choroba wątroby u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby” spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2024 r., poz.1571 ze zm.) w związku z czym zwracam się do Rady Naukowej Instytutu Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach z wnioskiem o dopuszczenie lek. med. Jakuba Janczury do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Dorota Kozielowicz, prof. UMK


Dorota Kozielowicz
2195976