

Prof. dr hab. med. Bożena Sobkowicz
Klinika Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A
15-276 Białystok

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
Lek med. Marty Pokorskiej p.t:

„Ocena kardiologiczna pacjentów poddawanych transplantacji wątroby”

Rozprawa liczy 91 stron i zawiera poprawny, typowy dla tego rodzaju opracowań układ rozdziałów: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję oraz wnioski. Praca zawiera także liczący 152 pozycje wykaz piśmiennictwa. Pod względem językowym, stylistycznym, redakcyjnym praca jest przygotowana bardzo starannie.

We wstępie, podzielonym na dziesięć podrozdziałów, Autorka omawia problematykę funkcji i dysfunkcji wątroby ze szczególnym uwzględnieniem marskości wątroby oraz niealkoholowego stłuszczenia wątroby. Ponadto, wyczerpująco przedstawia problematykę ryzyka chirurgicznego przeszczepu wątroby, kardiomiopatii wątrobowej, kardiologicznej oceny przedoperacyjnej, analizuje powikłania sercowo-naczyniowe u biorców wątroby, pooperacyjne czynniki powikłań sercowo-naczyniowych, w tym szczególny udział terapii immunosupresyjnej.

Wstęp jest napisany w sposób przejrzysty, wyraźnie sygnalizuje zainteresowania badawcze Autorki i stwarza podstawę do jasno sformułowanych celów pracy. Doktorantka opiera się na najnowszych danych z piśmiennictwa i wykazuje znakomitą znajomość poruszanych zagadnień. W piśmiennictwie polskim tematyka ryzyka sercowo-naczyniowego u biorców wątroby poruszana jest bardzo rzadko i jest mało znana w środowisku kardiologów. W piśmiennictwie światowym praktycznie nie spotyka się tak szerokiego ujęcia tematyki powikłań sercowo-naczyniowych biorców obejmującej zarówno okres przedoperacyjny jak i odległy po transplantacji wątroby. Dobór tematu jest zatem oryginalny oraz bardzo ważny z praktycznego punktu widzenia.

Doktorantka sformułowała pięć zagadnień badawczych: analizę częstości występowania choroby wieńcowej w grupie pacjentów kwalifikowanych do transplantacji wątroby, zbadanie korelacji pomiędzy wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych u biorców, a obecnością czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, zbadanie częstości

powstawania nowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, wpływ immunoterapii na ich powstawanie, ocena występowania zespołu metabolicznego w grupie po transplantacji.

Cele pracy sformułowane są jasno, obejmują analizę całego okresu okołotransplantacyjnego oraz obserwację 30 dniową i roczną. Zagadnienia przeznaczone do analizy mają charakter praktyczny.

Metodyka pracy jest przedstawiona szczegółowo. Materiał badany stanowiło 141 osób z przewlekłą niewydolnością wątroby kwalifikowanych do przeszczepienia narządu. Ostatecznie do analizy włączono 120 chorych, do przeszczepu doszło u 94 z nich. Zaproponowane przez Autorkę **metody i narzędzia badawcze są prawidłowe, nowoczesne, powszechnie stosowane dla oceny ryzyka sercowo-naczyniowego.**

Analiza statystyczna jest bardzo mocną stroną niniejszej pracy. Dobór metod statystycznych jest uzasadniony. Autorka właściwie wykorzystwała nowoczesne testy obliczeniowe, w tym analizę regresji logistycznej i hierarchicznej, co podnosi wartość uzyskanych wyników.

Wyniki, niezwykle interesujące, przedstawione są w formie omówienia oraz 11 tabel i 16 rycin. Charakterystyka badanej populacji jest przedstawiona wyczerpująco i przejrzysto. Mimo, że u ponad połowy chorych stwierdzono co najmniej dwa czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, dzięki dobrze przeprowadzonej kwalifikacji kardiologicznej i oczywiście zręczności chirurga, u żadnego z pacjentów nie wystąpiły wczesne (do 30 dni) powikłania sercowo-naczyniowe. Także stosunkowo niewielu, bo jedynie 5 chorych miało powikłania odległe. We **wszystkich** przypadkach był to zawał serca. Co ważne, z punktu widzenia diagnostycznego, mieli oni prawidłowy wynik przedoperacyjnej próby dobutaminowej, a u 4 z nich czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego wystąpiły po przeszczepie. Byli oni starsi od pozostałych badanych, a 4 z nich miało rozpoznaną cukrzycę przed operacją. Należy podkreślić, że wszyscy biorcy przeżyli rok po operacji.

Najważniejsze i mało znane są odległe obserwacje biorców. Autorka stwierdziła, że u większości z pacjentów (83%) obecne były nowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Odnotowano istotny przyrost masy ciała, wzrost stężenia cholesterolu całkowitego i trójglicerydów, liczne (aż 32%), nowe przypadki cukrzycy, nowe przypadki nadciśnienia tętniczego, a także pogorszenie funkcji nerek. W okresie po transplantacji podwoiła się liczba chorych z zespołem metabolicznym. Przeprowadzone analizy dotyczące wpływu poszczególnych leków immunosupresyjnych na badane parametry nie wykazały istotnych

różnic. Zaskakuje, że nie wykazano wpływu GSK na występowanie cukrzycy, a jedynie, w pewnym sensie brak niekorzystnego wpływu GSK na funkcję nerek.

W dyskusji Autorka omawia wyniki swoich badań na tle dobrze dobranego, rozległego piśmiennictwa. Większość publikacji to prace opublikowane po 2010 roku. Uwagi i przemyślenia doktorantki są dojrzałe, **za bardzo wartościowe uważam sugestie praktyczne, dotyczące zasad pooperacyjnego monitorowania kardiologicznego biorców wątroby**. Dyskusja podzielona jest na logicznie zaplanowane podrozdziały.

Na podstawie uzyskanych wyników badań Autorka formułuje 5 wniosków, które są odzwierciedleniem celów badawczych.

Uwagi recenzenta:

1. W metodyce pracy Autorka nie podaje metody oceny frakcji wyrzutowej oraz kryteriów oceny dysfunkcji rozkurczowej.
2. Brakuje także szerszego opisu w jaki sposób badano wpływ leków powikłania sercowo-naczyniowe w okresie pooperacyjnym. Prawie wszyscy biorcy otrzymywali Takrolimus, czyli nie mógł on podlegać ocenie. Badano zatem pozostałe trzy leki, do których stosowania były określone wskazania medyczne, a więc inny profil chorych, co samo w sobie mogło wpłynąć na wynik. Bayesowska analiza hierarchiczna jest nowoczesną metodą statystyczną, której zasady powinny być przybliżone czytelnikowi pracy.
3. Gdyby czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego przed i po transplantacji zestawień w jednej tabeli czytelnikowi byłoby dużo łatwiej śledzić ich zmianę.
4. Nie zgadzam się z oceną wad zastawkowych serca. Jedynie 6 osób miało umiarkowaną niedomykalność jednego z ujść żylnych, a jedna istotne zwężenie zastawki aortalnej (7,5% badanych). Pozostałe dysfunkcje zastawkowe miały charakter łagodny, rejestrowany u większości badanych w echo pacjentów, bez wpływu na rokowanie.
5. We wnioskach warto podkreślić, że wszystkie powikłania w odległym okresie pooperacyjnym miały charakter wieńcowy, a nie było wcale pacjentów z niewydolnością serca *de novo*.
6. Doktorantka w ograniczeniach pracy wspomina o retrospektywnym charakterze pracy, małej liczebności grupy, choć jest to względne: przeszczepy wątroby to jednak rzadkość, a więc zgromadzona populacja jest unikalna i w mojej opinii niemała.

7. Niewielka liczba powikłań sercowo-naczyniowych, mimo bardzo znacznego wzrostu liczby czynników ryzyka sercowo naczyniowego może być wyjaśniona krótkim czasem obserwacji odległej (rok). Warto kontynuować coroczną ocenę kardiologiczną.
8. Wartość pracy znacznie podniosłoby dołączenie grupy kontrolnej wywodzącej się np. z populacji ogólnej.

Podsumowując:

Autorka wykazała się umiejętnością zaplanowania badania, przedstawienia założeń pracy, zgromadzenia materiału badawczego, a następnie szczegółowej analizy uzyskanych wyników oraz sformułowania wniosków. Praca jest niezwykle wartościowa i przede wszystkim oryginalna, jednocześnie zawiera informacje dotyczące praktycznego zastosowania jej wyników. Jej zakres, szczegółowość analizy, dobór piśmiennictwa jest właściwy. Drobne zastrzeżenia w żadnym stopniu nie umniejszają jej wartości.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (DZ. U 2017, poz. 1789).

Niniejszym wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie lek. med. Marty Pokorskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Białystok, 22.10.2021

Prof. dr hab. med. Bożena Sobkowicz
Klinika Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

