

Warszawa, dn. 20.01.2022

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Marty Pokorskiej, zatytułowanej:
**„Ocena kardiologiczna pacjentów poddawanych transplantacji
wątroby”.**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Marta Wawrzynowicz-Syczewska

Transplantacja wątroby (LTx) jest aktualnie standardowym postępowaniem w przypadku ostrej oraz przewlekłej, schyłkowej niewydolności wątroby. Postęp jaki się dokonał w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat, zarówno w technikach chirurgicznych jak i w opiece internistycznej, zdecydowanie wydłużył oczekiwany czas przeżycia po transplantacji wątroby. Wraz ze wzrostem wieku pacjentów oraz z wydłużeniem ekspozycji na leczenie immunosupresyjne wzrasta ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Są one wiodącą przyczyną zachorowalności i śmiertelności biorców nie związaną z przeszczepionym narządem. Dodatkowo zespół metaboliczny stał się w ostatnich latach bardzo istotnym zagrożeniem związanym z niehigienicznym trybem życia, niewłaściwą dietą oraz leczeniem immunosupresyjnym.

Składa się na to szereg czynników, jednak najważniejszy podobnie jak w populacji zdrowych osób, jest styl życia, nieprawidłowa dieta, niska aktywność ruchowa, palenie papierosów, nadużywanie alkoholu czy też przewlekły stres związany z pracą. Dodatkowo pacjenci przewlekłe otrzymujący leki immunosupresyjne, mają podwyższone ryzyko rozwoju cukrzycy, nadciśnienia tętniczego (NT), zaburzeń lipidowych i otyłości. Wszystkie te czynniki sprawiają, że istotne zdarzenia kardiologiczne występują częściej u pacjentów po LTX, szczególnie u tych, u których

czynniki ryzyka występowały już przed LTx, a okres pierwszego roku po transplantacji jest tutaj szczególnie niebezpieczny.

Podjęty zatem przez lek. med. Martę Pokorską temat pracy jest niezwykle aktualny i wychodzi naprzeciw narastającemu problemowi powikłań sercowo-naczyniowych u biorców wątroby. Uważam jednak, że bardziej adekwatnie brzmiałby tytuł pracy: „Ocena czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów poddawanych transplantacji wątroby”.

Monografia wraz z piśmiennictwem liczy 91 stron druku i posiada typowy dla dysertacji doktorskich układ. Zwarty merytorycznie wstęp poprzedzony jest spisem treści oraz wykazem użytych w tekście skrótów.

We wstępie Autorka przedstawia podstawowe wskazania do LTx, metody diagnostyki kardiologicznej u biorców oraz czynniki ryzyka CVD, zwracając szczególną uwagę na najważniejsze aspekty kardiologiczne związane z marskością wątroby, krążeniem hiperkinetycznym oraz kardiomiopatią wątrobową. Osobno przedstawiony jest narastający problem niealkoholowej choroby tłuszczowej wątroby (NAFLD), jako coraz częstszej przyczynie transplantacji wątroby. Obszerna część wstępu poświęcona jest kardiologicznej diagnostyce przedoperacyjnej ze szczególnym naciskiem na nieinwazyjną diagnostykę choroby wieńcowej. Syntetycznie przedstawione są powikłania najważniejszych leków immunosupresyjnych stosowanych po LTx. Następnie Doktorantka kolejno omawia pooperacyjne czynniki ryzyka CVD, cukrzycę potransplantacyjną, upośledzenie funkcji nerek, dyslipidemię oraz otyłość. Bardzo ważne miejsce w wstępie zajmuje zespół metaboliczny (MetS), który jest globalnie narastającym problemem po transplantacji wątroby. Doktorantka przedstawia epidemiologię, patogenezę oraz zasady postępowania w MetS.

Ogólnie wstęp jest wyczerpujący i stanowi dobrą merytoryczną podstawę do dalszych części dysertacji.

Na podstawie problematyki przedstawionej we wstępie, Doktorantka formułuje 4 cele podstawowe przeprowadzonego badania:

1. Analiza częstości występowania choroby wieńcowej w grupie badanej
2. Weryfikacja istnienia korelacji pomiędzy wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych u biorców z obecnością czynników ryzyka CVD
3. Zbadanie częstości powstawania nowych czynników ryzyka CVD po LTx

4. Analiza wpływu zastosowanej immunosupresji na występowanie nowych czynników ryzyka CVD po LTx
5. Ocena częstości występowania zespołu metabolicznego w grupie badanej

Metodyka pracy jest przedstawiona jasno i przejrzystie. Praca ma charakter retrospektywy, a badaniem objęto grupę 120 pacjentów kwalifikowanych do transplantacji, z których ostatecznie zabieg przeprowadzono u 94 chorych. Do badania nie byli włączani chorzy <40 r.ż. oraz przeszczepieni z powodu ostrej niewydolności wątroby. Uważam, iż powoduje to pewną niedokładność selekcji, co nie zmniejsza jednak ogólnej wartości pracy. W badanej grupie Doktorantka przeprowadziła analizę rocznej obserwacji potransplantacyjnej pod kątem wystąpienia nowych czynników ryzyka oraz pojawienia się wczesnych i późnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Ocena kardiologiczna była oparta na wynikach badań EKG, USG serca oraz metodzie stress-ECHO po podaniu dobutaminy. Liczebność grupy badanej pozwoliła na zastosowanie wiarygodnych metod statystycznych dobranych adekwatnie do zadanych pytań badawczych. Szczególnie należy zwrócić uwagę na użycie zaawansowanych metod analizy regresji.

Głównym wskazaniem do LTx wśród badanych było zakażenie HCV oraz choroba alkoholowa wątroby. Podsumowanie podstawowych danych klinicznych pacjentów jest zawarte w tabeli 11, jednak dane na temat czynników ryzyka powikłań CV należą do wyników badania i nie powinny być dodatkowo przedstawiane w części opisującej metodykę prowadzonych badań.

Wyniki badań zostały starannie opracowane i wzbogacone szeregiem tabel i rycin. W pierwszej części Doktorantka prezentuje nieprawidłowości w badaniach USG serca oraz DSE. Interesujące jest wysokie występowanie wad zastawkowych serca (52.5%) w momencie kwalifikacji do LTx, które w większości miały charakter łagodny i nie stanowiły przeciwwskazania do LTx. Nie jest do końca jasne czy były badania kontrolne USG serca po roku po transplantacji i czy obserwowane zmiany wycofały się u niektórych pacjentów. Interesująca byłaby też korelacja zmian w ECHO serca z MELD, czasem oczekiwania na transplantację czy też zaawansowaniem nadciśnienia wrotnego.

W 4 przypadkach (2.84%) problemy kardiologiczne były bezpośrednią przyczyną dyskwalifikacji z LTx. Kluczową rolę w ocenie zajmowało badanie DSE (stress-echo z

podaniem dobutaminy) jako metoda alternatywna do klasycznej próby wysiłkowej. DSE pozwala na określenie obszaru niedokrwienia mięśnia lewej komory oraz lokalizacji zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.

Mimo wysokiej częstości wad serca nie były one istotne klinicznie i nie doprowadziły do powikłań kardiologicznych ani w trakcie, ani w ciągu 30 dni po transplantacji. W dalszej obserwacji spośród 94 chorych poddanych LTx u 5 (5.32%) doszło do zawału mięśnia sercowego z czego u 3 w pierwszych 6 m-cach od transplantacji. Wszyscy mieli przynajmniej 2 czynniki ryzyka CVD, z których najczęściej była to cukrzyca (80%), która istotnie zwiększała ryzyko powikłań. Co więcej, u 4 pacjentów pojawiły się nowe czynniki ryzyka po transplantacji, co pokazuje jak ważna jest wielodyscyplinarna opieka ukierunkowana na zdrowy styl życia w tym odpowiednią dietę oraz kontrolowany wysiłek ruchowy.

Ogólnie pojawienie się nowych czynników ryzyka dotyczyło aż 78 (82.9%) pacjentów, z czego najczęściej dochodziło do rozwoju nadwagi lub otyłości, zaburzeń lipidowych oraz cukrzycy. Są to bardzo niepokojące wyniki, zebrane jedynie w ciągu pierwszych 12 m-cy po LTx, które nakazują wdrożenie działań profilaktycznych jeszcze przed transplantacją.

Cukrzyca po transplantacji okazała się największym wyzwaniem w opisywanej grupie pacjentów i właśnie u chorych z cukrzycą dochodziło najczęściej do poważnych powikłań sercowo-naczyniowych. Z przedstawionych danych wynika, iż cukrzyca *de novo* pojawiła się u 31.9% badanych. Stwierdzenie, iż jej rozwój nie miał związku z rodzajem prowadzonej immunosupresji może być jednak mylące, gdyż sugeruje że w ogóle nie ma związku w leczeniu immunosupresyjnym. Przedstawione przez Doktorantkę wyniki pokrywają się z danymi z innych ośrodków transplantacyjnych, w których cukrzyca rozwija się u ok. 30% pacjentów po LTx. Przyczyna rozwoju jest wieloczynnikowa jednak istotne jest tutaj stosowanie inhibitorów kalcyneuryny.

Zaburzenie funkcji nerek również jest konsekwencją stosowania leczenia immunosupresyjnego, najczęściej inhibitorów kalcyneuryny. Interesująca jest zatem obserwacja, iż stosowanie mTOR inhibitorów oraz mykofenolanu mofetylu miało wpływ na pogorszenie funkcji nerek. Wyniki te należy jednak potraktować ostrożnie, zważywszy na „nerkooszczędny” profil powyższych leków. Z uwagi na fakt, że prawie wszyscy pacjenci w badanej grupie otrzymywali takrolimus, interesujące byłoby odniesienie parametrów funkcji nerek do poziomów leku we krwi. Ponadto, lepszą metodą porównawczą byłaby ocena GFR niż bezwzględne wartości kreatyniny.

Nadciśnienie tętnicze wyjściowo było rozpoznawane u 41, a po transplantacji u kolejnych 11 pacjentów. Najczęściej jest to konsekwencji stosowania CNI. Nie stwierdzono istotnej korelacji z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Zespół metaboliczny rozpoznano u 22.5% pacjentów przed LTx. Z uwagi na fakt, iż u kandydatów do transplantacji zarówno przed LTx jak i po, pomiar obwodu brzucha niesie za sobą możliwość błędu pomiaru (wodobrzusze, splenomegalia) Doktorantka słusznie zastąpiła ten parametr wartością BMI. Podobna zamiana była już wcześniej zaakceptowana w badaniach u pacjentów po LTx. W trakcie obserwacji zaobserwowano ponad dwukrotny wzrost występowania MetS po LTx (22.5% vs 52.1%). Interesujące byłoby przedstawienie, które parametry MetS pogorszyły się po transplantacji i przeważały w obciążonej wyjściowo grupie o spełnieniu kryteriów MetS. Ponieważ na podstawie analizy regresji nie stwierdzono zależności między występowaniem nowych czynników ryzyka, a stosowanymi lekami IS, pojawienie się otyłości, zaburzeń lipidowych oraz cukrzycy należało by wiązać z nieprawidłowym stylem życia w tym w szczególności z dietą. Powyższe wyniki należy jednak interpretować ostrożnie, szczególnie w odniesieniu do cukrzycy oraz upośledzenia czynności nerek, które u biorców narządowych najczęściej wynikają z toksycznego działania takrolimusa.

Dyskusja jest napisana jasno i przejrzysto i stanowi systematyczne omówienie uzyskanych wyników w świetle aktualnego piśmiennictwa. Szczególnie dokładnie przedstawione jest postępowanie kardiologiczne przed transplantacją, metodologia przedoperacyjnych badań przesiewowych oraz strategia profilaktyki CVD. Doktoranta podkreśla rolę nieinwazyjnych badań przesiewowych oceniających uszkodzenie narządowe, tj. pomiar grubości IMT tętnic szyjnych oraz szybkość fali tętna (PWV), wskazując jednocześnie na ograniczenie koronarografii jako badania inwazyjnego obarczonego istotnym ryzykiem powikłań u kandydatów do LTx. Jest to bardzo istotna część dyskusji, dająca podstawy do opracowania algorytmu postępowania kardiologicznego przed i po transplantacji wątroby, ze szczególnym naciskiem na metody nieinwazyjne oceniające uszkodzenie narządowe w układzie sercowo-naczyniowym.

Ważne jest również podkreślenie przez Doktorantkę, że prawidłowa kontrola glikemii mierzona poziomem HbA1c (<7%), ma istotne znaczenie w ograniczaniu powikłań

odległych. Istotne jest zatem wielodyscyplinarne prowadzenie chorych ukierunkowane na utrzymanie kontroli metabolicznej już przed transplantacją.

Mocną stroną rozprawy jest również przedstawienie ograniczeń przeprowadzonych badań co świadczy o dojrzałości naukowej oraz rzetelności w analizie prezentowanych wyników i formułowaniu wniosków. Głównymi ograniczeniami pracy była stosunkowo mała liczba pacjentów, retrospektywny charakter badania i wynikające z niego braki w dokumentacji badań diagnostycznych np. EKG.

Doktorantka formułuje 5 wniosków wynikających z przeprowadzonych analiz i odpowiadających założeniom pracy. Wg mnie najważniejszy mówi o zdecydowanie podwyższonym ryzyku powikłań sercowo-naczyniowych oraz konieczności wielodyscyplinarnego nadzoru w pierwszym roku po LTx. Efektem powinno być zatem wdrożenie nowoczesnych metod oceny sercowo-naczyniowej do rutynowego postępowania przed transplantacją, poprawienie przestrzegania zaleceń dietetycznych oraz szczególną dokładność, jeśli chodzi o kontrolę metaboliczną cukrzycy zarówno przed jak i po transplantacji.

Zważywszy na fakt, iż w badanej grupie pacjentów nie odnotowano istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w okresie okołoperacyjnym jak również po transplantacji, wskazuje jednoznacznie na duże doświadczenie ośrodka oraz wysoką jakość w ocenie kardiologicznej kandydatów na LTx. Zabrakło zatem moim zdaniem w pracy propozycji jasnego schematu postępowania kardiologicznego pacjentów kwalifikowanych do LTx, z uwzględnieniem ewentualnych wskazań do rozszerzenia diagnostyki szczególnie o badania inwazyjne.

Na zakończenie dysertacji umieszczone są streszczenie w języku polskim i angielskim, a następnie piśmiennictwo liczące 152 pozycje, aktualne i prawidłowo cytowane. Całość opracowania zamykają spis tabel oraz spis rycin.

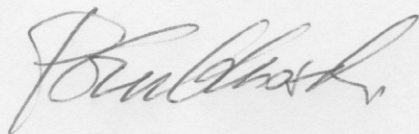
Podsumowując, temat przedstawionej pracy doktorskiej jest bardzo aktualny i ważny szczególnie z punktu widzenia praktyki lekarskiej. Prezentowane wyniki jednoznacznie wskazują na konieczność wdrożenia działań profilaktycznych mających na celu zapobieganie powikłaniom sercowo-naczyniowym przede wszystkim w odległej obserwacji po transplantacji wątroby.

Stwierdzam, iż rozprawa doktorska lek. med. Marty Pokorskiej została prawidłowo zaplanowana i właściwie przedstawiona pod względem metodycznym, a jakość

prezentowanych wyników świadczy o dużym doświadczeniu badawczym Doktorantki. Prezentowane wnioski są spójne z hipotezą badawczą i odpowiadają celom dysertacji, a wyniki przedstawione są bardzo starannie i zwięźle.

Lek. med. Marta Pokorska wykazuje dobre przygotowanie do dalszej pracy naukowej, a przedstawiona rozprawa pt.: *„Ocena kardiologiczna pacjentów poddawanych transplantacji wątroby”* pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Marty Wawrzynowicz-Syczewskiej spełnia wszystkie kryteria przewidziane odpowiednią ustawą (z dnia 20 lipca 2018r., Dz. U. z 2018 r. poz.1668 ze zm.) określone w art. 187 wymagane na stopień doktora nauk medycznych.

W związku z powyższym przedkładam Radzie Naukowej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie wnioski o dopuszczenie lek. med. Marty Pokorskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr hab. n. med. Piotr Czubkowski, prof. inst.

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii

Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”