

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Mach
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kraków, dnia 22.01.2022 r.

O C E N A

Rozprawy doktorskiej lek. Agaty Andrzejewskiej pt.

**"Ocena efektów leczenia zespołu wątrobowo-nerkowego u pacjentów z marskością
wątroby leczonych w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego po roku 2015"**

wykonana na podstawie uchwały Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego
Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie i pisma Pani Przewodniczącej Rady Naukowej z dnia
27.12.2021 r.

Przesłana do recenzji Rozprawa lek. Agaty Andrzejewskiej na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne jest oryginalną pracą badawczą o charakterze monograficznym. Promotorem jest pani dr hab. n. med. Ewa Wunsch z Samodzielnej Pracowni Medycyny Translacyjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego.

Marskość wątroby (MW) jest ostatnim stadium uszkodzenia wątroby, które może być spowodowane wieloma czynnikami przewlekłe oddziaływującymi na ten narząd, jak: zakażenie HBV lub HCV, alkohol, choroby wrodzone i nabyte o etiologii metabolicznej lub autoimmunologicznej. Konsekwencjami MW jest upośledzenie czynności komórek wątrobowych, zwiększenie oporu naczyniowego wewnątrzwątrobowego z nadciśnieniem wrotnym oraz rozwój raka wątrobowokomórkowego. Zespół wątrobowo-nerkowy (HRS) jest formą funkcjonalnej niewydolności nerek, wtórną do obniżonego przepływu nerkowego i rozwija się na podłożu MW i nadciśnienia wrotnego. W rozpoznaniu HRS uwzględnia się kryteria KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) dotyczące rozpoznania ostrego uszkodzenia nerek (AKI), ale też u pacjentów spełniających kryteria przewlekłego uszkodzenia nerek (CKD). *International Ascites Club* (IAC) dzieli HRS na dwa typy: HRS-AKI, który jest szybko postępującą niewydolnością nerek towarzyszącą niewydolności wątroby (dawna nazwa HRS

typ 1) i HRS-CKD - czyli wolniej postępująca niewydolność nerek (HRS typ 2). Oba typy HRS charakteryzują się bardzo złym rokowaniem, a w praktyce klinicznej jego rozpoznanie często jest ustalane z opóźnieniem, w konsekwencji śmiertelność chorych jest bardzo wysoka i wynosi ok. 2 tygodnie w HRS-AKI i ok. 6 miesięcy w HRS-CKD. Ocena ciężkości AKI powinna być oparta na zaadaptowanych kryteriach KDIGO i na podstawie wartości kreatyniny w surowic i powinna obejmować również rozpoznanie, przyczynę i zaawansowanie CKD. Wraz z modyfikacją kryteriów rozpoznania HRS wprowadzono wytyczne leczenia, które w przypadku rozpoznania AKI u chorego z MW polega na odstawieniu diuretyków, NLPZ, leków rozszerzających naczynia i innych nefrotoksycznych. Terapia pierwszego rzutu HRS-AKI obejmuje leki obkurczające naczynia (np. terlipresyna) i wlewy albumin celem wypełnienia łożyska naczyniowego. Leczenie to wymaga regularnego monitorowania parametrów życiowych chorego optymalnie na oddziale intensywnej opieki medycznej.

Oceniana Rozprawa Doktorska lek. Agaty Andrzejewskiej jest oryginalną pracą monograficzną, liczy 105 stron i ma typowy układ. Na jej początku zamieszczony został spis treści, wykaz skrótów użytych w tekście, spisy 30 rycin i 11 tabel oraz streszczenie w języku angielskim (str. 11-14), brakuje streszczenia w języku polskim, który zwykle dołączany jest w tego typu opracowaniach.

Wstęp jest najobszerniejszym rozdziałem Pracy Doktorskiej, napisany został na 36 stronach (str. 15-51). Wstęp Doktorantka podzieliła go na 6 podrozdziałów, w których przedstawiła: anatomię i fizjologię wątroby, laboratoryjną ocenę funkcji wątroby, podstawowe parametry laboratoryjne, skale oceniające stopień niewydolności wątroby, marskość wątroby z jej definicją i patogenezą, epidemiologię i czynniki etiologiczne, powikłania marskości wątroby - nadciśnienie wrotne, wodobrzusze, nawracające infekcje, encefalopatia wątrobowa. Najobszerniejszy podrozdział na temat zespołu wątrobowo-nerkowego jest doskonale opracowany z podaniem definicji, zasad rozpoznania, epidemiologii, szczegółowej patofizjologii uwzględniającej teorię obwodowej dylatacji naczyń tętniczych, hipotezę uogólnionej reakcji zapalnej, rolę dysbiozy i translokacji bakteryjnej. Następnie opisany został zespół wątrobowo-nerkowy jako patologia czynnościowa i . współczesne zasady jego leczenia, uwzględniając leczenie farmakologiczne albuminą ludzką i lekami wazopresyjnymi, jak terlipresyna, norepinefryna, midodryna i oktreotyd oraz leczenie niefarmakologiczne (TIPS, terapia nerkozastępcza, pozaustrojowe wspomaganie funkcji

wątroby, transplantacja wątroby). Na końcu wstępu Doktorantka przedstawiła uzasadnienie podjęcia tematu rozprawy doktorskiej. Podkreśliła, że dotychczasowe piśmiennictwo i doświadczenie polskich ośrodków w prowadzeniu i leczeniu chorych z HRS w przebiegu MW jest stosunkowo niewielkie.

We wstępie lek. Agata Andrzejewska przedstawiła współczesne poglądy na temat MW i jej powikłań. Ta część Pracy Doktorskiej została napisana przejrzyście, jest obszerna i mogłaby znaleźć się w kilku pracach poglądowych. Szczególnie HRS i jego patogenеза opisane zostały bardzo jasno z uwzględnieniem poprawnie dobranej najnowszej literatury. Tak więc, w tej części Pracy Doktorskiej Doktorantka wykazała się doskonałą znajomością tematu MW i jej powikłań, zwłaszcza zespołu wątrobowo-nerkowego.

W kolejnym rozdziale pt Uzasadnienie podjęcia tematu rozprawy (str. 51-52), Doktorantka zwróciła uwagę na HRS, jako powikłanie MW, wysoką śmiertelność chorych oraz brak wytycznych dotyczących postępowania i wysokie koszty terapii. Stąd poszukiwane są schematy leczenia HRS, a optymalnym wydaje się protokół leczenia i monitorowania HRS stosowany w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM.

Lek. Agata Andrzejewska przedstawiła 4 cele pracy (str. 53): 1) analizę schematu postępowania w HRS-AKI według protokołu Kliniki Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM, 2) ocenę efektów leczenia HRS-AKI u pacjentów leczonych wg ww. protokołu, 3) analizę czynników laboratoryjnych i klinicznych, które mogą mieć wpływ na skuteczność leczenia i 4) ocenę możliwości zastosowania ww. protokołu postępowania w ośrodkach leczących pacjentów z HRS-AKI w przebiegu marskości wątroby.

W rozdziale Materiał i Metody (str. 53-56) lek. Agata Andrzejewska podała charakterystykę pacjentów, protokół leczenia HRS w Klinice, zastosowane metody statystyczne oraz akceptację Komisji Bioetycznej PUM w Szczecinie. Badania swoje oparła na analizie retrospektywnej danych pochodzących z historii chorób 1200 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM w latach 2015-2019. Wyselekcjonowała pacjentów z rozpoznaniem MW, a spośród nich chorych, którzy spełniali kryteria rozpoznania HRS-AKI i prowadzenia zgodnie z klinicznym protokołem. W analizie uwzględniła: etiologię MW, wiek pacjenta, płeć, punktację w skalach MELD i Child-Pugh. Analizowała liczbę pacjentów poddanych transplantacji wątroby i liczbę zgonów.

Uwzględniła badania laboratoryjne wykonane przy przyjęciu do szpitala, w dniu rozpoznania HRS i w ciągu 14 kolejnych dni leczenia. Uwzględniła też choroby współistniejące, cukrzycę i nadciśnienie tętnicze.

Wyniki (str. 57-77) lek. Agata Andrzejewska przedstawiła w formie opisowej oraz w 6 Tabelach i na 27 rycinach (wykresach). Do badania włączyła 54 chorych, których średni wiek wynosił 54,9 lata, 2-krotnie więcej było mężczyzn niż kobiet. Najczęstszą etiologią MW była alkoholowa choroba wątroby (ponad 50%), przewlekłe zapalenie wątroby wywołane HCV (25%), średnia wartość punktacji MELD wynosiła 27,5, a w skali Child-Pugh 11,8. Pacjenci mieli rozpoznaną MW na podstawie badania histologicznego bioptatu wątroby lub badań laboratoryjnych i obrazowych. Wybrani pacjenci spełniali kryteria rozpoznania HRS-AKI i byli leczeni zgodnie z protokołem klinicznym. Jediną ostateczną metodą leczenia HRS-AKI było przeszczepienie wątroby, a leczenie według ww. protokołu było leczeniem pomostowym u chorych oczekujących na transplantację. Chorzy, którzy nie mogli być zakwalifikowani do przeszczepu, zwykle umierali w krótkim czasie.

Kolejnym rozdziałem jest Dyskusja (str. 87-94), którą Doktorantka podzieliła na wprowadzenie, analizę schematu postępowania w HRS-AKI wg protokołu klinicznego, uwzględniając pomiary OCŻ, leczenie wazokonstrykcyjne, albuminą, syntetycznymi koloidami, lekami moczopędnymi, ocenę efektów leczenia HRS, ocenę śmiertelności, czynniki ryzyka braku odpowiedzi na leczenie i niekorzystnego rokowania. Na końcu dyskusji, Doktorantka zamieściła krótkie Podsumowanie.

Przeprowadzone badania umożliwiły lek. Agacie Andrzejewskiej wyciągnięcie następujących Wniosków (str. 95-96): (1) protokół HRS-AKI stosowany w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM jest zgodny z zaleceniami piśmiennictwa światowego, pozwala na zobiektywizowanie monitorowania leczenia i na optymalizację kosztów terapii, (2) efekty leczenia wg ww. protokołu są porównywalne do innych badań z tego zakresu, (3) leczenie zachowawcze HRS-AKI powinno być traktowane jako terapia pomostowa do czasu transplantacji wątroby, która jest jedyną terapią poprawiającą przeżycia chorych, (4) niewydolność wątroby oceniana skalą MELD lub Child-Pugh niekorzystnie wpływała na przebieg HRS-AKI i była czynnikiem gorszego rokowania. Chorzy z wyższą punktacją w tych skalach powinni być kwalifikowani do przeszczepu w pierwszej kolejności, (5) nie

zidentyfikowano czynniki ryzyka gorszej odpowiedzi na leczenie i złego rokowania w HRS-AKI, (6) protokół postępowania w HRS-AKI stosowany w Klinice okazał się być praktyczny i łatwy do wdrożenia na oddziałach zachowawczych i (7) ze względu na złe rokowanie w HRS-AKI, pacjenci – potencjalni kandydaci do przeszczepu wątroby - powinni być kierowani do ośrodków transplantacyjnych.

Na końcu pracy lek. Agata Andrzejewska zamieściła Ograniczenia pracy (str. 97), w których zwróciła uwagę na retrospektywny charakter badań i na fakt, że grupa badana nie mogła być reprezentatywna w skali Polski, gdyż leczenie prowadzono w ośrodku referencyjnym, a odniesienie wyników do danych piśmiennictwa światowego było trudne ze względu na nieliczne badania na niewielkich grupach chorych. Wreszcie Doktorantka uważa słusznie, że potrzebne są dalsze badania kliniczne na większej grupie chorych z HRS-AKI celem opracowania optymalnego schematu postępowania.

Pracę doktorską kończy Bibliografia (str. 98-105) (częściej zwana „Piśmiennictwem”), w której Doktorantka zamieściła 110 pozycji (*de facto* 108 - *vide* poniżej) z lat 1952-2020. Najwięcej uwag mam do tej niezbyt starannie przygotowanej części pracy. Przed opublikowaniem wyników Doktorantka powinna przerehabilitować piśmiennictwo pod względem ujednoczenia cytowanych autorów, użycia skrótów pism, ujednoczenia pozycji numerycznych. W wielu pozycjach nie podano stron (poz. 3, 52,64-68, 72-75, 78, 79, 81-83, 85-90, 92-104, 106-110), brak autorów (poz. 31, 59, 64), brak numeru wolumenu (poz. 35, 85), dwukrotnie widnieją te same publikacje (49 i 72, 56 i 90), niejednolicie podani autorzy (np. 102).

Oceniana Rozprawa Doktorska jest opracowaniem o charakterze monograficznym oryginalnego badania klinicznego, dotyczy ważnego zagadnienia naukowego i praktycznego, jakim jest postępowanie z chorym z zespołem wątrobowo-nerkowym, tym niezwykle ciężkim i obciążonym wysoką śmiertelnością powikłaniem marskości wątroby. W tej poprawnie zaplanowanej i starannie przeprowadzonej pracy naukowej, lek. Agata Andrzejewska już na wstępie przedstawiła problem naukowy dotyczący tego zespołu i badań nad jego patogenezą i możliwościami terapii. Przedstawiła jasno założenia i cel swoich badań, które zrealizowała, zastosowała właściwie dobrane techniki analizy retrospektywnej danych pochodzących z historii chorób pacjentów, zastosowała odpowiednio dobrane testy statystyczne, a wyniki

poprawnie udokumentowała w formie tabel i rycin, starannie je przeanalizowała i poprawnie przedyskutowała uwzględniając aktualne piśmiennictwo. Badania Doktorantki mają charakter nowatorski i posiadają ważne znaczenie aplikacyjne w hepatologii, wnoszą nowe i ważne fakty do problematyki jednego z najcięższych powikłań marskości wątroby, jakim jest zespół wątrobowo-nerkowy. Rozprawa Doktorska lek. Agaty Andrzejewskiej dowodzi jej dojrzałości naukowej, zdolności i umiejętności prowadzenia pracy badawczej.

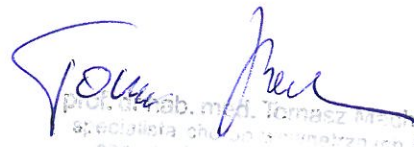
Po szczegółowym zapoznaniu się z przedstawioną do oceny Rozprawą Dokorską lek. Agaty Andrzejewskiej stwierdzam, że nie wnoszę istotnych uwag krytycznych, natomiast uważam, że Praca Doktorska powinna zostać opublikowana celem udostępnienia wyników szerszej grupie zainteresowanych. Znaczenie dla nauki nieopublikowanej pracy monograficznej jest bowiem mniejsze w porównaniu do prac doktorskich złożonych z kompilacji już opublikowanych prac badawczych.

Na zakończenie przedstawiam kilka uwag, które mogą być przydatne przy redagowaniu pracy do publikacji:

- 1) Abstract – poświęcono zbyt dużo uwagi wiadomościom poglądowych, a krótko metodyce badawczej i wynikom; jak wspomniałem wcześniej brak streszczenia w języku polskim,
- 2) Podpis pod tabelą 9, 10, 79 – jest „ilości” pacjentów, powinno być „liczby”,
- 3) str. 22 – jest „wyeradykowanie” wirusa, raczej powinno być „eradykacja”,
- 4) str. 23, 26 – jest „screening” prop. polską nazwę, np. badanie przesiewowe u chorego bez objawów,
- 5) str. 57 i 59, w tabeli suma danych nie jest odpowiednia, czy chodzi o występowanie kilku przyczyn MW u jednego chorego?,
- 6) str. 65 (i w kilku innych miejscach) jest „poziom”, powinno być „stężenie” np. sodu.
- 7) Wnioski zostały niezbyt fortunnie przedstawione (str. 95): pkt 1 – w pracy nie analizowano kosztów terapii – wniosek nieuprawniony, pkt 2 – badania nie dotyczyły porównania efektów leczenia wg protokołu klinicznego do innych badań, pkt 6 – to nie wniosek z pracy, to raczej propozycja, gdyż nie porównywano badań klinicznych z danymi pochodzącymi z innych oddziałów zachowawczych.

Niemniej jednak podkreślam, że ww. uwagi nie umniejszają wartości naukowej recenzowanej Pracy Doktorskiej.

W podsumowaniu stwierdzam, że **Rozprawa Doktorska lek. Agaty Andrzejewskiej** spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.). W związku z powyższym przedkładam Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie wniosek o dopuszczenie lek. Agaty Andrzejewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



prof. dr hab. med. Tomasz Mielnik
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista gastroenterologii
Kraków, ul. Długa 31/5
8365103 500033722

