



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

dr hab. n. med. Michał Kukla

Kraków 05.03.2022

Klinika Chorób Wewnętrznych i Gerontologii

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Zakład Endoskopii

Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Recenzja

rozprawy doktorskiej lekarz 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”.***

Marskość wątroby oraz inne przewlekłe choroby wątroby są przyczyną znacznej chorobowości oraz śmiertelności oraz są istotnym obciążeniem dla systemu opieki medycznej. Częstość występowania marskości wątroby najprawdopodobniej jest znacznie niedoszacowana z uwagi na długi okres utajenia choroby. Etiologia różni się w dużej mierze w zależności od położenia geograficznego i stopnia rozwoju danego regionu. W krajach rozwiniętych dominującymi czynnikami są infekcje wirusami hepatotropowymi, alkoholowa choroba wątroby i ostatnio coraz częściej występująca niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD*). W krajach rozwijających się dominującą przyczyną marskości jest infekcja wirusami hepatotropowymi.

Przejęcie marskości skompensowanej w zdekompensowaną znacznie pogarsza rokowanie pacjenta i wiąże się z wystąpieniem wielu powikłań.

Jednym z nich jest zespół wątrobowo-nerkowy (*hepatorenal syndrome, HRS*). Określenia tego używano w każdej sytuacji, gdy niewydolności wątroby towarzyszyła niewydolność bądź uszkodzenie nerek. Podkreślano funkcjonalną naturę tego zespołu, zwracając uwagę, że nerki pobrane od zmarłego dawcy, u którego rozpoznano HRS, mogły zostać bezpiecznie przeszczepione choremu z niewydolnością nerek o innej etiologii, gdyż narząd podejmował prawidłową funkcję po transplantacji. Następnie, opisano niewydolność nerek u pacjentów z wodobrzuszem i marskością wątroby. Od tego czasu zespół opisujący uszkodzenie funkcji nerek w wyniku zaburzeń hemodynamicznych jako efekt zaawansowanego nadciśnienia



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

wrotnego został określony jako HRS. Jest to najstarsza definicja, a jednocześnie najbliższa aktualnemu rozpoznaniu.

Współcześnie HRS definiuje się jako dysfunkcję nerek, wtórną do obniżonego przepływu nerkowego (*renal blood flow*, RBF), która rozwija się na podłożu marskości wątroby oraz nadciśnienia wrotnego. Jest to unikalna forma tzw. funkcjonalnej niewydolności nerek przy nieobecności innej patologii wewnątrznerkowej. Wydaje się jednak, że bardziej adekwatne wydaje się stwierdzenie, że w obrębie HRS zawiera się spektrum różnych mechanizmów uszkodzenia nerek, przeważnie jest ono funkcjonalne i/lub powiązane z pewnego stopnia uszkodzeniem miąższu nerek. Coraz więcej dowodów wskazuje, że w patogenezie schorzenia znaczącą rolę odgrywa ogólnoustrojowa reakcja zapalna towarzysząca marskości wątroby. Do jej rozwoju przyczynia się natomiast dysbioza oraz translokacja bakteryjna i endotoksemia, wynikające z uszkodzenia bariery jelitowej.

Chociaż definicja HRS pozostaje niezmienna, to wraz z rozwojem wiedzy medycznej modyfikowane są kryteria jego rozpoznania. Pierwotnie rozróżniano dwa typy HRS: typ 1 oraz typ 2. W nowej definicji uznano, że HRS typu 1 jest formą ostrego uszkodzenia nerek i przemianowano go na HRS-AKI (*HRS-acute kidney disease*), a wolniej postępujący, określane poprzednio jako HRS typu 2 - na HRS-CKD (ang. *HRS-chronic kidney disease*).

Nowe spojrzenie na patofizjologię HRS oraz między innymi rola i wpływ uogólnionej reakcji zapalnej na patofizjologię tego zespołu może tłumaczyć tak częsty brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem wazokonstryktorów. Taka redefinicja patofizjologii HRS ma implikacje terapeutyczne oraz rokownicze.

Biorąc pod uwagę, że HRS jest uznawany za jedno z najniebezpieczniejszych powikłań marskości wątroby obarczonych ogromną śmiertelnością w razie braku możliwości przeprowadzenia OLTx. Mimo, że odsetek rozpoznawalności HRS w przeciągu ostatnich lat zdecydowanie wzrósł, to w związku z niezwykle złożoną patofizjologią wciąż stanowi wyzwanie diagnostyczne, a co za tym idzie również terapeutyczne.

Jedynie szybko postawione rozpoznanie i odpowiednio wdrożone leczenie dają szansę na wydłużenie przeżycia chorego do czasu transplantacji u chorych zakwalifikowanych. Dlatego też wciąż poszukiwane są schematy postępowania, które będą skuteczne a jednocześnie łatwe w stosowaniu. Warto też mieć na uwadze, że potrzebne są alternatywne metody terapii, ze względu na brak dostępności do wszystkich leków w niektórych krajach (brak rejestracji leku). Opracowanie protokołów, które obniżą koszty leczenia przy zachowanej efektywności



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

terapeutycznej mogą znacząco wpłynąć na dostępność i skuteczność leczenia. Ważne jest również, żeby monitorowanie chorego oraz efektów leczenia było łatwe do przeprowadzenia oraz stosunkowo jednoznaczne.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa liczy 101 stron i ma formę niepublikowanego opracowania komputerowego w twardej oprawie. W spisie treści poszczególne rozdziały posiadają oznaczenia numeryczne. Rozprawa składa się z 8 rozdziałów poprzedzonych spisem treści, wykazem skrótów, rycin i tabel. Dysertacja zawiera streszczenia w języku polskim i angielskim. Zawiera także spis tytułów 11 tabel, 30 rycin i 110 pozycji piśmiennictwa.

We „*Wstępie*” liczącym 37 stron, który stanowi **Rozdział I** monografii, Autorka wprowadza czytelnika w problematykę będącą przedmiotem dysertacji, w sposób bardzo precyzyjny i przemyślany. Kolejno w formie podrozdziałów we „*Wstępie*” omawia anatomię wątroby, ocenę laboratoryjną funkcji wątroby, skale oceniające stopień niewydolności narządu. W dalszej części „*Wstępu*” omawia marskość wątroby, kolejno przybliżając jej definicję i patogenezę, epidemiologię oraz czynniki etiologiczne. Następnie przedstawia powikłania marskości wątroby, opisując patogenezę i ewentualne następstwa. Osobny fragment poświęca HRS, szczegółowo opisując definicję, kryteria rozpoznania, epidemiologię, patofizjologię. W podrozdziale dotyczącym patofizjologii Autorka szczegółowo omawia dotychczasowe teorie dotyczące patomechanizmu rozwoju HRS, począwszy od teorii obwodowej dylatacji naczyń tętniczych, przez hipotezę uogólnionej reakcji zapalnej oraz rolę dysbiozy i translokacji bakteryjnej, z uwzględnieniem patologii czynnościowej w rozwoju i przebiegu HRS.

W ostatnim podrozdziale Autorka uzasadnia wybór tematu rozprawy doktorskiej. Zwraca uwagę na fakt, że szybko postawione rozpoznanie i włączenie odpowiedniego leczenia HRS pozwala na przedłużenie życia pacjenta i daje szansę na wykonanie u niego oLTx. Znalazienie prostego schematu, łatwego do zastosowania mogłoby poprawić diagnostykę i polepszyć efekty leczenia. Ważne jest również, żeby monitorowanie chorego oraz efektów leczenia było łatwe do przeprowadzenia oraz stosunkowo jednoznaczne. Jak zaznacza Doktorantka na te wszystkie potrzeby w terapii chorych z HRS wydaje się odpowiadać protokół leczenia i monitorowania HRS stosowany w Klinice Hepatologii i Transplantacji Wątroby Centralnego Szpitala Klinicznego (CSK) Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM) w Warszawie. Protokół ten został zaadaptowany z kilku ośrodków zagranicznych, w tym ośrodka transplantacyjnego z Birmingham w Wielkiej Brytanii. Pomimo wieloletniego stosowania tego

 3



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

schematu postępowania jego skuteczność nie została wystarczająco przeanalizowana i udokumentowana w piśmiennictwie.

W **Rozdziale II** Autorka przedstawia cele pracy:

1. Analiza schematu postępowania w HRS-AKI według protokołu Kliniki Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM.
2. Ocena efektów leczenia HRS-AKI u pacjentów leczonych z zastosowaniem protokołu Kliniki Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM.
3. Analiza czynników laboratoryjnych i klinicznych mogących mieć wpływ na skuteczność zaprezentowanego schematu leczenia.
4. Ocena możliwości zastosowania analizowanego protokołu postępowania w ośrodkach, leczących pacjentów z HRS-AKI w przebiegu marskości wątroby.

Rozdział III „Material i metody” zawiera charakterystykę badanej populacji, obejmującej ostatecznie 54 pacjentów z marskością wątroby, kryteria doboru pacjentów oraz kryteria na podstawie, których rozpoznawano u nich HRS. W analizie uwzględniono dane dotyczące etiologii marskości wątroby, wieku pacjenta, płci oraz punktację w skalach MELD oraz Child-Pugh. Przeanalizowano liczbę pacjentów poddanych OLTx oraz liczbę zgonów. Badania laboratoryjne przeprowadzono w kilku punktach czasowych. Analizę i porównanie wyników przeprowadzono w kolejnych dniach jak również w określonych czterech przedziałach czasowych. Uwzględniono też choroby współistniejące, mogące mieć wpływ na funkcję nerek. Następnie Autorka szczegółowo przedstawiła protokół leczenia stosowany w Klinice Hepatologii i Transplantacji Wątroby Centralnego Szpitala Klinicznego (CSK) Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM) w Warszawie. Podstawowym założeniem niniejszego protokołu postępowania jest farmakoterapia HRS oparta na monitorowaniu ośrodkowego ciśnienia żylnego (OCŻ) u pacjentów z rozpoznaniem HRS-AKI. Przyjęty schemat leczenia zakładał regularny pomiar OCŻ, suplementację albumin u pacjentów z hipoalbuminemią oraz stosowanie wlewów koloidów i analogów wazopresyny w przypadku niskiego OCŻ, a w razie potrzeby dożylną podaż furosemidu w przypadku podwyższonych wartości OCŻ, w dawce zależnej od wartości OCŻ. OCŻ odzwierciedla ciśnienie panujące w prawym przedsionku; jest stosowane jako parametr wydolności hemodynamicznej pacjenta, pośrednio odzwierciedlający wypełnienie łożyska naczyniowego. Na końcu tego rozdziału przedstawione zostały kryteria odpowiedzi na leczenie, zgodne z kryteriami *International Club of Ascites* (ICA-AKI) oraz



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

rekomendacjami EASL: brak efektu, częściowa odpowiedź i całkowita odpowiedź. W kolejnych podrozdziałach omówiono metody statystyczne i potwierdzono otrzymanie zgody Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań.

W **rozdziale IV „Wyniki”** Autorka kolejno prezentuje w sposób przejrzysty uzyskane wyniki badań w postaci opisów, tabel i wykresów.

W pierwszym podrozdziale charakteryzuje grupę osób włączonych do badania. Przedstawia etiologię marskości wątroby. Następnie omawia kwalifikacje do oLTx, przyczyny dyskwalifikacji oraz porównuje te dwie podgrupy pacjentów pod kątem częstości zgonów, wykazując dużo wyższą śmiertelność u pacjentów, u których nie przeprowadzono oLTx.

Drugi podrozdział poświęcony jest ocenie zmian parametrów laboratoryjnych w trakcie leczenia ocenianych w poszczególnych punktach czasowych w grupie badanej. Pierwsza analiza obejmowała oznaczenie i porównanie tych parametrów w kolejnych dobach pobytu w Klinice. Druga analiza obejmowała ocenę zmian wyników tych parametrów w stosunku do dnia, w którym rozpoznano HRS. Ciekawe jest graficzne przedstawienie oceny skuteczności terapii w zakresie normalizacji wartości ocenianych parametrów. Ocena obejmuje kolejno surowicze stężenie kreatyniny, wartość eGFR oraz surowicze stężenie albuminy i sodu.

W trzecim podrozdziale Autorka porównuje efekty leczenia na podstawie ocenianych parametrów w zależności od: 1. wystąpienia zgonu chorego – istotny wzrost stężenia kreatyniny i spadek eGFR od 9. doby od rozpoznania; niższy poziom albuminy od początku leczenia; 2. wyjściowej wydolności wątroby oszacowanej wg skal Child-Pugh i MELD - w trakcie hospitalizacji u chorych tych obserwowano istotnie statystycznie wyższy wzrost poziomu kreatyniny i spadek eGFR, szczególnie w czwartym przedziale czasowym; 3. etiologii marskości wątroby – alkoholowa marskość vs. inna etiologia: brak różnicy stężenia kreatyniny i wartości eGFR, ale niższe stężenia sodu i albumin; marskość wirusowa vs. inna etiologia: spadek stężenia kreatyniny i wzrost eGFR w drugim przedziale czasowym, ale ostatecznie brak różnicy; 4. chorób współistniejących - nadciśnienia tętniczego i cukrzycy - nie zaobserwowano istotnie statystycznych różnic efektów leczenia HRS u pacjentów dodatkowo obciążonych tymi chorobami.

W czwartym podrozdziale Autorka przedstawia analizę odpowiadającą na pytanie, które z przeanalizowanych czynników obejmujących cechy demograficzne, stopień niewydolności wątroby, wartości badań laboratoryjnych z momentu rozpoznania. mogą mieć wpływ na



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Analiza ta wykazała brak związku pomiędzy tymi czynnikami a skutecznością leczenia HRS.

W rozdziale V „Dyskusja” Autorka w sposób rzeczowy i krytyczny analizuje uzyskane wyniki oraz konfrontuje wyniki badań własnych z wynikami innych badaczy. Lektura tego rozdziału wskazuje na bardzo dobrą znajomość trudnego obszaru badań oraz przemyślany sposób analizy tematu stanowiącego przedmiot rozprawy doktorskiej. Dyskusja również podzielona jest na podrozdziały, w których Autorka, po krótkim wprowadzeniu, w kolejnych etapach, analizuje kolejno uzyskane wyniki.

Po wprowadzeniu Autorka w drugim podrozdziale omawia analizę schematu postępowania w HRS-AKI wg własnego protokołu opracowanego dla potrzeb Kliniki. Stwierdza, że **pomiar OCŻ** jest najbardziej adekwatnym, powtarzalnym i obiektywnym parametrem. Zastosowanie tego typu monitorowania daje możliwość ujednoczenia postępowania terapeutycznego. Jednocześnie pozwala na kontynuację leczenia w ramach oddziałów internistycznych, bez konieczności przeniesienia chorego na oddział intensywnej terapii. Biorąc pod uwagę ograniczoną dostępność miejsc w ramach oddziałów intensywnej terapii, pozwala to na szerszą dostępność standaryzowanej terapii dla chorych wymagających leczenia HRS-AKI. Analizując **leczenie wazokonstrykcyjne**, stwierdzono, że chorzy z wynikiem powyżej C13 w skali Child-Pugh nie odnosili spodziewanej korzyści leczenia terlipresyną. U nich zasadne byłoby przyspieszenie kwalifikacji do transplantacji wątroby. W zależności od odpowiedzi na terapię oraz częstość i ciężkość wystąpienia działań ubocznych, powinna być podejmowana decyzja o modyfikacji lub przerwaniu leczenia. U chorych leczonych zgodnie z badanym schematem poprawa była zauważalna już od ok 4-5. doby, a najbardziej zauważalna poprawa w zakresie kreatyniny oraz eGFR była około 11-12. doby terapii. W przypadku gdy nie uzyskiwano odpowiedzi na leczenie, chorzy byli zgłaszani priorytetowo do transplantacji wątroby. Płynoterapia i stosowanie diuretyków były dalej prowadzone według dotychczasowego schematu z zastosowaniem oceny OCŻ. W żadnym przypadku leczenie z użyciem terlipresyny nie musiało być przerwane ze względu na wystąpienie działań ubocznych. Następnie Autorka ocenia zasadność i przydatność stosowania **wlewu albumin** u pacjentów z HRS. Opisywany w niniejszej rozprawie protokół leczenia HRS zakładał wlewy albuminy ludzkiej w standardowej dawce 20-40 g/dobę w zależności od stanu klinicznego chorego, w tym wartości OCŻ. W momencie przyjęcia do szpitala u większości pacjentów (>80%) stwierdzano hipalbuminemię. W efekcie suplementacji obserwowano systematyczny wzrost stężenia

6



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

albuminy w surowicy krwi. Najwyższe średnie stężenie zaobserwowano u chorych pomiędzy 12. a 14. dobą leczenia. Jednak celem suplementacji była nie tyle korekta hipoalbuminemii, co wypełnienie łożyska naczyniowego i utrzymanie OCŻ na poziomie 13-15 cm H₂O. Według przedstawionego protokołu stosowano dopuszczony do terapii pacjentów z marskością **roztwór koloidu** (6% roztwór żelatyny) w sytuacji bardzo niskich wartości OCŻ (0-7 cm H₂O). Stosowanie koloidów pozwalało na skuteczną poprawę wypełnienia łożyska naczyniowego i zmniejszenie dawek stosowanej terlipresyny celem obniżenia ryzyka wystąpienia wielu działań ubocznych związanych z podażą większych dawek leków wazokonstrykcyjnych. Stosowanie dożylnego furosemidu u pacjentów HRS-AKI wg omawianego protokołu dopuszczone było wyłącznie u chorych z cechami znacznego przewodnienia, zobiiektywizowanego pomiarami OCŻ. Dawki leku były uzależnione od stopnia wzrostu wartości OCŻ. Dodatkowo chorzy mieli suplementowaną albuminę, która jako białko transportowe dla furosemidu umożliwiała jego efektywne działanie. Korzyścią takiego schematu postępowania było ograniczenie stopnia przewodnienia chorego i redukcja wskazań do dializoterapii z tego powodu.

W trzecim podrozdziale oceniane są **efekty leczenia HRS-AKI** i porównane z wynikami innych badań. W podsumowaniu uzyskanych wyników odpowiedź na leczenie prowadzone wg protokołu postępowania obowiązującego w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM była porównywalna z wynikami opublikowanymi wcześniej, w tym z efektami leczenia skojarzonego opartego na wlewie albuminy oraz terlipresyny. Ze względu na złe rokowanie i ryzyko szybkiego pogorszenia stanu chorego pacjenci z rozpoznaniem HRS-AKI powinni być kwalifikowani do OLTx tak szybko jak to możliwe.

Czwarty podrozdział poświęcony jest **ocenie śmiertelności**. Wyniki niniejszego badania potwierdzają wcześniejsze obserwacje o wysokiej śmiertelności wśród pacjentów z HRS-AKI. Zastosowane leczenie wg ocenianego protokołu, podobnie jak wcześniej raportowane schematy należy traktować jako leczenie pomostowe do OLTx. Transplantacja wątroby jest zabiegiem ratującym życie w HRS-AKI, dzięki któremu można uzyskać znaczną redukcję śmiertelności, zarówno w obserwacji krótko- jak i długoterminowej. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia tego zabiegu rokowanie co do przeżycia chorego jest niepomyślne.

Kolejny, piąty podrozdział omawia **czynniki ryzyka braku odpowiedzi na leczenie i niekorzystnego rokowania**. Stwierdzono, że przebieg krzywej stężenia kreatyniny u chorych, którzy w trakcie hospitalizacji zmarli w porównaniu do tych pacjentów, którzy pozostali przy życiu, w trakcie leczenia wykazywał trend wzrostowy począwszy od 9. doby leczenia.

Stu 7



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

Podobnie sytuacja tyczyła się wartości eGFR, gdzie od 8. doby widoczny był trend spadkowy u chorych, którzy nie przeżyli. Hiponatremia występowała u większości analizowanych pacjentów. Nie wykazano jednak korelacji pomiędzy stężeniem sodu a odpowiedzią na zastosowane leczenie wyrażoną jako redukcja stężenia kreatyniny. Również różnice w stężeniu sodu przy rozpoznaniu oraz w trakcie leczenia analizowane między grupą chorych którzy przeżyli oraz tymi, którzy zmarli, nie były istotnie statystycznie. Wyniki niniejszego badania potwierdzają brak znaczenia prognostycznego zmian tego parametru w HRS-AKI.

Do tej pory nie analizowano znaczenia hipalbuminemii jako czynnika rokowniczego u pacjentów z HRS-AKI. Pojedyncze badania pokazują niejednoznaczne wyniki. W obecnej pracy przeanalizowano potencjalne znaczenie hipalbuminemii w szacowaniu ryzyka niepomyślnego rokowania w HRS-AKI. Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między głębokością wyjściowej hipalbuminemii u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie oraz u tych bez odpowiedzi. Mimo, że w trakcie hospitalizacji poziom albuminy wzrastał najbardziej pod koniec leczenia i był wyższy przeżyli, różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

Biorąc pod uwagę skale oceniające stopień niewydolności wątroby, w analizowanym badaniu wykazano, że chorzy z niższą wyjściową punktacją w skalach: Child-Pugh (7-9 pkt., klasa B) i MELD (<19 pkt.) lepiej odpowiadali na zastosowane leczenie, uzyskując znaczną poprawę pod koniec obserwacji (3 i 4 przedział czasowy), co było zgodne z wynikami innych badań i wskazuje na konieczność szybszej kwalifikacji do OLTx z wyższą punktacją ocenianą na podstawie w/w skal w momencie rozpoznania HRS-AKI.

Mimo, że nadciśnienie tętnicze i cukrzyca wpływają na uszkodzenie nerek, w przeprowadzonym badaniu nie zauważono różnicy w odpowiedzi na zastosowane leczenie HRS-AKI u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym czy cukrzycą. Nie odnotowano również różnic w śmiertelności. Można więc wnioskować, że powyższe obciążenia nie wpływają na rokowanie w HRS.

Podsumowując, należy stwierdzić, że uzyskane wyniki są spójne z wcześniejszymi badaniami. Na ich podstawie nie można wskazać czynników demograficznych, chorób współistniejących czy konkretnej etiologii choroby wątroby jako czynników ryzyka braku odpowiedzi na leczenie czy też złego rokowania w HRS-AKI.

 8



**SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE**

W podrozdziale szóstym „Dyskusji” autorka podsumowuje obecny stan wiedzy i podkreśla przydatność zastosowanego protokołu i konieczność jak najszybszej kwalifikacji pacjentów w HRS-AKI do oLTx, co jest jedyną skuteczną metodą leczenia u tych pacjentów.

Rozdział VI „Wnioski” zawiera siedem wniosków, które stanowią podsumowanie przeprowadzonych badań. Kolejne wnioski dotyczą analizy schematu postępowania w HRS-AKI według protokołu Kliniki Hepatologii i Chorób Wewnętrznych WUM (wniosek 1), oceny efektów leczenia HRS-AKI u pacjentów leczonych z zastosowaniem w/w protokołu (wnioski 2-3), analizy czynników laboratoryjnych i klinicznych mogących mieć wpływ na skuteczność analizowanego schematu leczenia (wnioski 4-5) oraz oceny możliwości zastosowania analizowanego schematu postępowania w ośrodkach, leczących pacjentów z HRS-AKI w przebiegu marskości wątroby (wnioski 6-7).

Przedstawiają się one następująco:

1. Protokół postępowania w HRS-AKI stosowany w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM:
 - jest zgodny zaleceniami z literatury światowej,
 - pozwala na zobiektywizowanie monitorowania leczenia,
 - pozwala na zoptymalizowanie kosztów terapii.
2. Efekty leczenia HRS-AKI według protokołu stosowanego w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM są porównywalne do innych badań z tego zakresu.
3. Leczenie zachowawcze HRS-AKI należy traktować jako terapię pomostową do czasu zabiegu transplantacji wątroby, która jest jedyną terapią pozwalającą na diametralną poprawę przeżycia chorego.
4. Wyższy stopień zaawansowania niewydolności marskiej wątroby oceniany wg skali MELD lub Child-Pugh wpływa niekorzystnie na przebieg HRS-AKI i jest czynnikiem gorszego rokowania. Chorzy z wyższą punktacją w tych skalach powinni być kwalifikowani priorytetowo do zabiegu transplantacji wątroby.
5. Spośród analizowanych zmiennych nie zidentyfikowano czynników ryzyka słabszej odpowiedzi na leczenie i złego rokowania w HRS-AKI.
6. Protokół postępowania w HRS-AKI stosowany w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM jest praktyczny i łatwy do zaimplementowania w ramach oddziałów zachowawczych.



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

7. Z uwagi na złe rokowanie niezależnie od zastosowanego leczenia zachowawczego chorzy z rozpoznaniem HRS-AKI, którzy są potencjalnymi kandydatami do OLTx, powinni jak najszybciej być przekierowywani do ośrodków transplantacyjnych.

Rozdział VII „Ograniczenia” został wyodrębniony z „Dyskusji”. Autorka wyszczególnia kolejne aspekty mogące wpływać niekorzystnie na otrzymane wyniki lub utrudniać ich analizę. Zaznacza, że jest to praca wykonywana retrospektywnie na podstawie analizy dokumentacji medycznej. W niektórych przypadkach na jej podstawie nie było możliwości dokładnego scharakteryzowania pacjentów. Zwraca także uwagę na trudności w porównaniu uzyskanych wyników z wynikami innych prac, ze względu na ich różnorodność i stosunkowo małą liczebność pacjentów w nich ocenianych.

Rozdział VIII „Piśmiennictwo”, zawiera 110 poprawnie tematycznie dobranych pozycji literaturowych.

Pomimo ciekawego i ambitnego celu badawczego jaki Autorka postawiła sobie w rozprawie doktorskiej, dużego znaczenia praktycznego pracy i poprawności językowej z obowiązku recenzenta pozwolę sobie na kilka uwag dotyczących dysertacji.

Uwagi merytoryczne

1. Na stężenie kreatyniny warunkach fizjologicznych wpływa szereg czynników, takich jak: masa mięśniowa pacjenta, aktywność fizyczna, rodzaj diety, w tym przede wszystkim zawartość w niej białka. Wszystko to sprawia, że wartość osoczowej kreatyniny jest mało czułym markerem funkcji nerek. W warunkach marskości niedoskonałość tego parametru jest jeszcze mocniej wyrażona. Poziom kreatyniny u pacjentów z marskością wątroby jest niższy z wielu powodów. Dodatkowo produkcja prekursora osoczowej kreatyniny jest istotnie upośledzona u pacjentów z marskością wątroby. Dodatkowo osoby te mogą mieć znacznie zredukowaną masę mięśniową i zwiększoną cewkową sekrecję kreatyniny. W ograniczeniach brak ustosunkowania się do sarkopenii, która może wpływać na stężenie kreatyniny, a nie była oceniana w analizowanej rozprawie. Autorka zwraca uwagę na ten problem częściowo w dyskusji, ale nie odnosi się to tego problemu we właściwym rozdziale.
2. Biorąc pod uwagę ograniczenia badania, brak również oceny otyłości i zaburzeń metabolicznych, poza cukrzycą oraz endokrynych u analizowanych pacjentów. Są to czynniki, które także istotnie wpływają na wydolność wątroby i nerek i mogą mieć



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

potencjalny wpływ na przebieg leczenia, ciężkość choroby i rokowanie u analizowanych pacjentów.

3. Wyniki przedstawione są w postaci starannie opracowanych tabel i rycin. Na rycinach przedstawiona jest liczba analizowanych pacjentów w poszczególnych dniach lub/i przedziałach czasowych, która zmienia się w czasie badania – np. Ryciny 6 czy Rycina 9. Wynika to oczywiście z dynamiki choroby, wykonania oLTx, śmiertelności w trakcie badania. Wymaga to dodatkowej analizy uzyskanych wyników i utrudnia łatwe zrozumienie, w przypadku, gdy nie analizuje się pracy w całości. Wydaje się, że podanie przyczyn zmiany liczebności pacjentów pod rycinami, ułatwiłoby analizę i właściwą interpretację wyników.
4. Autorka stawia cztery podstawowe cele pracy. W odpowiedzi na nie, zamieszcza siedem wniosków. Liczba sformułowanych wniosków powinna odpowiadać liczbie postawionych celów, co zdecydowanie ułatwia interpretację uzyskanych wyników.

Cel pierwszy „Analiza schematu postępowania w HRS-AKI według protokołu Kliniki Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM” ma odpowiedzieć na pytanie czy zastosowany schemat jest przydatny w leczeniu i monitorowaniu pacjentów. Wydaje się, że powinien on być sprecyzowany, jasno określony i przyjąć formę „Ocena przydatności protokołu stosowanego w Kliniki Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM w leczeniu i monitorowaniu pacjentów z HRS-AKI”. Pierwszy wniosek odpowiada zresztą, właśnie na tak sformułowany cel badania.

W odpowiedzi na drugi cel badania „Ocena efektów leczenia HRS-AKI u pacjentów leczonych z zastosowaniem protokołu Kliniki Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM” Autorka zamieszcza dwa wnioski – Wniosek 2 i 3. Wydaje się, że wniosek trzeci „Leczenie zachowawcze HRS-AKI należy traktować jako terapię pomostową do czasu zabiegu transplantacji wątroby, która jest jedyną terapią pozwalającą na diametralną poprawę przeżycia chorego” nie jest odpowiedzią na drugi cel badania i nie dotyczy efektów leczenia. Dotyczy ona bardziej odpowiedzi na pytanie dotyczące właściwego postępowania terapeutycznego. Obserwacja ta została już omówiona w podsumowaniu dyskusji.

W odpowiedzi na cel trzeci „Analiza czynników laboratoryjnych i klinicznych mogących mieć wpływ na skuteczność zaprezentowanego schematu leczenia” Autorka zamieszcza



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

dwa wnioski – Wniosek 4 „Wyższy stopień zaawansowania niewydolności marskiej wątroby oceniany wg skali MELD lub Child-Pugh wpływa niekorzystnie na przebieg HRS-AKI i jest czynnikiem gorszego rokowania. Chorzy z wyższą punktacją w tych skalach powinni być kwalifikowani priorytetowo do zabiegu transplantacji wątroby” i Wniosek 5 „Spośród analizowanych zmiennych nie zidentyfikowano czynników ryzyka słabszej odpowiedzi na leczenie i złego rokowania w HRS-AKI”. W celu lepszego zrozumienia wnioski te powinny zostać połączone. Jednocześnie druga część wniosku 4. mówiąca o tym, iż pacjenci z wyższą punktacją w skalach Child-Pugh i MELD powinni być kwalifikowani priorytetowo do zabiegu transplantacji wątroby, nie jest odpowiedzią na postawiony cel, a obserwacją, która powinna zostać omówiona w dyskusji.

Wniosek 6 i wniosek 7 stanowią odpowiedź na cel czwarty „Ocena możliwości zastosowania analizowanego protokołu postępowania w ośrodkach, leczących pacjentów z HRS-AKI w przebiegu marskości wątroby”. Wniosek 6 „Protokół postępowania w HRS-AKI stosowany w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM jest praktyczny i łatwy do zaimplementowania w ramach oddziałów zachowawczych” w pełni odpowiada na postawiony cel. Natomiast wniosek 7. „Z uwagi na złe rokowanie niezależnie od zastosowanego leczenia zachowawczego chorzy z rozpoznaniem HRS-AKI, którzy są potencjalnymi kandydatami do OLTx, powinni jak najszybciej być przekierowywani do ośrodków transplantacyjnych” jest kolejną obserwacją przydatną we właściwym postępowaniu z pacjentem i nie stanowi odpowiedzi na postawiony cel 4. Powinien on zostać usunięty. Obserwacja ta została już omówiona w podsumowaniu dyskusji. Zmniejszenie ilości wniosków do czterech, co będzie odpowiadać ilości celów, ułatwi analizę i interpretację wyników.

5. Termin „flora bakteryjna” powinien zostać zastąpiony terminem „mikrobiota”. Pojęcie „flora” dotyczy świata roślin, a bakterie zaliczane są do świata zwierząt.
6. Chociaż użycie formy cyfrowej np. „3-letni okres” jest dopuszczalne, bardziej wskazane byłoby zastosowanie formy literowej – „okres trzyletni” lub zastąpienie tej postaci formą opisową np. „w okresie trzech lat”. Uwaga ta odnosi się do kilku przypadków użycia takiej formy w ocenianej dysertacji.

Przedstawione uwagi w żaden sposób nie obniżają wartości merytorycznej rozprawy. Autorka dysertacji wykazała się skrupulatnością, wnikliwością i rzetelnością, jak również bardzo dobrą



**SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE**

znajomością warsztatu badawczego i obecnego stanu wiedzy. Szczególnie zwraca uwagę bardzo dobra znajomość patofizjologii HRS, co pozwoliło na sformułowanie precyzyjnych, a jednocześnie praktycznych celów badania, co niesie za sobą bardzo dużą przydatność kliniczną i praktyczną uzyskanych wyników.

Biorąc uwagę powyższe, jak również fakt, iż praca spełnia wszystkie warunki określone w rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30 października 2015 roku w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora, zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie Autorki, lekarz Agaty Andrzejewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Michał Kukła, prof. UJ