Warszawa, 1.06.2023

Dr hab. n. med. Aleksandra Rymarz
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii
i Dializoterapii
Wojskowy Instytut Medyczny
Państwowy Instytut Badawczy
Warszawa, ul. Szaserów 128

Recenzja
Rozprawy doktorskiej mgr Moniki Wójtowicz
pt.: „Wpływ eliminacji wirusa HCV po terapii lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym na wydolność fizyczną, siłę mięśniową i wybrane parametry laboratoryjne pacjentów po przeszczepieniu wątroby"

przygotowanej pod kierunkiem dr hab.n.med. Michała Ciszka

Zgodnie z Uchwałą Nr 123/2023 Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 25.04.2023 przedstawiam recenzję rozprawy na stopień doktora nauk o zdrowiu w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki o zdrowiu mgr Moniki Wójtowicz pt „Wpływ eliminacji wirusa HCV po terapii lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym na wydolność fizyczną, siłę mięśniową i wybrane parametry laboratoryjne pacjentów po przeszczepieniu wątroby", której promotorem jest dr hab. n. med. Michał Ciszek. Recenzja sporządzona została na podstawie oceny rozprawy doktorskiej przedłożonej przez wnioskodawczynię.

Struktura pracy zawiera typowy układ rozdziałów, czyli wstęp, założenia i cel pracy, metodologię badań, wyniki, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo, a także wykaz skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis rycin i tabel, opinię komisji bioetycznej. Praca liczy 64 strony, 81 pozycji piśmiennictwa, 12 tabel, 8 rycin.

Wstęp pracy został podzielony na trzy główne podrozdziały. W pierwszym podrozdziale Doktorantka szczegółowo opisuje budowę wirusa HCV, jego genotypy z uwzględnieniem informacji iż pacjencie z genotypem 3 mogą mieć zwiększoną tendencję do rozwoju stłuszczenia wątroby oraz słabszą niż inne genoptypy reakcję na terapie wykorzystujące leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym.

Doktoranta przytacza dane epidemiologiczne oparte na raportach WHO szacujące, że na całym świecie jest około 71 milionów ludzi zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C, z czego w Europie 7 milionów osób. W Polsce wirusem HCV zakażonych jest ok. 150 tys. osób. W dalszej kolejności Doktorantka omawia sposoby transmisji wirusa HCV oraz metody diagnostyki zakażenia HCV wymieniając metodę serologiczną oraz badanie obecności materiału genetycznego wirusa za pomocą łańcuchowej reakcji polimerazowej z ich wadami i zaletami. Doktorantka omawia objawy zakażenia HCV oraz powikłania tego zakażenia.

Drugi podrozdział dotyczy procedury transplantacji wątroby. Doktoranta omawia główne wskazania do tego zabiegu, z podziałem na ostrą i przewlekła niewydolność wątroby. Prezentuje również skale służące do oceny stopnia zaawansowania marskości wątroby, czyli skalę Child-Pugh oraz MELD (ang. Model for End-Stage Liver Disease). Przedstawia również statystyki dotyczące wskazań do przeszczepienia wątroby podając marskość w przebiegu zakażenia HCV jako najczęstsze z nich. W dalszej kolejności Doktorantka przedstawia rys historyczny zabiegów przeszczepiania wątroby w Polsce i na świecie.

Następnie omawia charakterystykę nawrotu HCV w wątrobie przeszczepionej z uwzględnieniem czynników ryzyka jego wystąpienia. Leczenie nawrotu HCV po przeszczepieniu wątroby to kolejne zagadnienie uwzględnione we wstępie pracy. Doktorantka omawia leczenie za pomocą interferonów-alfa oraz rybawiryny z uwzględnieniem mechanizmów działania oraz ich skuteczności i działań niepożądanych. W dalszej kolejności Doktorantka omawia bezpośrednie leki antywirusowe, starszej i nowej generacji, uwzględniając specyfikę leczenia u chorych po przeszczepieniu wątroby otrzymujących terapię immunosupresyjną.

Trzeci podrozdział wstępu skupia się na wpływie przewlekłego zakażenia HCV na wydolność fizyczną. Przytoczone są badania, w których wykazano, że pacjenci z HCV mają obniżoną wydolność fizyczną, co jest przyczyną upośledzenia możliwości wykonywania podstawowych

czynności dnia codziennego oraz pracy zawodowej. Szeroko omówione zostały możliwe patomechanizmy wpływu zakażenia HCV na wydolność organizmu. Wymieniono między innymi wpływ zmęczenia wynikającego ze zmiany neurotransmisji neuroaminergicznej i serotoninergicznej w przebiegu HCV jak również wystąpienie kardiomiopatii rozstrzeniowej wynikającej z replikacji wirusa w mięśniu sercowym. Omówiono również badania wykorzystujące kwestionariusz SF-36 do oceny jakości życia zarówno w sferze fizycznej jak i psychicznej u chorych z zakażeniem HCV. Omówiono również częstość występowania sarkopenii oraz jej związek z zakażeniem HCV.

Na zakończenie wstępu Doktorantka opisuje wpływ terapii bezpośrednimi lekami antywirusowymi na jakość życia chorych z zakażeniem HCV podkreślając korzystny wpływ tego typu terapii zarówno na wydolność fizyczną jak i sferę psychiczną.

Podsumowując wstęp pracy zawiera potrzebne informacje oparte na 55 pozycjach aktualnego piśmiennictwa dotyczące tematyki pracy. Tworzy logiczną całość i wprowadzenie do części badawczej.

Celem pracy było zbadanie czy eliminacja wirusa HCV po stosowaniu leków o bezpośrednim działaniu antywirusowym u chorych z nawrotem HCV w wątrobie przeszczepionej wpływa na wydolność fizyczną, siłę i masę mięśniową w obserwacji krótkotrwałej po 12 tygodniach oraz długotrwałej po 36 miesiącach od zakończenia leczenia. Dodatkowo analizowano czy zmiany te są zależne od wyników wybranych parametrów laboratoryjnych u pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Cele pracy sformułowane są w sposób jasny i klarowny, a podjęta tematyka jest oryginalna.

Rozdział zawierający metodologię badań zatytułowany „Pacjenci i metody" zawiera opis populacji badanej oraz zastosowanych metod oceniających wydolność fizyczną i siłę mięśniową. Szczegółowo opisane są również metody statystyczne wykorzystane do analizy danych. Metody statystyczne wykorzystane do analizy danych dobrane są w sposób prawidłowy.

Do badania włączono 38 chorych po przeszczepieniu wątroby z nawrotem zakażenia HCV znajdujących się pod opieką Poradni Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego zakwalifikowanych do bezinterferonowego leczenia HCV. Wydolność fizyczną określano za pomocą 6 minutowego testu chodu. Siłe mięśniową mierzono poprzez ocenę siły ścisku ręki z użyciem dynamometru Jamar.

Analizie poddane zostały również wybrane parametry laboratoryjne takie jak: stężenie hemoglobiny (HGB), żelaza, kreatyniny, mocznika, bilirubiny całkowitej oraz aktywność aminotransferazy alaninowej (ALAT) i asparaginianowej (ASPAT) w surowicy krwi.

W tej części brakuje opisu metody pomiaru masy mięśniowej oraz metod oznaczenia parametrów laboratoryjnych wykorzystanych w badaniu.

Część wynikowa pracy zawiera 13 tabel oraz 8 rycin. Opis wyników Doktorantka rozpoczyna od charakterystyki grupy badanej przytaczając dane co do rozkładu płci, wieku, czasu od przeszczepienia wątroby, genotypu wirusa HCV oraz włóknienia wątroby wg stopnia włóknienia wątroby podanego w skali METAVIR. W dalszej Kolejności Doktoranta omawia wyniki 6 minutowego testu chodu wykonywanego w momencie rozpoczęcia leczenia, po 12 tygodniach oraz po 36 miesiącach od zakończenia leczenia. Średni dystans pokonany przez uczestnik w badania uległ istotnemu zwiększeniu po 12 tygodniach od zakończenia leczenia w porównaniu do pierwszego pomiaru. Natomiast osiągnięty dystans po 12 tygodniach i 36 miesiącach nie różniły się istotnie. Wyniki zaprezentowane zostały w formie graficznej na rycinie 2. Wielkość pokonanego przez chorych dystansu w 6 minutowym teście chodu wykazywała istotną, ujemną korelację z wiekiem, co jest spodziewanym wynikiem gdyż siła i masa mięśniowa zależne są od wieku. W prezentowanej pracy siła mięśniowa nie uległa zmianie w trzech kolejnych pomiarach. Podobnie, nie uległy zmianie obwody lewego uda i lewego ramienia. Natomiast obwód prawego uda oraz prawego ramienia istotnie zwiększyły się pomiędzy pomiarem po 12 tygodniach a pomiarem po 36 miesiącach. Ponadto obwód prawego ramienia istotnie zwiększył się po 36 miesiącach w stosunku do badania wyjściowego. Wyniki te zostały zaprezentowane w tabeli 7. Nie obserwowano związku pomiędzy genotypem wirusa a wynikiem 6 minutowego testu chodu w żadnym z punktów czasowych. Również nie obserwowano związku pomiędzy stopniem włóknienia wątroby a dystansem w 6 minutowym teście chodu co zostało zaprezentowane w tabeli 12 i 13.

Ocenę duszności i zmęczenia po wykonaniu 6 minutowego testu chodu wykonano stosując skalę Borga. Obserwowano istotne zmniejszenie duszności i zmęczenia w badaniu po 12 tygodniach i 36 miesiącach w stosunku do badania przed rozpoczęciem terapii.

W kolejnych etapach Doktorantka omawia zmiany parametrów laboratoryjnych po 12 tygodniach i 36 miesiącach od zakończenia terapii prezentując wyniki w tabelach 10 i 11 oraz rycinach 3-8. Aktywność aminotransferaz w kolejnych oznaczeniach uległa istotnej redukcji a stężenie bilirubiny po 36 miesiącach było istotnie niższe niż przed rozpoczęciem

leczenia. Stężenia hemoglobiny istotnie wzrosło po 12 tygodniach leczenia, ale po 36 miesiącach wróciło do wartości wyjściowej. Średnia wartość żelaza w okresie przed terapią i po 12 tygodniach od zakończenia terapii nie różniła się, brak było także różnic pomiędzy okresem przed terapią i po 36 miesiącach od jej zakończenia.

Średnia wartość kreatyniny nie różniła się istotnie w pomiarze przed terapią i w okresie po 12 tygodniach od jej zakończenia. Istotna była różnica (wzrost wartości kreatyniny) w okresie od pomiaru przed terapią do pomiaru po 36 miesiącach od jej zakończenia (p=0,003) oraz w okresie od czasu po 12 tygodniach do czasu po 36 miesiącach od zakończenia terapii (p=0,005). Wyniki pomiaru mocznika nie zmieniały się w czasie. Celem wyeliminowania wpływu niewydolności nerek na wyniki masy i siły mięśniowej Doktorantka wykonała dodatkową analizę wyłączając 5 chorych u których zaobserwowano istotny wzrost stężenia kreatyniny po 36 miesiącach obserwacji.

Nie obserwowano związku pomiędzy genotypem wirusa a wynikiem 6 minutowego testu chodu w żadnym z punktów czasowych. Również nie obserwowano związku pomiędzy stopniem włóknienia wątroby a dystansem w 6 minutowym teście chodu.

Wyniki są zaprezentowane w sposób klarowny i przejrzysty.

Dyskusja, podparta literaturą, jest dość ciekawa i dowodzi biegłości doktorantki w przedstawionym przez nią temacie. Uzyskane wyniki zostały w tym rozdziale omówione na tle dostępnego piśmiennictwa. Jedynie część dyskusji poświęcona stężeniu kreatyniny jako parametru będącego potencjalnym wykładnikiem ilości tkanki mięśniowej powinna zawierć opis sytuacji, w których parametr ten możemy wykorzystać jako wykładnik masy mięśniowej.

Wnioski wynikające z pracy Doktorantka posumowała w czterech punktach. Są one sformułowane w sposób klarowny i wynikają z analizy zaprezentowanych wyników badań. Na docenienie zasługuje fakt, iż Doktorantka w sposób szczegółowy omówiła ograniczenia pracy. Okres planowanych badań pokrył się z czasem pandemii wirusa SARS- CoV2 co uniemożliwiło badania w większej ilości punktów czasowych. Natomiast uzyskanie licencji na kwestionariusz jakości życia SF-32 jest istotnie dość trudne oraz kosztowne, co ogranicza jego stosowanie, choć zastosowanie go w omawianej pracy byłoby bardzo cenne.

Uwagi

1. Opis zalet i wad 6 minutowego testu chodu powinien zawarty być we wstępie. Jednakże umiejscowienie w rozdziale zawierającym metodykę nie zmienia wartości pracy

2. Brak opisanych metod oznaczenia parametrów laboratoryjnych oraz metodyki pomiarów obwodów mięśni uda i mięśni środka ramienia

Podsumowanie

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie kilku problemów naukowych. Cele pracy sformułowane są w sposób jasny i klarowny, a zaplanowana metodyka badawcza prowadzi do uzyskania wyników pozwalających na zweryfikowanie hipotezy badawczej oraz postawienie adekwatnych wniosków. Doktorantka posiada wiec umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określane w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) oraz w art. 179 ust 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.).

W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr Moniki Wójtowicz do dalszych etapów procedury nadania stopnia doktora nauk o zdrowiu.

Aleksandra Rymarz