



UNIwersytet
MEDYCZNY
W ŁODZI

UNIwersytet Medyczny w Łodzi
Katedra i Klinika Kardiologii
Woj. Szpital im. Wł. Biegańskiego
91-347 ŁÓDŹ, KNIĄZIEWICZA 1/5
tel./fax 053 99-09... centr. 251-50-11

Łódź, 19.04.2019r.

Dr hab. n. med. Michał Plewka,

prof. nadzw. UM w Łodzi

Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Michaliny Galas

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Michaliny Galas, zatytułowana:

„Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych kwalifikowanych do operacji przeszczepienia wątroby” ma formę spójnego tematycznie cyklu 3 artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych, uzupełnionego o wykaz stosowanych skrótów i następujące rozdziały: streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, założenia i cel pracy, podsumowanie, wnioski oraz aneks zawierający opinię komisji bioetycznej WUM i oświadczenia współautorów. Praca liczy 61 stron.

Na cykl publikacji składają się następujące artykuły:

1. Galas M, Główczyńska R, Lewandowski Z, Cacko A, Raszeja-Wyszomirska J, Milkiewicz P, Krawczyk M, Zieniewicz K, Opolski G. Etiology of Liver Disease and Cardiovascular Abnormalities in Patients on a Liver Transplantation Waiting List. *Annals of Transplantation* 2019, 24: DOI:10.12659/AOT.913061 Punkty MNiSW: 20 Impact factor: 1,054,
2. Galas M, Główczyńska R, Parol G. Kardiomiopatia wątrobowa. *Folia Cardiologica* 2017;12(3):254-261. DOI: 10.5603/FC.2017.0052. Punkty MNiSW: 9

3. Galas M, Głowczyńska R, Parol G. Ocena kardiologiczna pacjentów z niewydolnością wątroby w ramach kwalifikacji do operacji przeszczepienia wątroby. *Folia Cardiologica* 2017;12(2):220-227. DOI: 10.5603/FC.2017.0036 Punkty MNiSW: 9

Pierwsza publikacja jest oryginalnym artykułem naukowym, dwie kolejne to prace poglądowe. Doktorantka jest pierwszym autorem we wszystkich pracach, a jej udział wg oświadczenia autorów wynosi odpowiednio 51, 55 i 55%, co świadczy o kluczowej roli w powstaniu tych prac. IF pracy oryginalnej wchodzącej w cykl publikacji będących rozprawą doktorską wynosi 1,054. Sumaryczna liczba punktów MNiSW z cyklu 3 publikacji wynosi 38. Powyższe spełnia formalne wymagania stawiane rozprawom doktorskim będącym cyklem artykułów naukowych.

Temat podjęty w rozprawie, obejmujący ocenę kardiologiczną pacjentów z niewydolnością wątroby w ramach kwalifikacji do operacji przeszczepienia wątroby jest aktualny, ciekawy i ma istotne znaczenie praktyczne. Warto podkreślić, że materiał został zebrany w ośrodku akademickim będącym uznanym centrum eksperckim i referencyjnym w Polsce i Europie, zarówno w zakresie kardiologii, jak i hepatologii. W dobie medycyny bardzo specjalistycznej cieszy podjęcie tak wielodyscyplinarnego i dotychczas pomijanego tematu (kardiohepatologia?).

We wstępie doktorantka w syntetyczny i ciekawy sposób prezentuje współczesną wiedzę dotyczącą problemów kardiologicznych u chorych z niewydolnością wątroby. Autorka zauważyła brak jednolitych algorytmów postępowania w tej grupie chorych. Ponadto, w dostępnej literaturze brak jest prac uwzględniających kardiologiczne czynniki ryzyka u chorych z różną etiologią niewydolności wątroby.

W kolejnym rozdziale doktorantka przedstawiła założenia i cele pracy.

Głównym celem dysertacji była ocena częstości występowania klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i nieprawidłowości kardiologicznych typowych dla kardiomiopatii wątrobowej u pacjentów zakwalifikowanych do transplantacji wątroby w zależności od etiologii niewydolności wątroby, a także wskazanie praktycznego zastosowania tej wiedzy w trakcie procesu kwalifikacji oraz w okresie okołoperacyjnym.

Kolejny, zasadniczy rozdział recenzowanej rozprawy to **trzy artykuły**, w których doktorantka jest pierwszym autorem, opublikowane wcześniej w recenzowanych czasopismach kardiologicznych (*Archives of Medical Science*, *Kardiologia Polska* i *Folia Cardiologica*). Pisma te mają zasięg międzynarodowy, pierwsze posiada IF, indeksowane są w powszechnie uznanych bazach naukowych,

co świadczy o ich renomie. Pierwsza praca opublikowana była w języku angielskim, dwie kolejne w języku polskim. Opublikowane prace przeszły wcześniej proces wewnętrznej recenzji przez niezależnych recenzentów.

W pierwszej pracy „**Etiology of Liver Disease and Cardiovascular Abnormalities in Patients on a Liver Transplantation Waiting List**” autorka przedstawia wyniki kardiologicznej kwalifikacji kandydatów do transplantacji wątroby w I Katedrze i Klinice Kardiologii WUM. Co warte szczególnego podkreślenia, w niniejszej pracy Doktorantka wykorzystwała schemat oceny kardiologicznej kandydatów do transplantacji wątroby, stworzony i stosowany w ośrodku, w którym praca powstała. Do badania włączono 396 pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepu i oczekujących w ramach Krajowej Listy Oczekujących na Przeszczepienie Narządu POLTRANSPLANT w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby WUM oraz Klinice Chorób Wewnętrznych i Hepatologii WUM. Oceniano klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego oraz zmiany w układzie krążenia wtórne do schyłkowej niewydolności wątroby. W procesie oceny przedtransplantacyjnej badano występowanie obecnie lub w przeszłości nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, hiperlipidemii, choroby niedokrwiennej serca oraz niewydolności serca. Panel badań dodatkowych obejmował: spoczynkowe EKG, 24-godzinne monitorowanie EKG, echokardiografię przezklatkową, test wysiłkowy oraz oznaczenie troponiny oraz peptydów natriuretycznych. Na podstawie wykonanych badań autorka oceniała występowanie 10 nieprawidłowości kardiologicznych, takich jak: tachykardia spoczynkowa, bradykardia, wydłużenie skorygowanego odstępu QT, zaburzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej LV, występowanie złożonej arytmii komorowej, podwyższone stężenia troponiny I i NT-proBNP, niewydolność chronotropową oraz obniżone szczytowe pochłanianie tlenu.

Ważne jest wykazanie związku pomiędzy etiologią niewydolności wątroby a nieprawidłowościami kardiologicznymi. Hiperlipidemia występowała częściej u chorych z etiologią autoimmunologiczną zaś u pacjentów z niewydolnością o etiologii alkoholowej, wirusowej i autoimmunologicznej obserwowano lepszą wydolność wysiłkową niż w grupie chorych z ESLD o innych etiologiach. Ponadto autorka zaobserwowała związek częstości występowania nieprawidłowości kardiologicznych z wiekiem oraz ciężkością dysfunkcji wątroby, pomimo przeprowadzenia selekcji biorców i wykluczenia tych z przeciwwskazaniami do LTx.

W pracy poglądowej „**Kardiomiopatia wątrobowa**” doktorantka w sposób szczegółowy i systematyczny dokonała przeglądu aktualnego piśmiennictwa dotyczącego problemów kardiologicznych wtórnych do niewydolności wątroby i nadciśnienia wrotnego. Omówiła ich patofizjologię, epidemiologię, obraz kliniczny, wpływ na rokowanie oraz możliwości terapeutyczne. Wskazała na niejednoznaczne kryteria diagnostyczne kardiomiopatii wątrobowej, proponując ich



uzupełnienie o nowoczesne metody diagnostyczne, a także czynniki ryzyka. Doktorantka odniosła się również do leczenia farmakologicznego, głównie objawowego, podkreślając rolę ACI i sartanów, oraz przeprowadziła rzeczową dyskusję co do stosowania beta-blokerów. Dla czytelnika bardzo ważne są liczne diagramy i ryciny, ułatwiające przyswojenie treści. Świadczy to nie tylko o bardzo dobrym przygotowaniu merytorycznym, ale i dojrzałym podejściu dydaktycznym doktorantki.

Bardzo ważna dla praktyki klinicznej jest trzecia z cyklu prac, zatytułowana: „Ocena kardiologiczna pacjentów z niewydolnością wątroby w ramach kwalifikacji do operacji przeszczepienia wątroby”. Doktorantka podsumowała aktualny stan wiedzy dotyczącej kardiologicznych metod diagnostycznych wśród potencjalnych biorców wątroby. Omówiła ich znaczenie w wykrywaniu zaburzeń wtórnych do choroby wątroby, w tym często trudnej do rozpoznawania kardiomiopatii wątrobowej.

Najcenniejszym fragmentem jest szczegółowo przedstawiony algorytm diagnostyczny procesu kwalifikacyjnego do przeszczepu wątroby, pomocny klinicytom w codziennej praktyce. Doktorantka wskazuje, że podstawowe badanie EKG może ujawnić typowe dla kardiomiopatii wątrobowej wydłużenie skorygowanego odstępu QT, obecnego u większości chorych z krańcową niewydolnością wątroby. We współczesnej kardiologii podstawową rolę odgrywa echokardiografia, wykorzystująca zaawansowaną, ilościową ocenę funkcji skurczowej oraz rozkurczowej lewej komory. Doktorantka podkreśliła, że u kandydatów do przeszczepu wątroby należy przeprowadzić taką całościową, zgodną ze standardami, ocenę echokardiograficzną, z wykorzystaniem takich technik jak TDE, ocena odkształcania miokardium (SR, strain rate), zwłaszcza met. śledzenia markerów akustycznych. W diagnostyce choroby wieńcowej najczęściej stosowanym testem nieinwazyjnym obciążeniowym u kandydatów do przeszczepu wątroby jest echokardiograficzna próba dobutaminowa. U części chorych wynik testu jest niejednoznaczny, co między innymi wynikać może z częstej niewydolności chronotropowej- występująca wg. przeprowadzonych przez doktorantkę badań w 55-66%. Wówczas konieczne jest jednak wykonanie badań inwazyjnych- koronarografii, która również znalazła się w proponowanym przez Doktorantkę schemacie. W przypadku stwierdzenia istotnych zmian w naczyniach wieńcowych, wykonanie rewaskularyzacji (najczęściej PCI), zgodnie z decyzją heart-team, ponownie otwiera choremu drogę do kwalifikacji przeszczepowej.

Praca jest napisana na wysokim poziomie edytorskim, uzupełniona licznymi rycinami przedstawiającymi badania obrazowe w konkretnych przypadkach klinicznych.

Wnioski, wysunięte przez Doktorantkę na podstawie przeprowadzonych badań są prawidłowo sformułowane i zgodne z celami pracy.



Recenzent za szczególnie ważny uważa wniosek 1, dotyczący wprowadzenia zaproponowanego w pracy jednorodnego schematu oceny kardiologicznej. Takie postępowanie diagnostyczne, uwzględniającego czynnościową ocenę układu krążenia pozwala na wczesne rozpoznanie patologii w układzie sercowo-naczyniowym, które dotyczą większości pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepu wątroby. Ponadto algorytm ma wartość prognostyczną dla przebiegu okresu okołoperacyjnego.

Pytania recenzenta

1. Doktorantka tłumaczy częstszą hiperlipidemię w grupie z autoimmunologicznym tłem niewydolności wątroby m.in. cholestatą i zaburzeniami przemiany żółciowej i cholesterolowej. Czy zdaniem doktorantki mogą tu mieć znaczenie inne czynniki, autoimmunologiczne, wspólne dla hiperlipidemii i autoimmunologicznego tła niewydolności wątroby? Jak wiadomo z literatury opisywano obniżony przez krążące przeciwciała klirens lipoprotein (tzw. hiperlipidemia autoimmunologiczna, ksantomatoza).
2. Wg wyników pracy 1. ok. 6% chorych miało rozpoznaną chorobą wieńcową. Jaki odsetek pacjentów diagnozowanych wg zaproponowanego algorytmu, miał wykonywaną koronarografię i w jakim odsetku wykonywane były zabiegi PCI? Czy zdarzały się sytuacje kwalifikacji chorych wielonaczyniowych do CABG?
3. Czy, w ocenie Doktorantki, zaawansowane metody echokardiograficzne, wnoszą dodatkowe informacje w ocenie przed przeszczepem wątroby, zwłaszcza u pacjentów z zachowaną lub pośrednią funkcją skurczową lewej komory?

Przedstawione uwagi nie wpływają na wysoką ocenę recenzowanej pracy.

Podsumowanie recenzji:

Rozprawa doktorska lek. Michałiny Galas spełnia warunki dla prac doktorskich określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14.03.2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.2016 poz.882 z późniejszymi zmianami).

W opinii recenzenta rozprawa lek. Michałiny Galas stanowi oryginalne i samodzielne rozwiązanie problemu naukowego i potwierdza znaczną wiedzę doktorantki w zakresie diagnostyki i leczenia chorych kwalifikowanych do przeszczepu wątroby. Dzięki zaangażowaniu Doktorantki oraz doskonałemu przygotowaniu w ośrodku, w którym pracuje, przeprowadzone badania mają duże



znaczenie praktyczne. Ich wartość naukowa potwierdzona jest publikacjami w recenzowanych czasopismach (IF 1,054, 38 punktów MNiSW). Doktorantka wykazała się umiejętnością wyboru aktualnego zagadnienia naukowego, dobrała właściwą metodykę pracy i przeprowadziła badania stosując prawidłowo dobrane metody. Wnioski pracy autorka zredagowała jasno w oparciu o uzyskane i opublikowane wyniki, zgodnie z założeniami pracy.

Wobec powyższego zwracam się do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Michaliny Galas do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z uwagi na wysokie wartości naukowe i kliniczne wnoszę o wyróżnienie pracy.

Dr hab. n. med., Michał Plewka, prof. nadzw. UM w Łodzi


Dr hab. n. med. prof. nadzw.
Michał Plewka
specjalista kardiolog
specjalista chorób wewnętrznych
6 1 7 3 2 2 5