

Dr hab. n. med. Joanna Musialik

Katowice, 19 kwietnia 2019

Recenzja

Rozprawy doktorskiej lek. med. Michaliny Galas

pt. „Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych

kwalifikowanych do operacji przeszczepienia wątroby”

wykonanej w I Katedrze i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski

Promotor pomocniczy: dr n. med. Renata Głowczyńska

Rozprawa doktorska lek. Michaliny Galas spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.2016 poz.882 w późn.zm.)

Podjęty przez Doktorantkę temat jest niezwykle ważny, biorąc pod uwagę wzrastającą liczbę coraz starszych i obciążonych współchorobowością chorych, poddawanych transplantacjom narządów. Szczególnie jest to istotne w przypadku chorych kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby (ang. liver transplanatation – LTx), zabiegu wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań okołooperacyjnych (najczęściej III lub IV stopień w skali American Society of Anaesthesiology – ASA) z zaburzeniami krzepnięcia krwi i wyniszczonych wieloletnią chorobą. Przedstawiona do recenzji praca doktorska stanowi spójny tematycznie cykl publikacji dotyczących postępowania diagnostycznego w zakresie kwalifikacji kardiologicznej u chorych kwalifikowanych do

zabiegu przeszczepienia wątroby z uwzględnieniem epidemiologii i obrazu klinicznego specyficznego powikłania przewlekłej choroby wątroby jakim jest kardiomiopatia wątrobowa.

Rozprawa doktorska liczy 61 stron i obejmuje: wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wykaz stosowanych skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstęp, założenia i cel pracy, kopie opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski, a także opinię Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym oraz oświadczenia współautorów o charakterze ich udziału i procentowym wkładzie powstałe publikacje.

Tytuł pracy doktorskiej odpowiada tematyce analizowanych publikacji. W skład recenzowanej rozprawy wchodzi trzy publikacje – jedna z nich jest oryginalna, opublikowana w 2019 roku w *Annals of Transplantation* ze współczynnikiem oddziaływania (ang. impact factor – IF) w roku 2017 – 1,054 oraz liczbą punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) – 20. Pozostałe dwie publikacje to prace poglądowe opublikowane w roku 2017 w *Folia Cardiologica* (9 punktów MNiSW każda). Łączna wartość IF publikacji wchodzących w skład rozprawy wynosi 1,054, a liczba punktów MNiSW – 38, co wypełnia wymagania warunkujące ubieganie się o nadanie stopnia naukowego doktora obowiązujące w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Praca oryginalna jest opracowaniem zbiorowym, w którym Doktorantka jest pierwszym autorem. Wkład Autorki niniejszej rozprawy w powstanie tej publikacji wyniósł 51% co znalazło potwierdzenie w oświadczeniach współautorów przedstawionych na końcu rozprawy. Z oświadczeń tych wynika, że Doktorantka dokonała wyboru tematu i współpracowała koncepcję pracy, przeprowadziła przegląd piśmiennictwa i przygotowała manuskrypt. Na zrealizowanie badań koniecznych do powstania analizy uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. W obu pracach poglądowych Doktorantka jest także pierwszym autorem, a jej wkład w powstanie obu publikacji wyniósł 55% (oświadczenia współautorów) i polegał na zaproponowaniu tematu dokonaniu przeglądu piśmiennictwa oraz współpracowaniu manuskryptu.

Koncepcyjnie rozprawa doktorska składa się zasadniczo z dwóch części, z których jedną stanowią kopie prac stanowiących podstawę dysertacji, drugą ich omówienie w formie zamykającej klamry podzielone na części: Wstęp, Założenia i Cel

pracy oraz Podsumowanie i Wnioski. Opublikowane prace zostały poddane ocenie w procesie redakcyjnym przez niezależnych recenzentów, pozostałe części są samodzielnym, autorskim wkładem Doktorantki w powstanie rozprawy wykazującym jej przygotowanie badawcze.

We Wstępie, Doktorantka przedstawiła bardzo zwięzły, zawarty na 5 stronach, opis przyczyn ryzyka okołoperacyjnego w trakcie zabiegu przeszczepienia wątroby związanych z układem sercowo naczyniowym wskazując równocześnie na brak standardów postępowania w ocenie kardiologicznej w procesie kwalifikacji do LTx. Wykazując tę lukę, Doktorantka wskazała na fakt ustalenia w I Katedrze i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego autorskiego algorytmu postępowania kardiologicznego w procesie kwalifikacji do LTx, którego przydatność została poddana ocenie w recenzowanej rozprawie stanowiąc podstawę do powstania publikacji oryginalnej, której założenia omówiono na kolejnych stronach Wstępu. Na uwagę zasługuje duża liczebność grupy badanej (552 chorych) w której dokonano weryfikacji ustalonego algorytmu postępowania. Zaproponowany algorytm jest przejrzystym i logicznym schematem postępowania diagnostycznego sekwencyjnie wykorzystującym możliwości diagnostyczne w kardiologii, poczynając od narzędzi podstawowych i rutynowych jak wywiad lekarski, elektrokardiografia czy ultrasonografia serca, aż po najbardziej zaawansowane techniki kardiologii inwazyjnej. Schemat ten pozwolił na zidentyfikowanie podstawowych nieprawidłowości kardiologicznych. Duża grupa badana pozwoliła także na podjęcie próby analizy zależności częstości występowania czynników ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych od etiologii choroby i wykazanie istotnie częstszego występowania nadciśnienia tętniczego i cukrzycy w grupie chorych z etiologią wirusową i alkoholową choroby wątroby. Wniosek ten jest niezwykle ważny, w związku z lawinowo wzrastającą liczbą chorych z niewydolnością wątroby na tle uszkodzenia toksycznego kwalifikowanych do LTx, a równocześnie najczęściej bez istotnego wywiadu w kierunku patologii w obrębie układu sercowo-naczyniowego. Zwraca uwagę także starszy wiek tych chorych oraz nasilenie zaawansowania choroby wątroby wykazanej zarówno w ocenie w skali MELD jak i Child-Tourcotte-Pough. Niejednorodność grupy badanej o tzw. heterogennej etiologii nie pozwala natomiast, w mojej ocenie, na wyciągnięcie daleko idących wniosków dotyczących powikłań kardiologicznych. Wykazana wyższa

częstość hyperlipidemii w grupie chorych z autoimmunologicznymi chorobami wątroby nie zaskakuje, co przedyskutowano w publikacji, szkoda jednak, że dokonano analizy w całej grupie, nie podejmując szczegółowego wątku etiologicznego. Ocena kardiologiczna chorych na AIH i cholestatyczne choroby wątroby o etiologii autoimmunologicznej jest interesująca, a stosunkowo duża liczebność grupy AUTO (117 chorych) pozwoliłaby sadzić na tę analizę i szczerze zachęcam Doktorantkę do podjęcia tego tematu w przyszłych pracach badawczych. W publikacji oryginalnej wskazano także dużą grupę chorych z rakiem wątrobowokomórkowym (n=121) o różnej etiologii marskości. Ta heterogenna grupa chorych także nie była także przedmiotem osobnej analizy, a wydaje się interesujące czy choroba nowotworowa stanowi dodatkowy czynnik ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego i zwiększonego ryzyka okołoperacyjnego, szczególnie w kontekście zwiększonego ryzyka wystąpienia HCC u chorych z cukrzycą czy zespołem metabolicznym.

Kolejne dwie prace wchodzące w skład recenzowanej rozprawy to prace poglądowe. W pierwszej, w przejrzysty i spójny sposób Doktorantka przedstawiła dotychczasowy stan wiedzy dotyczący słabo poznanej dysfunkcji mięśnia sercowego w przebiegu marskości wątroby czyli kardiomiopatii wątrobowej. Praca ta, opublikowana w 2017 roku, oparta jest o dostępną literaturę w liczbie 34 pozycje, w tym historyczne, z których połowa to piśmiennictwo powstałe w ciągu ostatnich 10 lat. W kolejnej pracy poglądowej stanowiącej element cyklu publikacji, opublikowanej także w 2017 roku, Doktorantka podjęła się przedstawienia aktualnie wykorzystywanych metod diagnostycznych w kardiologii pozwalających na właściwą kwalifikację kardiologiczną chorego kwalifikowanego do zabiegu przeszczepienia wątroby. Na tym tle, w omawianej publikacji Doktorantka przedstawiła też autorski, wykorzystywany w Centralnym Szpitalu Klinicznym w Warszawie od 2013 roku, algorytm konsultacji kardiologicznych. Dodatkowym atutem pracy jest wykorzystanie własnych wyników badań diagnostycznych wykonanych u ocenianych pacjentów. Prace oparto o dostępną literaturę, w liczbie 23 pozycji, z których publikacje pochodzące z ostatnich 10 lat stanowią większość.

Prace poglądowe, mimo iż opublikowane wcześniej niż praca oryginalna, Doktorantka umieściła niechronologicznie, wskazując w ten sposób na publikację oryginalną wykazującą przygotowanie badawcze Autorki. Wydaje się jednak, że obie

prace poglądowe stanowiłyby naturalne uzupełnienie wstępu dysertacji, pozwalając szczegółowo zapoznać się z problematyką kardiomiopatii wątrobowej oraz wyzwaniem diagnostycznymi przed którymi staje kardiolog kwalifikujący chorego do ogromnego zabiegu operacyjnego.

Podsumowanie dysertacji nieco rozczarowuje swoją syntetycznością – zawarte zostało wraz z wnioskami jedynie na dwóch stronach. Biorąc pod uwagę 5 letni okres stosowania prezentowanego algorytmu diagnostycznego chciałoby się uzyskać informację, chociaż jako dane niepublikowane, o ocenie tego algorytmu i konfrontacji liczby okołoperacyjnych powikłań kardiologicznych z okresu przed wprowadzeniem algorytmu.

W streszczeniu, w języku polskim i angielskim Doktorantka zawarła podsumowanie zagadnień podjętych w dysertacji. Wnioski są poprawnie sformułowane i uzasadnione.

Rozprawa doktorska nie zawiera dodatkowego, poza ujętym w publikacjach piśmiennictwa, co biorąc pod uwagę długi czas trwania procesów redakcyjnych przy kwalifikacji do publikacji pozbawia pracę najbardziej aktualnego piśmiennictwa z omawianego tematu z lat 2017-2019. Stanowi ono 62 pozycje opublikowane w latach 2017-2019 (hasło: cirrhotic cardiomyopathy w wyszukiwarce bazy PubMed), z których część na pewno można by wykorzystać w omówieniu własnych wyników.

Z obowiązku recenzenta należy wymienić drobne niedociągnięcia zauważone w trakcie lektury rozprawy jak błędy literowe czy interpunkcyjne a także techniczne jak odwrócona strona w części zawierającej oświadczenia współautorów. Zwraca uwagę także pewna niejednorodność w schemacie przedstawiania wyjaśnień skrótów i nazw obcojęzycznych.

Podsumowując, stwierdzam, że Doktorantka podjęła niezwykle istotny, i wyjątkowo słabo prezentowany w literaturze polskiej temat kardiomiopatii wątrobowej oraz wyzwań oceny kardiologicznej w procesie kwalifikacji do transplantacji wątroby. Temat ten jest szczególnie istotny wobec zmieniającego się profilu biorców wątroby, gdzie chorych z pozapalną marskością wątroby, przez wiele lat dobrze rozpoznanych pod względem współchorobowości, zastępować będą chorzy z marskością w przebiegu stłuszczeniowej niealkoholowej choroby wątroby z towarzyszącym zespołem metabolicznym i zwiększonym ryzykiem sercowo-

naczyniowym. W tym kontekście, a także wykazany w pracy zwiększonym ryzykiem u chorych z marskością toksyczną wątroby, przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi istotny wkład w tworzenie standardów postępowania zwiększającego bezpieczeństwo chorego poddawanego transplantacji wątroby. Zawarty w rozprawie cykl publikacji stanowi zwarty tematycznie cykl wskazując na dogłębne poznanie tematu kardiomiopatii wątrobowej przez Doktorantkę co daje nadzieję że będzie ona kontynuować ten temat badawczy w przyszłości.

Stwierdzam, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska autorstwa lek. Michaliny Galas spełnia ustawowe wymogi i kryteria, jakim powinna odpowiadać praca na stopień doktora nauk medycznych. Zwracam się do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Michalinę Galas do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

37460085
Dr hab. n. med. Joanna Musiałik
specjalista chorób wewnętrznych
i kardiologii klinicznej
41-200 Sosnowiec, ul. Będzińska 9/18

