



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

**Samodzielna Pracownia Medycyny Translacyjnej**

71-210 Szczecin, ul. Żołnierska 48, tel. +48 91 48 00 904

Szczecin, 27.01.2022

**RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ LEK. MACIEJA MIARKI PT.  
„WYBRANE ASPEKTY MARSKOŚCI WĄTROBY I ICH WPŁYW NA WYNIKI  
PRZESZCZEPIANIA WĄTROBY”.**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Macieja Miarki powstała pod kierownictwem Pani dr hab. n. med. Joanny Raszei-Wyszomirskiej z Kliniki Hepatologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w formie dwóch powiązanych tematycznie artykułów oryginalnych, opublikowanych w recenzowanych czasopismach anglojęzycznych o łącznym wskaźniku oddziaływania *Impact Factor* 7,094.

Rozprawa liczy 40 stron, a w jej skład wchodzi następujące części: streszczenie polskie i angielskie, wstęp, założenia i cel pracy, opublikowane prace, podsumowanie i wnioski. Do dysertacji zostało załączone oświadczenie lokalnej Komisji Bioetycznej stwierdzające, że przedmiotowe badanie z uwagi na swój charakter nie wymaga opinii Komisji.

We wstępie doktorant przybliży czytelnikowi temat трансплантации wątroby jako leczenia ultymatywnego marskości z uwzględnieniem problematyki niedoboru narządów do zabiegu i zmieniającej się populacji biorców. Słusznie podkreśla konieczność poszukiwania właściwych kryteriów zależnych od biorcy, które powinny być brane pod uwagę w procesie kwalifikacji celem poprawienia wyników leczenia tą metodą. W tym miejscu doktorant definiuje czynniki, które zgodnie z tytułem dysertacji wybrał do analiz w kontekście powodzenia przeszczepień wątroby, a mianowicie sarkopenię oraz objętość wątroby marskiej. W części: założenia i cele pracy doktorant przedstawia metodologię swoich badań. Praca oparta była na analizie retrospektywnej dokumentacji medycznej grupy badanej, którą stanowili pacjenci z marskością wątroby o różnej etiologii leczeni przeszczepieniem wątroby w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych WUM w okresie od marca 2015 r. do końca grudnia 2017 r.



Kolejna część dysertacji zawiera jako załączniki pełne teksty publikacji wchodzących w skład rozprawy.

Omówienie najważniejszych punktów publikacji wchodzących w skład dysertacji:

**1. Miarka M, Gibiński K, Janik MK, Główczyńska R, Zając K, Pacho R, Raszeja-Wyszomirska J. Sarcopenia - The Impact on Physical Capacity of Liver Transplant Patients. *Life (Basel)*. 2021 Jul 24;11(8):740. doi: 10.3390/life11080740. Impact Factor: 3.817 (2020)**

Pierwsza publikacja pt. „*Sarcopenia - The Impact on Physical Capacity of Liver Transplant Patients*” jest anglojęzyczną pracą oryginalną, która ukazała się na łamach czasopisma *Life (Basel)* w 2021 r. Celem tej pracy była ocena częstości występowania sarkopenii u chorych z marskością kwalifikowanych do transplantacji wątroby, oszacowanie wpływu tego powikłania na wydolność krążeniowo-oddechową przed przeszczepem oraz analiza znaczenia prognostycznego w okresie potransplantacyjnym.

Grupę badaną stanowiło 98 pacjentów z marskością wątroby o etiologii wirusowej i alkoholowej, z nieobciążonym wywiadem kardiologicznym. U każdego chorego w momencie kwalifikacji do przeszczepienia dokonywano oceny sarkopenii za pomocą pomiaru objętości mięśni na wysokości 3. kręgu lędźwiowego w tomografii komputerowej (tzw. indeks mięśniowy kręgu L3 - L3SMI). Wydolność krążeniowo-oddechowa była oceniona przy pomocy ergospirometrii w momencie ewaluacji kardiologicznej w ramach kwalifikacji do transplantacji. Parametrem brany pod uwagę było szczytowe zużycie tlenu w momencie maksymalnego wysiłku fizycznego ( $VO_2$  peak). W metodach statystycznych wykorzystano analizę jedno- i wieloczynnikową, a do analizy przeżycia zastosowano krzywe Kaplana-Meiera z następowym testem log-rank.

Analiza uzyskanych danych potwierdziła wysoką częstość występowania sarkopenii wśród biorców wątroby. 56% pacjentów spełniło kryteria rozpoznania sarkopenii, która była szczególnie nasiloną u pacjentów z etiologią alkoholową marskości. Co znamienne, 34% osób badanych nie było w stanie wykonać próby obciążeniowej, wśród tych osób 67% było dotkniętych sarkopenią. Niski wskaźnik L3SMI korelował z niższym szczytowym zużyciem tlenu oraz wydłużonym pobytem w oddziale intensywnej terapii w okresie potransplantacyjnym. W analizowanej grupie pacjentów nie znaleziono jednak wcześniej opisywanego związku między sarkopenią a stopniem niewydolności wątroby marskiej i śmiertelnością biorców po zabiegu transplantacji wątroby.

Negatywny wpływ sarkopenii na wyniki leczenia przeszczepieniem wątroby był już opisywany w literaturze, praca jest niezależnym badaniem potwierdzającym ten fakt. Co prawda badanie nie potwierdziło wcześniejszych obserwacji stwierdzających zwiększoną śmiertelność pacjentów sarkopenicznych w okresie potransplantacyjnym, jednak, podobnie jak w innych doniesieniach, sarkopenia zwiększała ryzyko wydłużonego pobytu w oddziale intensywnej terapii. W tym miejscu doktorant słusznie podkreśla problem niedoszacowania, a wręcz pomijania tego powikłania w rutynowej praktyce klinicznej.

Niewątpliwie nowatorcki element pracy stanowiła analiza wpływu sarkopenii na wydolność kardiologiczno-pulmonologiczną kandydatów do przeszczepienia wątroby, co do tej pory nie było przedmiotem badań. Na podkreślenie zasługuje zastosowanie w tym celu metody ergospirometrycznej. Rutynowa ocena kardiologiczna biorców przeszczepu koncentruje się bowiem zwykle na badaniach mających na celu wykluczenie istotnej choroby wieńcowej np. przez wykonanie koronarografii. Jednak pomiary szczytowego zużycia tlenu ( $VO_2$  peak) pozwalają na bardziej kompleksową ocenę globalnej wydolności krążeniowo-oddechowej, która ma zasadnicze znaczenie w trakcie obciążenia organizmu, jakim jest zabieg transplantacji i okres rekonwalescencji. Doktorant słusznie zwraca uwagę na fakt, iż znacząca część pacjentów nie była w stanie w ogóle wykonać próby obciążeniowej, co było szczególnie widoczne w grupie osób z sarkopenią. Wykorzystanie tej metody przez doktoranta wykracza poza rutynową ocenę, zwiększając wartość poznawczą dysertacji i budząc ciekawość recenzenta. Interesująca byłaby bowiem analiza, czy niskie wartości  $VO_2$  max lub brak zdolności wykonania przez pacjenta próby obciążeniowej mają wpływ na gorsze wyniki transplantacji. Takiej analizy nie można odnaleźć w cytowanym artykule, zapewne z uwagi na inny zasadniczy cel badania, jednak ta ocena może być przedmiotem kolejnej bardzo ciekawej publikacji.

**2. Miarka M, Gibiński K, Kotulski M, Zając K, Chmielewska M, Wardeńska B, Pacho R, Raszeja- Wyszomirska J. Liver volume: a point of no return in liver transplantation? *Pol Arch Intern Med.* 2020 Aug 27;130(7-8):622-628. doi: 10.20452/pamw.15441. **Impact Factor: 3.277 (2020)****

Druga praca wchodząca w skład dysertacji ukazała się jako anglojęzyczny artykuł oryginalny pt. „*Liver volume: a point of no return in liver transplantation?*” w czasopiśmie *Polish Archives of Internal Medicine* w 2020 r. Tematem publikacji była ocena, czy objętość wątroby marskiej może być nieinwazyjnym markerem zaawansowania choroby wątroby, wskazującym na konieczność leczenia przeszczepieniem tego narządu oraz jaki jest wpływ

objętości wątroby na wyniki leczenia tą procedurą. Grupę badaną stanowiło 135 pacjentów, poddanych transplantacji wątroby z powodu przewlekłej niewydolności wątroby marskiej o różnej etiologii. Analiza objętości wątroby została dokonana na podstawie tomografii komputerowej wykonywanej rutynowo u wszystkich biorców wątroby w momencie kwalifikacji do zabiegu. W metodach statystycznych wykorzystano analizy nieparametryczne. Analiza pola pod krzywą (ROC) służyła do oszacowania przydatności wybranego punktu odcięcia objętości wątroby jako predyktora śmiertelności potransplantacyjnej.

Na podstawie zebranego materiału co prawda stwierdzono różnice objętości wątroby w zależności od etiologii marskości, jednak w całej badanej grupie parametr ten nie korelował ze stopniem niewydolności wątroby mierzonej skalami MELD i Child-Pugh. Ponadto pacjenci z małą objętością wątroby wykazywali tendencję do dłuższego pobytu w oddziale intensywnej terapii po zabiegu i wyższej śmiertelności w okresie obserwacji po transplantacji, jednak wartości te nie uzyskały istotności statystycznej. Doktorant wnioskuje, że objętość wątroby marskiej nie ma wartości jako kryterium kwalifikacyjne i predykcyjne, jednak słusznie podkreśla, że dane te powinny być zweryfikowane w kolejnych badaniach. Fakt uzyskania wyników negatywnych w żadnej mierze nie umniejsza wartości poznawczej pracy. Przeciwnie, może być cenną wskazówką dla innych autorów i punktem wyjścia do dalszych poszukiwań. Atutem cytowanej pracy jest dodatkowa analiza zależności między objętością wątroby a sarkopenią ocenianą za pomocą indeksu L3SMI. Co prawda nie ustalono związku pomiędzy tymi dwoma parametrami, jednak wykonanie tych analiz było merytorycznie uzasadnione i stanowi interesującą klamrę spinającą tematycznie obie publikacje składające się na dysertację.

### **Podsumowanie**

Wobec zmieniającej się specyfiki współczesnej transplantologii wątroby doktorant w swojej pracy podjął się aktualnego, ważnego z punktu widzenia klinicznego zadania, mającego na celu ustalenie nowych czynników zależnych od biorcy w procesie kwalifikacji do przeszczepienia, które pozwoliłyby na optymalizację wyników tego sposobu leczenia. Na podstawie dużej grupy badanej i z wykorzystaniem wysokiej wartości metod diagnostycznych lek. Maciej Miarka ustalił, jaką rolę mogą w tym celu pełnić wybrane czynniki, a mianowicie sarkopenia i objętość marskiej wątroby. Rozprawa ma wysoką wartość poznawczą i praktyczną, analiza statystyczna i sposób przedstawienia wyników nie budzą zastrzeżeń. Treść publikacji jest zgodna z tytułem rozprawy. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż w każdej z publikacji doktorant był pierwszym autorem.

Warto zwrócić uwagę na elementy nowatorskie pracy, jakimi były uwzględnienie wyniku ergospirometrii w przeprowadzonych analizach dotyczących sarkopenii oraz próba znalezienia takiej wartości objętości narządu, która pozwoli w sposób nieinwazyjny prognozować przebieg choroby u konkretnego chorego. W tekście dysertacji doktorant nie ustrzegł się drobnych błędów edytorskich i stylistycznych, co jednak nie powoduje obniżenia ogólnej wysokiej oceny pracy.

Biorąc pod uwagę powyższe, jak również fakt, iż rozprawa doktorska 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 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.) zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Macieja Miarki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na fakt, iż wyniki rozprawy zostały opublikowane w czasopiśmie z wysoką punktacją oddziaływania *Impact Factor* wnioskuję do Wysokiej Rady o wyróżnienie rozprawy.

KIEROWNIK

Samodzielnej Pracowni Medycyny Translacyjnej

dr hab. n. med. Ewa Wunsch

Dr hab. n. med. Ewa Wunsch