

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. med. **Joanny Bidiuk**

zatytułowanej: „Odmienności w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentek z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC)”

Wśród trendów rozwoju współczesnej medycyny zdecydowanie dominuje dążenie do wyodrębniania się coraz bardziej szczegółowych podspecjalizacji jak np. w medycynie niezabiegowej: diabetologia, angiologia czy hipertensjologia. Trend ten znajduje dwójakie uzasadnienie; po pierwsze w zwiększającej się chorobowości a po drugie w zgromadzonej wiedzy i niekiedy nowych możliwościach terapeutycznych schorzeń będący przedmiotem wyodrębniających się podspecjalizacji. Jednocześnie, zwłaszcza na przestrzeni ostatniego dziesięciolecia, przekonujemy się coraz dobitniej, że w wielu chorobach nie można zawęzić kompetencji w ich leczeniu do jednej specjalizacji ze względu na „zachodzenie” na siebie z jednej strony problemów zdrowotnych w różnych co do pierwotnej lokalizacji i etiologii schorzeniach, z drugiej w postępie leczenia, które bądź to przez wydłużenie przeżycia, bądź w powikłaniach i następstwach terapii przesuwają chorego w pole zainteresowań innych specjalizacji. W szczególny sposób widzimy to w zakresie kardiologii i wyodrębniających się w niej dziedzin wiedzy jak: kardiopunkologia, kardiopunkologia, kardiopunkologia czy właśnie kardiopunkologia, do której należy zaliczyć wyniki przedłożonej do recenzji rozprawy doktorskiej lek. med. Joanny Bidiuk.

Kardiopunkologia wśród dziedzin wymienionych powyżej jest najmłodsza a ilość prac badawczych, które można by do niej zaliczyć zdecydowanie najmniejsza, tym większy walor poznawczy recenzowanej rozprawy. Jednocześnie w obrębie samej kardiopunkologii Doktorantka podjęła się bardzo szczegółowej charakterystyki fenotypu sercowo-naczyniowego w oparciu o wykonane wysokospecjalistyczne badania pacjentów a w zasadzie pacjentek z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych *primary biliary cholangitis* (PBC), które jest schorzeniem relatywnie rzadkim 2-33/100.000 przez co sama praca i uzyskane wyniki mają unikatowy charakter. Pozostaje mieć nadzieję, że tak jak na to zasługują, wyniki prezentowane

w rozprawie znajdą uznanie w redakcjach wysokoimpaktowanych czasopism medycznych i zostaną w nich opublikowane.

Przedłożony do recenzji manuskrypt ma typowy układ dla rozprawy doktorskiej z podziałem na rozdziały: Wstęp, Metodyka, Cel, Hipoteza badawcza, Wyniki, Dyskusja, Wnioski i liczy 84 strony, 21 tabel, 12 rycin i 63 pozycje trafnie wybranego i właściwie zacytowanego piśmiennictwa. Czytanie manuskryptu znacznie ułatwiają precyzyjny spis treści, spis tabel i rycin oraz wykaz użytych skrótów. Pomimo zastosowania tego ostatniego i umieszczeniu go w manuskrypcie przed streszczeniem zwyczajowo przy pierwszym użyciu w streszczeniu objaśnia się skróty lub unika się ich używania w ogóle. W przypadku streszczenia recenzowanej pracy część skrótów jest objaśniana a część nie. Warto to ujednolicić w redagowaniu kolejnych dokumentów.

W liczącym 6 stron „Wstępie” Doktorantka wyczerpująco przedstawia bieżący stan wiedzy na temat przedmiotu prowadzonych badań. Zarysowuje podstawowe zagadnienia kardiohepatologii i definiuje pojęcie kardiomiopatii wątrobowej. Omawia czynniki zwiększające ryzyko sercowo naczyniowe w chorobach wątroby. Przedstawia szczegółowo charakterystykę pierwotnego żółciowego zapalenia wątroby, jego epidemiologię, patogenezę, obraz kliniczny, zasady rozpoznawania i leczenia oraz potencjalne związki z nieprawidłowościami w układzie sercowo-naczyniowym. Lektura wstępu pozwala wnosić o dobrym przygotowaniu teoretycznym Doktorantki, przede wszystkim jednak wyjaśnia i w pełni uzasadnia przyjęty „Cel pracy”, który doktorantka zdefiniowała następująco:

„Celem niniejszej pracy była ocena morfologii i funkcji układu sercowo-naczyniowego u pacjentek z PBC wykonana z pomocą echokardiografii, reografii impedancyjnej i nieinwazyjnej oceny układu autonomicznego”.

W rozdziale „Materiał i metody” obok opisu grupy badanej, schematu i planu badania szczegółowo i z gruntowną znajomością przedmiotu opisane zostały metody nowoczesnych badań kardiologicznych w tym badanie echokardiograficzne z wykorzystaniem metody śledzenia markerów akustycznych *speckle tracking echocardiography* (STE), kardiografia impedancyjna (ICG) oraz ocena zmienności rytmu serca (HRV), zmienności ciśnienia tętniczego (PPV) i czułości odruchu z baroreceptorów (BRS) za pomocą aparatu Task Force Monitor (TFM, CNSystems, Medizintechnik, Graz, Austria). Rozdział „Materiał i metody” kończy opis właściwie dobranych do przedmiotu analizy metod statystycznych.

Krytyczna uwaga do rozdziału „Materiał i metody” dotyczy redakcji dwu zdań w podrozdziale 4.1. *Badana grupa*. Pierwsze zdanie: „W badaniu uczestniczyło 96 kobiet spełniających kryteria włączenia i wyłączenia” jest pewnym skrótem myślowym, ale nie może być poprawne, ponieważ jednoczesne spełnienie przez daną osobę kryteriów włączenia i wyłączenia oznacza, że nie powinna uczestniczyć w badaniu. W tym samym rozdziale zdanie: „Grupę kontrolną stanowiły kobiety dobrane pod względem wieku, które nie miały chorób będących kryterium wyłączenia z badania”. W pierwszej kolejności powinno chyba jednak być jednoznaczne stwierdzenie, że chodzi o osoby bez PBC, co jest domyślne jednak nigdzie wcześniej nie pada w tym rozdziale. Warto również w metodyce (to już dla potrzeb przyszłej publikacji) podać nazwę urządzenia służącego do automatycznego pomiaru ciśnienia tętniczego (str. 31).

Podsumowując jednak tę część manuskryptu należy stwierdzić, że opisana metodyka zapewnia realizację założonego celu badania.

Uzyskane Wyniki zostały opisane w rozdziale liczącym 22 strony. Trudno je krótko podsumować jednak najważniejszymi są:

- wyższe skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) w grupie chorych z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) w stosunku do grupy kontrolnej (128 ± 17 mmHg vs 116 ± 11 mmHg, $p=0,006$), przy braku różnic w ciśnieniu rozkurczowym i częstości tętna między tymi grupami
- większe wymiary jam serca (poza lewą komorą) u chorych z PBC niż w grupie kontrolnej
- wyższy wskaźnik masy lewej komory LVMI i względna grubość jej ściany u chorych z PBC
- wyższa frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) w grupie chorych z PBC w stosunku do grupy kontrolnej bez PBC i to zarówno w całej grupie jak i po odrzuceniu pacjentek z marskością wątroby.
- większa prędkość fali przedsionkowej A i wyższy stosunek E/e' u chorych z PBC w stosunku do grupy kontrolnej (przy czym w obu grupach parametry czynności rozkurczowej lewej komory pozostawały w zakresie wartości prawidłowych)
- wyższe wartości parametrów odkształcenia podłużnego global longitudinal strain GLS (GLSAVG, GLSLAX, GLS4C, GLS2C), a także wskaźniki myocardial work (MW): global

myocardial work (GWI) oraz global constructive work (GCW) u chorych z PBC w stosunku do grupy kontrolnej

- mniejsza zmienność rytmu serca (HRV) i jej składowych oraz parametrów zmienności ciśnienia tętniczego (BPV) u chorych z PBC.

Osobiście uważam, że ważnym wynikiem dla procesu wnioskowania jest brak różnic w zakresie wskaźników takich jak cardiac output (CO) i stroke volume (SV) i to zarówno uzyskanych z echokardiografii jak i kardiografii impedancyjnej między grupą z PBC i kontrolną bez PBC.

Uzyskane przez Doktorantkę wyniki mają oryginalny charakter i dużą wartość poznawczą, wskazują bowiem jednoznacznie na przebudowę serca, która jak dotąd u chorych z PBC nie została w tak wyczerpujący sposób opisana. Wyższa wartość frakcji wyrzutowej lewej komory LVEF i GLS u chorych z PBC przeczy wczesnemu uszkodzeniu czynności skurczowej lewej komory w tej chorobie i jeżeli w jakiś sposób może być interpretowana to jako element rozwijającego się stanu hiperdynamicznego układu krążenia. Należy jednak traktować sprawę z dużą ostrożnością, ponieważ jak podkreśla sama Autorka w Dyskusji, nie może być jeszcze mowy o rozpoznaniu krążenia hiperkinetycznego, ponieważ obserwowane wartości rzutu minutowego (CO) utrzymują się na prawidłowym poziomie.

W liczącej 7 stron dyskusji obszernie omówiono wyniki własne i porównano je z trafnie wyselekcjonowanymi wynikami badań innych autorów. Sposób przeprowadzenia dyskusji, tak jak i całego badania będącego przedmiotem rozprawy, świadczy o dużej wiedzy teoretycznej Kandydatki, właściwym wykorzystaniu piśmiennictwa i zdolności do samodzielnej pracy naukowej a także doskonałej umiejętności interpretacji uzyskanych wyników włącznie z dobrym zrozumieniem ich ograniczeń, które opisano w odrębnym podrozdziale. Do ograniczeń pracy Doktorantka słusznie zaliczyła relatywnie małą liczebność grupy chorych z PBC na wczesnym etapie choroby, jeszcze przed rozwojem marskości wątroby, a także leczenie stosowane zarówno w grupie badanej (kwas ursodezoksycholowy) jak i kontrolnej (statyny), które musiało wpłynąć choćby na wynik porównania profilu lipidowego.

Wnioski wyciągnięte przez Doktorantkę są w pełni poprawne i zgodne z uzyskanymi wynikami.

1. Pacjentki z PBC bez schyłkowej niewydolności wątroby charakteryzuje przebudowa morfologiczna i zmiany funkcjonalne serca mogące świadczyć o rozwoju krążenia hiperkinetycznego.

2. U pacjentek z PBC występuje dysfunkcja układu autonomicznego zależna od stopnia ciężkości choroby, oceniana metodami analizy zmienności rytmu serca i ciśnienia tętniczego.

Uwagi krytyczne, które chciałem zgłosić do sposobu prezentacji wyników w większości mają charakter redakcyjny i terminologiczny i nie zmieniają pozytywnej oceny końcowej, mam jednak nadzieję, że okażą się pomocne w redagowaniu manuskryptów do publikacji.

- 1) Rycina 10. Nosi tytuł: Schemat przedstawiający grupy badane. Termin *grupa badana* proponowałbym zarezerwować dla chorych z PBC. Chore bez PBC stanowią *grupę kontrolną*. Dla ryciny proponowałbym tytuł: Schemat rekrutacji do badania.
- 2) Tabela 1. Nosi tytuł: „Podstawowa charakterystyka badanej populacji: porównanie grupy kontrolnej (CON) z grupą PBC non ESLD (PBC)”. Termin populacja w badaniach naukowych jest zarezerwowany dla grupy osób zamieszkujących na określonym obszarze. Tutaj mamy do czynienia z dwiema grupami badaną i kontrolną. Ta sama uwaga do użycia terminu populacja również w Tabeli 2. W innych tabelach termin populacja nie jest już używany. Wnoszę więc, że to niedopatrzenie.
- 3) W Tabeli 3. zatytułowanej: „Charakterystyka kliniczna grupy PBC non ESLD (PBC) i grupy kontrolnej (CON)”, zwraca uwagę większa liczba otyłych N=13 w grupie kontrolnej niż badanej N=7, przy porównywalnej liczebności obu grup. Tabela ta nie zakłada porównania między grupami w swoim tytule, ale pytanie czy ta różnica nie jest istotna samo się narzuca. Może warto podać wyniki np. testu Chi kwadrat.
- 4) W Tabeli 6. Tytuł brzmi: Porównanie wyników badań laboratoryjnych pomiędzy grupą kontrolną (CON), a grupą PBC non ESLD (PBC). Tymczasem nie ma tu, żadnego porównania w rozumieniu statystycznym (brak opisu testu i uzyskanego poziomu istotności). Ta sama uwaga dotyczy użycia słowa porównanie w Tabeli 7. Poza tym w obu tabelach ma miejsce nie porównanie wyników badań laboratoryjnych, lecz podanie liczby/częstości rozpoznań jak np. niedokrwistość czy hipertriglicydemia.

Podsumowując:

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Joanny Bidiuk zatytułowana: „Odmienności w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentek z pierwotnym zapaleniem dróg

żółciowych (PBC)” w pełni odpowiada warunkom określonym w artykule 187. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 o prawie o szkolnictwie wyższym i nauce (Dziennik Ustaw 2018 poz. 1668) .

Przedmiotem rozprawy jest charakterystyka wczesnych zmian w układzie sercowo-naczyniowym u chorych z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych oparta o wykonanie wysokospecjalistycznych i nowoczesnych badań, w których ośrodek realizujący tzn. Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego ma znakomite i unikalne w kraju doświadczenie.

Na podkreślenie zasługuje interdyscyplinarny charakter przeprowadzonego badania mający znaczenie zarówno dla kardiologii jak i hepatologii.

Zaprezentowana metodologia jest wzorcowa dla tego rodzaju badań.

Założone cele badania zostały w pełni zrealizowane.

Uzyskane wyniki są oryginalne, mają istotną wartość naukową i potencjał do publikacji w wysoko impaktowanych periodykach medycznych, dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pani dr Joanny Bidiuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wyróżnienie rozprawy.

Prof. dr hab. med Marek Rajzer

I Klinika Kardiologii, Elektrokardiologii

Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego

Collegium Medicum

Uniwersytetu Jagiellońskiego