



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
KATEDRA I KLINIKA CHOROÓB ZAKAŻNYCH, HEPATOLOGII  
I NABYTYCH NIEDOBORÓW ODPORNOŚCI  
KIEROWNIK: PROF. ZW. DR HAB. MED. IWONA MOZER-LISEWSKA

ul. Szwajcarska 3  
61-285 Poznań

tel. 61 8739376  
fax 61 8773687  
e-mail: rkaczmar@ump.edu.pl  
Poznań, 26-02-2018r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Marty Kucharskiej  
pt. "Ocena zaawansowania włóknienia wątroby u chorych z niedoborami osoczowych  
czynników krzepnięcia i przewlekłym zakażeniem HCV".**

**Promotor: dr hab. n. med. Małgorzata Ingot**

**Promotor pomocniczy: dr n. med. Aleksandra Szymczak**

Przedstawiona do recenzji praca stanowi powiązany tematycznie cykl trzech publikacji omawiających problem zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u pacjentów z wrodzonymi osoczowymi skazami krwotocznymi. Doktorantka skupiła się szczególnie na problemie oceny włóknienia w przebiegu infekcji HCV u pacjentów, u których często istnieją przeciwwskazania do wykonania biopsji wątroby. Omawiając zalety i ograniczenia metod nieinwazyjnych, podjęła próbę oceny ich przydatności, zgodności z biopsją wątroby, ponadto analizowała różnice w zakresie omawianych metod.

Istotą wrodzonych osoczowych skaz krwotocznych, wśród których najczęściej stwierdza się hemofilię, jest niedobór lub upośledzenie funkcji pojedynczego czynnika krzepnięcia. Na przykład zmniejszenie aktywności VIII czynnika krzepnięcia powoduje hemofilię A, czynnika IX hemofilię B, czynnika XI hemofilię C, wreszcie czynnika von Willebranda - chorobę od nazwiska odkrywcy. Jak powszechnie wiadomo, leczenie tych schorzeń polega na leczeniu substytucyjnym, w oparciu o suplementację osoczopochodnych lub rekombinowanych koncentratów zawierających odpowiednie czynniki krzepnięcia. W tym momencie pojawia się problem lub wręcz niebezpieczeństwo związane z ryzykiem transmisji zakażeń, szczególnie HBV, HCV, HIV przy stosowaniu preparatów

krwiopochodnych. Problem ten nie występuje przy zastosowaniu preparatów rekombinowanych. Stąd do początku lat 90-tych ubiegłego stulecia leczenie osoczopochodnymi preparatami stanowiło bardzo duże ryzyko przekazania infekcji. Powodem był m.in. brak wiedzy o czynnikach infekcyjnych, brak testów, procedur zapobiegających przeniesieniu infekcji, brak szczepień. W związku z tym, grupa pacjentów z wrodzonymi osoczowymi skazami krwotocznymi była obarczona szczególnym ryzykiem. Wg danych literaturowych, w tej grupie częstość zakażeń HCV ocenia się na 40-90%. Zdecydowana większość tych pacjentów uległa zakażeniu przed 1991 rokiem. Również markery zakażenia HBV lub HIV są wykrywane zdecydowanie częściej niż w populacji ogólnej. Ponieważ uważa się, że śmiertelność z powodu choroby wątroby w grupie pacjentów z np. hemofilią jest wielokrotnie większa, podjęcie przez Doktorantkę próby obiektywnej oceny przydatności metod nieinwazyjnych w ocenie zaawansowania choroby wątroby jest wysoce zrozumiała i potrzebna.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska liczy 59 stron. Po spisie treści następuje streszczenie w języku polskim i angielskim, następnie krótkie Wprowadzenie dotyczące zagadnień zawartych w rozprawie i rozdział omawiający Materiał i Metody wraz z ankietą, którą otrzymywał do wypełnienia każdy zakwalifikowany do badania pacjent. Doktorantka w następnym rozdziale przedstawiła cele projektu badawczego wraz z uzasadnieniem. Rozdział V to zasadnicza część rozprawy, czyli trzy opublikowane prace, jedna pogładowa i dwie oryginalne, o łącznym IF 5,25 i punktacji MNiSW 60.000. Na kolejnych czterech stronach omawia wyżej wymienione prace, a w następnym rozdziale, liczącym 6 stron, prowadzi Dyskusję. Całość dysertacji kończą 4 wnioski, po których przedstawione jest piśmiennictwo, 99 pozycji, z którego korzystała Doktorantka omawiając istotę swojej rozprawy. Na dorobek naukowy dr Marty Kucharskiej składa się 9 pozycji.

#### Ocena pracy

Tytuł rozprawy doktorskiej odpowiada tematyce przedstawionych publikacji. We wszystkich trzech publikacjach Doktorantka jest pierwszym Autorem. Artykuły były opublikowane odpowiednio w 2015, 2016 i 2017 roku. Doktorantka przedstawiła bardzo dobrą kolejność prac, załączając jako pierwszą pracę pogładową. W pracy tej omawia możliwości nieinwazyjnej oceny stopnia włóknienia wątroby w szczególnej grupie pacjentów, jaką stanowią chorzy z przeciwwskazaniami do biopsji wątroby w związku ze zwiększonym ryzykiem powikłań pozabiegowych. Bez wątplenia pacjenci z niedoborami osoczowych





czynników krzepnięcia należą do tej grupy. Wymagają szczególnego przygotowania do zabiegu, często w warunkach szpitalnych. Dlatego metody nieinwazyjne: Fibroscan, elastografia SWE, czy analiza surowiczych markerów włóknienia FibroTest, wskaźniki APRI, Hepascore są doskonałą alternatywą diagnostyczną. W pracy tej, analizując szereg doniesień literaturowych, Doktorantka starała się ustalić poziom zgodności pomiędzy nieinwazyjnymi metodami a wynikiem histopatologicznym pobranego wycinka oraz szukała zgodności pomiędzy różnymi surowiczymi markerami włóknienia. Ze zrozumiałych względów, związanych z tytułem rozprawy, korzystała głównie z doniesień omawiających metody diagnostyki włóknienia wątroby u pacjentów zakażonych wirusami pierwotnie hepatotropowymi z niedoborami osoczowych czynników krzepnięcia.

W drugiej, oryginalnej publikacji, do badania zakwalifikowano 71 pacjentów, u których analizowano występowanie koinfekcji. Wykazano, że największy odsetek pacjentów miał w przeszłości kontakt lub jest zakażony HBV. Co ciekawe, i należy traktować to spostrzeżenie pozytywnie, tylko jeden pacjent w analizowanej grupie był zakażony HIV. Zgoła odmienne dane pochodzą z Europy Zachodniej lub Ameryki Północnej. Doktorantka w bardzo logiczny i wiarygodny sposób tłumaczy to zjawisko. Istotne jest również spostrzeżenie o wysokim odsetku zakażeń wirusami hepatotropowymi wśród pacjentów z hemofilią, koniecznych w tej grupie badaniach przesiewowych oraz zalecaniu szczepień profilaktycznych.

Praca trzecia, jak wspomina Autorka, jest pierwszą w Polsce, w której oceniono stopień włóknienia wątroby u pacjentów z wrodzonymi osoczowymi skazami krwotocznymi i zakażeniem HCV przy zastosowaniu metod nieinwazyjnych. Dodatkowym walorem tej publikacji jest analiza czynników wpływających na postęp włóknienia, m.in. czynniki demograficzne, genotyp HCV, koinfekcje, choroby współistniejące. Autorka widzi również pewne niedoskonałości wymagające dalszych badań, m. in. problem braku zgodności między elastografią a surowiczymi markerami włóknienia, postulując posługiwanie się więcej niż jednym narzędziem.

Podjmując się wykonania pracy doktorskiej lek. Marta Kucharska wykazała się dużą wiedzą, zrozumieniem problemu oraz umiejętnościami organizacyjnymi, sprawnym posługiwaniem się danymi z piśmiennictwa oraz zdolnościami wyciągania właściwych wniosków. Przedstawiony do recenzji cykl prac stanowi spójną tematycznie całość. Oczywiście wszystkie prace były już wcześniej poddane ocenie przed przyjęciem ich do



druku, co w pewnym sensie ułatwia recenzję rozprawy doktorskiej. Należy jednak zwrócić uwagę na pozostałe, bardzo wartościowe fragmenty monografii, które w znacznym stopniu uzupełniają całość, pozwalają zrozumieć tok myślenia Doktorantki, zaplanowanie badań czy kolejność przedstawionych prac. Szczególnie wartościowy rozdział stanowi Dyskusja, gdzie Autorka bardzo sprawnie i dojrzałe przedstawia na tle swoich spostrzeżeń wyniki innych Autorów, polemizuje z nimi, podejmuje próby wytłumaczenia pewnych zjawisk, posługuje się sprawnie językiem i literaturą. Wnioski odpowiadają założonym celom.

- Z naukowego punktu widzenia najbardziej wartościowe są następujące spostrzeżenia:
- pacjenci z wrodzonymi osoczowymi skazami krwotocznymi, szczególnie populacja starszych chorych, powinna mieć wykonywany szeroki panel badań serologicznych w związku z potencjalnym ryzykiem zakażeń patogenami przenoszonymi drogą parenteralną
  - w tej grupie chorych z współwystępowaniem zakażeń wirusami pierwotnie hepatotropowymi nieinwazyjne metody oceny włóknienia są cennym i przydatnym uzupełnieniem diagnostyki hepatologicznej, jednak z powodu niejednoznaczności i niekiedy niezgodności wyników wymagana jest ostrożność w interpretacji. Problem ten wymaga dalszych badań
  - pacjenci z wrodzonymi osoczowymi skazami krwotocznymi stanowią grupę bardzo niejednorodną, zdecydowanie wymagają wielodyscyplinarnej opieki.

Z obowiązku Recenzenta przekazuję Doktorantce uwagi, które jednak nie mają wpływu na całość mojej pozytywnej oceny:

- na stronie 13 w rozdziale Materiał i metody wymieniając testy serologiczne podano „anty-HAV” bez podania klas immunoglobulin, podobnie na str. 5. Ponadto, proponuję ujednoczyć na 13 stronie pisownię przeciwciał, z myślnikiem lub bez.
- nie znaleziono dokładnej informacji dotyczącej sformułowania „samoistna eliminacja HCV RNA”. Na ilu oznaczeniach, jak rozłożonych w czasie opierała się Doktorantka (strona 41, 46)? Również nie znaleziono wytłumaczenia w pracy trzeciej z 2017 roku, strona 413 lub tabela nr 1.


**W podsumowaniu, przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Marty Kucharskiej pt. „Ocena zaawansowania włóknienia wątroby u chorych z niedoborami osoczowych czynników krzepnięcia i przewlekłym zakażeniem HCV” spełnia wszystkie warunki stawiane tego typu opracowaniom.**





Wnoszę, więc do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Marty Kucharskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji pracy z uwagi na jej walory poznawcze, przede wszystkim w zakresie poszukiwania i interpretacji nieinwazyjnych metod oceny stopnia włóknienia w przebiegu zakażenia wirusami hepatotropowymi w szczególnej grupie pacjentów, jakimi są chorzy z wrodzonymi niedoborami osoczowych czynników krzepnięcia.

A handwritten signature in blue ink, reading "Arleta Kowala-Piaskowska". The signature is written in a cursive style and is positioned above a horizontal dotted line.

Prof. dr hab. n. med. Arleta Kowala-Piaskowska