



Akceptuję
HJM

20.03.2023 r., Wrocław

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
pt. „Odmienności w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentek z pierwotnym zapaleniem dróg
żółciowych (PBC)” lek. Joanny Bidiuk**

Pomimo rozlicznych, znanych od dawna powiązań fizjo- i patofizjologicznych między wątrobą a układem sercowo-naczyniowym, kardiopatologia jako gałąź nauk medycznych pozostawała i pozostaje w cieniu innych, jej pokrewnych podspecjalizacji „łączonych”, w tym: kardiologii, kardiologii i kardiologii. Dostrzec jednak można na przestrzeni ostatnich lat wzmożone zainteresowanie wspomnianym obszarem, a wyrazem tego zjawiska (jednym w wielu, choć szczególnie przemawiającym do wyobraźni z uwagi na volumen dzieła) jest pierwsza, ponad 340-stronicowa edycja podręcznika „*Cardio-Hepatology: Connections Between Hepatic and Cardiovascular Disease*” pod redakcją Tatsunori Taniguchi oraz Samuela Lee, która ukazała się nakładem wydawnictwa Academic Press we wrześniu 2022 roku, jako pierwsze tego typu opracowanie w historii.

Kardiomiopatia wątrobowa (ang. *cirrhotic cardiomyopathy*) jest definiowana jako dysfunkcja mięśnia sercowego u pacjentów z marskością wątroby. Naturę tego schorzenia dobrze oddaje tytuł jednej z prac poglądowych, opublikowanej w ostatnim czasie: „*Cirrhotic Cardiomyopathy – A Veiled Threat*”. Dysfunkcja serca ma zwykle przebieg bezobjawowy w spoczynku i z tego powodu pozostaje najczęściej nierozpoznana, a ujawnia się przy zwiększonym obciążeniu układu sercowo-naczyniowego, (np. podczas wysiłku fizycznego). Z upływem czasu jednak dysfunkcja serca postępuje i, zgodnie z najnowszymi doniesieniami, przyczynia się do rozwoju powikłań marskości wątroby, w tym zespołu wątrobowo-nerkowego. Postulowano ponadto, że kardiomiopatia wątrobowa jest główną przyczyną dekomensacji układu krążenia u pacjentów poddawanych operacji przeszczepienia wątroby i jest odpowiedzialna za zwiększoną śmiertelność okołoperacyjną.

W powyżej zarysowanym kontekście, temat dysertacji lek. Joanny Bidiuk koncentrujący się wokół morfologii i funkcji układu sercowo-naczyniowego w grupie pacjentek cierpiących na pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC) uważam za interesujący i klinicznie ważny.

Przedłożona do recenzji dysertacja została zawarta na 81 stronach maszynopisu standardowego formatu i posiada strukturę typową dla rozprawy doktorskiej, obejmującą dziewięć rozdziałów, tj. wstęp, cel pracy, materiały i metody, analiza statystyczna, wyniki, dyskusja, wnioski i piśmiennictwo. Pracę uzupełniają: spis treści, wykaz skrótów użytych w tekście, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz, załączona do maszynopisu, opinia Komisji Bioetycznej przy Warszawskim

Uniwersytecie Medycznym. Lista cytowanych w pracy źródeł obejmuje 63 pozycje, w znakomitej większości publikacje w pismach anglojęzycznych.

Podzielenie poszczególnych rozdziałów na podrozdziały jest zabiegiem korzystnym, znacząco ułatwiającym Czytelnikowi poruszanie się w pracy, która – z uwagi na mnogość poruszanych wątków i analizowanych parametrów – może być, w mojej opinii, trudna w odbiorze. Struktura pracy nie budzi większych zastrzeżeń; zachowano właściwe proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami rozprawy. Dyskusyjne wydaje się jedynie wyodrębnienie analizy statystycznej jako odrębnego rozdziału, a nie podrozdziału w obrębie rozdziału „Materiały i metody”, zwłaszcza, że opis metod statystycznych zajmuje zaledwie siedem wierszy tekstu. Ponadto, tytuł rozdziału trzeciego – „Materiały i metody” wydaje się nieco niefortunny, jeśli odnosimy słowo „materiały” do materiału badawczego, czyli w eksperymencie z udziałem ludzi – grupy badanej. Bardziej rozbudowanego komentarza, który przedstawiam w dalszej części recenzji, wymaga wykaz skrótów użytych w tekście, a właściwie polityka stosowania skrótów, jaką obrała Doktorantka.

Wstęp pracy liczy osiem stron i stanowi zwięzłe podsumowanie obecnego stanu wiedzy w zakresie zagadnień, których dotyczy – w mniejszym lub większym stopniu – niniejsza rozprawa. Doktorantka w interesujący sposób przedstawia ewolucję obszaru kardiopatologii na przestrzeni ostatnich dwóch dekad, umiejętnie wplatając w rys historyczny kluczowe informacje dotyczące patofizjologii czy obowiązujących i rozważanych kryteriów rozpoznawania kardiomiopatii wątrobowej. Omówienie czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych zajmuje nieco ponad stronę i tak skondensowana forma jest zrozumiała i właściwa, bowiem rozprawa nie dotyczy bezpośrednio wartości prognostycznej analizowanych parametrów. Centralny punkt wstępu stanowi naturalnie charakterystyka pierwotnego zapalenia dróg żółciowych, obejmująca definicję choroby, epidemiologię, patogenezę, obraz kliniczny, rozpoznanie oraz leczenie. Wstęp zamyka podrozdział „PBC a układ sercowo-naczyniowy”, koncentrujący się wokół wskazanych w literaturze oraz potencjalnych związków między PBC, czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego a śmiertelnością. W mojej opinii, należało uzupełnić ten podrozdział o zwięzłe zestawienie dostępnych danych dotyczących zmian w układzie sercowo-naczyniowym, towarzyszących PBC, bowiem to właśnie same odmienności w morfologii i czynności układu sercowo-naczyniowego stanowią przedmiot niniejszej rozprawy, a nie ich postulowane znaczenie rokownicze. Można się było również pokusić o podrozdział poświęcony dysfunkcjom kontroli autonomicznej w układzie sercowo-naczyniowym, jakie towarzyszą wielu chorobom układu krążenia, oraz wartości prognostycznej tych dysfunkcji. Ten wątek badania reprezentuje bowiem obszar, który w moim odczuciu, jest klinicystom nieco obcy, z uwagi na mniejsze znaczenie kliniczne. Wszak, metody oceny czynności baroreceptorów tętnicznych nie są wykorzystywane w praktyce klinicznej tak powszechnie jak, chociażby techniki ultrasonograficzne.

Cel pracy oraz hipoteza badawcza, sprecyzowane w rozdziałach, odpowiednio, drugim i trzecim, odpowiadają treści rozprawy i są poprawne pod względem merytorycznym, choć sam sposób, w jaki sformułowano hipotezę badawczą, o następującej treści: „*Zmiany* morfologiczne i funkcjonalne układu sercowo-naczyniowego u pacjentek z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) *różnią się* w porównaniu do osób zdrowych” wydaje się stylistycznie dyskusyjny.

Rozdział czwarty „Materiały i metody”, liczący 16 stron zawiera wyczerpujące, miejscami wręcz drobiazgowo omówienie aspektów metodologicznych pracy, w szczególności charakterystykę badanej grupy, protokół badania oraz opis poszczególnych metod. Na szczególne uznanie zasługuje kompleksowe podejście do badanego zagadnienia, obejmujące badanie echokardiograficzne, kardioreografię impedancyjną, oraz metody nieinwazyjnej oceny równowagi współczulno-przywspółczulnej i regulacji odruchowej w układzie krążenia. Ten niewątpliwie mocny punkt pracy wiąże się jednak z pewnym wyzwaniem, polegającym na zaprezentowaniu wyników w taki sposób, aby Czytelnik – nie zawsze wykwalifikowany echokardiografista, nie zawsze – naukowiec wykorzystujący w swojej pracy badawczej metody oceny układu autonomicznego, a prawie nigdy – specjalista w obu obszarach, nie poczuł się zagubiony w gąszczu analizowanych parametrów i miał jakiegokolwiek szanse zbudowania pełnego obrazu badania. Odnoszę wrażenie, że można było uczynić więcej, aby droga Czytelnika przez rozprawę nie była „przeprawą” przez rozprawę. Przykładowo, umieszczenie w pracy zestawienia (w formie infografiki bądź tabeli) analizowanych parametrów wraz ze zwięzłym, hasłowym wyjaśnieniem każdego z nich znacząco ułatwiłoby Czytelnikowi stojące przed nim zadanie. Lista parametrów, jakie włączono do analizy również wydaje się być nazbyt rozbudowana (szczególnie w odniesieniu do zmienności ciśnienia tętniczego). Warte docenienia jest natomiast uzupełnienie rozdziału o 13 rycin, stanowiących graficzne przedstawienie wyników w oryginalnej formie, dostarczanej przez oprogramowanie echokardiografu oraz aparat Task Force Monitor.

Wśród drobnych niedociągnięć wymienić należy brak opisu sposobu rekrutacji kobiet do grupy kontrolnej. W treści rozdziału znajdujemy zapis o pobieraniu krwi „pacjentkom z grupy kontrolnej”. Rodzi się pytanie o to, czy grupa kontrolna była „zasadniczo zdrowa”, czy były to pacjentki leczone w szpitalu z innych przyczyn (nie-kardiologicznych i nie-hepatologicznych).

W podrozdziale dotyczącym zmienności rytmu serca i ciśnienia tętniczego nie wyjaśniono, w jaki sposób obliczane są składowe widma LF i HF podane w jednostkach znormalizowanych (odsetek całkowitej mocy widma, po wyłączeniu pasma VLF). Doktorantka wykorzystuje w ocenie zmienności rytmu serca jedynie techniki spektralne, pomijając zupełnie elementy domeny czasowej, powszechnie znane i – w porównaniu do parametrów spektralnych – łatwiejsze w interpretacji, m. in. wskaźnik SDNN – odchylenie standardowe czasu trwania wszystkich odstępów RR w analizowanym fragmencie, wyrażane w ms. Nie jest to oczywiście błąd, ale na potrzeby publikacji, które najpewniej powstaną w oparciu o zebrane dane, sugeruję posłużenie się kluczowymi parametrami z obu domen, czasowej i spektralnej.

W części poświęconej ocenie funkcji baroreceptorów tętnicznych należało ponadto sprecyzować wartość przesunięcia sygnału EKG względem ciśnienia skurczowego, jaką zastosowano w analizie przy użyciu metody sekwencyjnej, bowiem wielu autorów preferuje „parowanie” odstępu RR danego cyklu pracy serca z wartością ciśnienia z poprzedzającego cyklu (innymi słowy, sygnał EKG przesunięty względem ciśnienia o jeden cykl do przodu).

W opisie analizy statystycznej, zawartym w rozdziale piątym, Doktorantka podaje, że do oceny istotności różnic między grupami w przypadku zmiennych o rozkładzie nienormalnym wykorzystano test Wilcoxon, podczas gdy nieparametrycznym odpowiednikiem testu t-studenta dla prób niezależnych jest test U Manna-Whitneya. Test Wilcoxon stosuje się w odniesieniu do prób zależnych. Pozostała część analizy statystycznej nie budzi zastrzeżeń.

Rozdział szósty, zawierający zestawienie i omówienie uzyskanych wyników liczy 22 strony i został przygotowany poprawnie, choć jego lektura nie jest, w moim odczuciu, łatwa (podobnie jak lektura rozdziału „Materiały i metody”). Uzyskane wyniki wskazują, że pierwotnemu zapaleniu dróg żółciowych, bez względu na występowanie marskości wątroby, towarzyszy powiększenie jam serca oraz powiększenie aorty (w oparciu o wartości bezwzględne oraz wartości standaryzowane względem powierzchni ciała), zwiększenie funkcji skurczowej lewej komory (znajdujące odbicie w wyższych wartościach frakcji wyrzutowej lewej komory oraz wyższych wartościach parametrów odkształcenia podłużnego i wskaźników tzw. *myocardial work*) oraz osłabienie funkcji rozkurczowej lewej komory (wyrażające się wyższymi wartościami wskaźnika E/e' oraz niższymi wartościami e' i E/A). Nie odnotowano istotnych różnic między grupą PBC a grupą kontrolną w wartościach parametrów hemodynamicznych (ocenianych dwiema metodami, przy użyciu echokardiografii oraz kardioreografii impedancyjnej).

Wyniki w zakresie oceny autonomicznej kontroli czynności układu krążenia są trudne w interpretacji. Całkowita zmienność rytmu serca wyrażona w wartościach bezwzględnych (ms^2), a także składowe nisko- i wysokoczęstotliwościowe podane w jednostkach bezwzględnych nie różniły się istotnie pomiędzy porównywanymi grupami, choć wartości liczbowe podane w tabelach były znacząco niższe w grupie PBC (np. średnia całkowita gęstość mocy widma [PSD-RRI]: 1592 vs. 1052 ms^2 , dla grupy kontrolnej i grupy PBC, odpowiednio). Wysokie wartości p (dla przytoczonego przykładu, $p = 0,985$) nie dziwią jednak, gdy spojrzymy na rozrzut wyników wokół średniej czy mediany; wartości odchylenia standardowego i przedziału międzykwartyłowego dla analizy HRV w domenie spektralnej są równe, a nawet 2- lub 3-krotnie wyższe od, odpowiednio, średniej lub mediany. Proponuję rozważenie analizy z wykorzystaniem wartości logarytmowanych parametrów spektralnych HRV. W mojej opinii, pacjentki z PBC cechowało obniżenie całkowitej zmienności rytmu serca oraz jej składowych, co byłoby również zgodne z danymi literaturowymi, ale analiza statystyczna tych różnic nie uchwyciła. Co więcej, podejrzewam, że Doktorantka wyciągnęła podobne wnioski, ponieważ we

fragmencie dyskusji dotyczącym oceny układu autonomicznego podaje, że w grupie pacjentek z PBC zwracała uwagę „(...) niższa wartość całkowitej gęstości widma mocy dla HRV (Tabela 18).” Warto byłoby jednak to stwierdzenie uzasadnić, ponieważ w tabeli 18 takiej różnicy nie ma. Wartość $p = 0,985$ należy interpretować jako brak różnicy pomiędzy grupami.

Obraz aktywności układu autonomicznego w PBC, jaki rysuje się w oparciu o uważną lekturę tabeli 18 i podrozdziału 6.6.2., przy uwzględnieniu jedynie różnic istotnych statystycznie (bądź różnic znajdujących się na granicy istotności statystycznej) jest zaskakujący. Wyższe (w porównaniu z grupą kontrolną) wartości mocy widma HF i niższe wartości mocy widma LF (dla obu – wyrażone w jednostkach znormalizowanych), oraz niższe wartości wskaźnika LF/HF wskazują na wzmożoną aktywność przywspółczulną, nie zaś – jak podano w rozdziale „Dyskusja” – „nieznaczną przewagę aktywności współczulnej”. Różnic takich nie odnotowano w analizie dla podgrupy pacjentek z PBC bez marskości wątroby. Nie odnotowano ponadto różnic w czułości odruchu z baroreceptorów tętnicznych, ocenianej nieinwazyjnie metodą sekwencyjną.

Tekst poszczególnych podrozdziałów rozdziału „Wyniki” jest w części redundantny względem tabel. Przytaczanie w tekście wartości, które Czytelnik może odnaleźć w tabelach powinno być sporadyczne i służyć zaprezentowaniu konkretnej, ogólnej myśli czy obserwacji. Tutaj natomiast, przynajmniej w pewnych fragmentach, brakuje syntetycznego ujęcia wyników. Za przykład posłużyć może podrozdział „6.2. Charakterystyka kliniczna grupy PBC non ESLD”, w którym, na przestrzeni dwóch akapitów, Doktorantka przytacza zakres i średnią wieku pacjentek (średnia oraz odchylenie standardowe [SD]), masę ciała i wskaźnik masy ciała (średnia oraz SD), liczbę pacjentek z nadwagą, otyłością, autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2, oraz liczbę pacjentek stosujących kwas ursodeoksycholowy, prednizon oraz statynę. Wszystkie wymienione wartości znajdują się ponadto w tabeli 1 oraz 3.

Prezentacja wyników traci na przejrzystości również z powodu skrótów, jakie wykorzystano do nazwania badanych podgrup. Zgodnie z informacją podaną w podrozdziale „Charakterystyka pacjentów” (na marginesie, raczej „pacjentek”, ponieważ wielokrotnie w pracy Doktorantka stosuje feminatywy) pacjentki ze schyłkową niewydolnością wątroby marskiej (ang. end-stage liver disease, ESLD) zostały wykluczone z ostatecznej analizy. W mojej opinii, stosowanie w całej rozprawie skrótu „PBC non ESLD” (zamiast „PBC”) jest nieuzasadnione, a wręcz mylące, bo sprawia, że Czytelnik, zapoznając się z analizami dla grupy PBC non ESLD, oczekuje analogicznych analiz dla grupy PBC ESLD. Co więcej, w omawianym rozdziale Doktorantka wprowadza nowe skróty, odpowiadające dalszemu podziałowi grupy PBC non ESLD, tj. PBC nC – pacjentki bez marskości wątroby, oraz PBC c – pacjentki z marskością wątroby. Skróty PBC nC i PBC c nie pojawiają się w rozdziale „Materiały i metody”; próżno ich również szukać na rycinie 10, przedstawiającej podział grupy badanej na podgrupy, czy też w wykazie skrótów. Fakt wyodrębnienia dwóch podgrup, tj. pacjentek z- i bez marskości wątroby, podany na stronie 47, w rozdziale „Wyniki” powinien być raczej umieszczony w opisie metod.

Zmienne o charakterze ciągłym prezentowane są jako średnia i odchylenie standardowe oraz mediana i przedział międzykwartylowy, wbrew informacji zawartej w rozdziale „Analiza statystyczna” (zgodnie z którą zmienne miałyby być przedstawione w tylko jeden z podanych sposobów, w zależności od normalności rozkładu). Z tego też względu Czytelnik nie dowie się z treści rozprawy, czy zmienna posiadała rozkład normalny, oraz czy podany poziom p odnosi się do porównań z użyciem testów parametrycznych czy nieparametrycznych. Nie sprecyzowano ponadto, czy liczby podane w tabelach zestawiających zmienne kategoryjne odnoszą się do liczby czy do odsetka pacjentek, wykazujących/nie wykazujących danej cechy.

Wykresy typu „ramka-wąs” zestawione na rycinach 11 i 12 stanowią świetne, graficzne podsumowanie kluczowych wyników badania; szkoda, że nie sprecyzowano, co oznacza punkt środkowy, ramka i wąs (prawdopodobnie – średnią, odchylenie standardowe i zakres minimum – maksimum, odpowiednio).

W rozdziale siódmym – „Dyskusja” – Doktorantka umiejscawia uzyskane wyniki w kontekście literaturowym. Dyskusja jest prowadzona w odpowiednim tempie, w czytelny i logiczny sposób, w oparciu o właściwie dobraną literaturę i jest świadectwem znakomitego przygotowania merytorycznego oraz bogatej wiedzy klinicznej Doktorantki. Jedynym fragmentem, co do którego można mieć pewne zastrzeżenia jest omówienie wyników w zakresie czynności układu autonomicznego – dosyć skąpe i pozbawione wyraźnie zarysowanej konkluzji. Składam to jednak na karb trudnego w jednoznacznej interpretacji obrazu wyników.

Umieszczone na końcu „Dyskusji” zwięzłe omówienie ograniczeń badania jest dowodem naukowej dojrzałości, ale również zdolności do krytycznej analizy własnych dokonań.

Doktorantka, w oparciu o zrealizowane badanie sformułowała dwa wnioski, które zostały przedstawione w rozdziale ósmym. Wnioski odpowiadają celowi pracy oraz uzyskanym wynikom i są poprawne, choć pewną powszechnie przyjmowaną konwencją, której tutaj nie zachowano, jest formułowanie wniosków w liczbie równej liczbie celów badania, tak aby każdemu celowi badania odpowiadał konkretny wniosek. Dodatkowo, drugi z wniosków mógłby być bardziej precyzyjny w odniesieniu do obrazu czy kierunku dysfunkcji układu autonomicznego. Jak wyjaśniłem powyżej, po części rozumiem jednak powody tego zabiegu.

Osobnego komentarza wymagają wykorzystane w tekście skróty. Zasady posługiwania się skrótami, jakie przyjęto w dysertacji są dla mnie zupełnie niezrozumiałe, a śmiem wręcz twierdzić, że takich zasad nie było. Część terminów zostaje użyta w tekście po raz pierwszy w formie skrótu, bez objaśnienia. Wprowadzenie skrótu następuje kilka lub kilkanaście stron dalej. Pewne terminy pojawiają się w tekście często (ale nie zawsze) w formie pełnej, ze skrótem podanym w nawiasie (np. zmienność rytmu serca, HRV). Takie „wprowadzanie” skrótu jest powtarzane na przestrzeni całej dysertacji. W

wykazie skrótów umieszczono powszechnie znane jednostki miar (metr, mililitr, milisekunda), a jednocześnie pominięto inne, ważniejsze i mniej znane skróty, w tym skrót „PBC nC”, stosowany w odniesieniu do jednej z badanych podgrup.

Podsumowując, warstwa merytoryczna pracy jest niewątpliwie wartościowa i zasługuje na wysoką ocenę. Temat dysertacji dotyka istotnego, choć wciąż jeszcze słabo poznanego zagadnienia klinicznego. Koncepcja badania obejmuje kilka wątków badawczych, a przez to umożliwia kompleksową i wielopłaszczyznową analizę morfologii i czynności układu krążenia w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych. Uzyskane wyniki stanowią znaczący wkład w obecny stan wiedzy w zakresie patofizjologii PBC.

Pragnę podkreślić, że naświetlone w recenzji niedociągnięcia w znakomitej większości odnoszą się do formy a nie treści, tj. do sposobu zaprezentowania badania, a nie do jego zawartości merytorycznej i nie mogą, żadną miarą, umniejszyć jego znaczącej wartości naukowej. Jestem przekonany, że zostaną one skorygowane na etapie przygotowywania manuskryptów prac naukowych, lub też przestaną mieć zastosowanie w uwagi na odmienną, skondensowaną formę artykułu naukowego.

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska pt. „Odmienności w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentek z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC)” lek. Joanny Bidiuk spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Przedstawiam wniosek do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Joanny Bidiuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Bartłomiej Paleczny

