

Prof. dr hab.med. Krystyna Zawilska
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego;
Centrum Diagnostyczno- Lecznicze INTERLAB
ul. 28 Czerwca 1956 r. nr 161
61-505 Poznań; tel. 61 8333949; fax 61 8331785
e.mail: k.zawilska@interia.pl
tel. kom. 604 425 452

Poznań, 22. 04. 2016 r.

**Recenzja pracy doktorskiej lek. Pawła Rogalskiego pt. „Zaburzenia hemostazy
a występowanie krwawień żylakowych z górnego odcinka przewodu pokarmowego
u pacjentów z marskością wątroby”**

Tematem pracy doktorskiej lek. Pawła Rogalskiego jest porównanie zmian jakie występują u chorych z marskością wątroby w zakresie parametrów krzepnięcia i fibrynolizy w zależności od przebytego krwawienia żylakowego, w celu wykrycia ewentualnych czynników predykcyjnych krwawień w tej grupie chorych. Jest to zagadnienie ważne zarówno z poznawczego punktu widzenia jak i dla medycyny praktycznej, ponieważ rutynowe badania krzepnięcia cechują się bardzo małą przydatnością w określaniu zagrożenia krwotocznego i nie dostarczają wystarczających wytycznych dla podejmowania decyzji o korygowaniu koagulopatii. Wstęp został opracowany bardzo szeroko i oprócz podstawowych informacji o krwawieniach żylakowych z górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz o podstawach fizjologicznej hemostazy i metodach jej badania, zawiera najnowsze informacje dotyczące zagadnień objętych tematem pracy, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń hemostazy u pacjentów z marskością wątroby. Nieścisłym jest sformułowanie na str. 17, że metaloproteinaza ADAMTS13 jest odpowiedzialna za wychwyt czynnika von Willebranda – powoduje ona rozpad wiązania pomiędzy tyrozyną1605 a metioniną 1606 w cząsteczce tego białka. Nieprawidłowym jest określenie „aktywność plazminogenu” na str. 19, gdyż to nie jest białko obdarzone jakąkolwiek aktywnością enzymatyczną. W akapicie 4.2. na str. 20 „Ocena liczby i funkcji płytek krwi” należałoby dołączyć informację o badaniu czasu okluzji w aparacie PFA-100 albo PFA-200, gdyż jest to aktualnie praktycznie ważna metoda oceniająca hemostazę pierwotną, zastępująca oznaczanie czasu krwawienia.

Autor włączył do badań 58 chorych z marskością wątroby – 32 z średnimi lub dużymi żylakami przełyku, żołądkowo-przełykowymi lub żylakami żołądka bez wcześniejszych krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, oraz 26 pacjentów po przebytym krwawieniu z żylaków górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Zastosowano nowoczesne metody badawcze – tromboelastometrię, pomiar generacji trombiny z zastosowaniem testu chromogenego ThromboPath oraz badanie agregacji płytek pod wpływem ADP metodą impedancyjną z zastosowaniem analizatora Multiplate. Badanie tromboelastometryczne (TEM) umożliwiło Autorowi globalną ocenę krzepnięcia krwi u pacjentów oraz pośredni wgląd w funkcję płytek krwi na podstawie różnicy maksymalnej spójności skrzepu w badaniu ex-TEM i fib-TEM. Zaletą pracy jest też równoległa ocena aktywności wybranych czynników krzepnięcia (czynnika VII, VIII i czynnika von Willebranda) oraz aktywności antytrombiny.

Uzyskane wyniki badań Autor przedstawił w sposób łatwy do percepcji, poprawnym językiem i w ładnej szacie graficznej. W pracy tej wykazano, że pomimo zaburzeń stwierdzanych w przesiewowych badaniach krzepnięcia, układ hemostazy pacjentów z marskością wątroby pozostaje w stanie równowagi, a krwawienia z żylaków górnego odcinka przewodu nie wykazują związku z zaburzeniami hemostazy. Jest to zgodne z obserwacjami innych autorów i ważne dla praktyki klinicznej, gdyż wskazuje na brak uzasadnienia dla toczenia preparatów krwiopochodnych w celu korygowania np. przedłużonego czasu protrombinowego.

Pewne wątpliwości nasuwają się przy analizie wyników zamieszczonych w Tab. 2.4.1. – wyniki agregacji płytek są w dużej mierze zależne od ilości płytek, która istotnie się różniła pomiędzy grupami, poza tym rozrzut wyników jest bardzo duży. Wniosek 4 o kompensacyjnej roli płytek u pacjentów po przebytym krwawieniu z żylaków górnego odcinka przewodu pokarmowego wynika tylko z pośredniej dedukcji. Potwierdzenie tego wniosku wymagałoby bezpośredniej oceny i porównania czynności płytek krwi w obu grupach pacjentów. Podobnie ostrożniej sformułowany powinien być wniosek 5 o większej skłonności pacjentów z marskością wątroby po przebytych krwawieniach żylakowych do incydentów zakrzepowo-zatorowych, gdyż wynika on tylko z większej oporności osocza pacjentów tej grupy na antykoagulacyjne działanie białka C, stwierdzonej w teście Thrombopath. W pracy oceniono aktywność tylko jednego naturalnego antykoagulantu osoczonego – antytrombiny, dlatego wniosek 6 o przydatności oznaczania aktywności naturalnych antykoagulantów osoczkowych do oceny stopnia zaawansowania niewydolności wątroby w przebiegu marskości nie wydaje mi się w pełni uzasadniony. Nie została bowiem

zbadana aktywność pozostałych naturalnych antykoagulantów: białka C, białka S i inhibitora drogi krzepnięcia zależnej od czynnika tkankowego -TFPI.

Należy podkreślić szeroki zakres wiadomości, które Autor zamieścił w rozdziale „Dyskusja”. Zestaw piśmiennictwa (125 pozycji) obejmuje starannie wybrane, dawne i aktualne osiągnięcia w dziedzinach związanych z tematem pracy.

Podsumowując stwierdzam, że praca doktorska lek. Pawła Rogalskiego świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu Autora do pracy naukowej. Analiza objęta tematem pracy doktorskiej jest oparta na stosunkowo dużym materiale chorych z marskością wątroby, została przeprowadzona bardzo starannie, nowoczesnymi metodami badawczymi, z dużym nakładem pracy.

Rozprawa lek. Pawła Rogalskiego pt. „Zaburzenia hemostazy a występowanie krwawień żylakowych z górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z marskością wątroby” spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim, wnoszę więc o dopuszczenie na jej podstawie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. Krystyna Zawilska