



Katowice, 05/02/2016

Recenzja rozprawy doktorskiej Pawła Rogalskiego „Zaburzenia hemostazy a występowanie krwawień żylakowych z górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z marskością wątroby”

Krwawienie z żylaków przełyku jest jednym z najbardziej urgencyjnych stanów w gastroenterologii, wymagających dostępu do wysoko wykwalifikowanej kadry, pracującej w dobrze zorganizowanym ośrodku endoskopowym. Mimo, że śmiertelność związana z krwotokiem żylakowym uległa na przestrzeni ostatnich 20 lat znacznemu zmniejszeniu, to nadal powikłanie to jest związane z poważnym ryzykiem zgonu. U większości chorych z marskością wątroby żylaki przełyku nie są źródłem krwawienia podczas kilkuletniej obserwacji. Według powszechnej wiedzy ryzyko pojawienia się pierwszego krwotoku jest zwiększone w przypadku dużych żylaków, obecności na ich powierzchni endoskopowych znamion zagrażającego krwawienia i zaawansowania klinicznego marskości wątroby. Wynika z tego, że ryzyko krwawienia rośnie w miarę postępu choroby, a więc w ocenie prawdopodobieństwa krwawienia istotne mogą być informacje o czasie, jaki upłynął od rozpoznania marskości.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Pawła Rogalskiego pt. „Zaburzenia hemostazy a występowanie krwawień żylakowych z górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z marskością wątroby” liczy 107 stron, zawiera 32 tabele i 16 rycin. We wstępie Autor w sposób pełny i przystępny przedstawił aspekty patofizjologiczne krwawiących żylaków przełyku, klasyfikacje endoskopowe oraz metody prewencji i leczenia krwotoku z żylaków przełyku. Ponadto w sposób kompetentny naświetlił stan wiedzy o zaburzeniach układu krzepnięcia i fibrynolizy oraz nieprawidłowościach czynnościowych płytek krwi w marskości wątroby. Autor podkreślił słabości metodologiczne dotychczas opublikowanych prac na temat pozaendoskopowych czynników ryzyka krwotoku z żylaków przełyku. Celem badania było porównanie stanu koagulologicznego chorych, u których



wystąpiło krwawienie (ponad 3 tygodnie przed włączeniem do badania) z pacjentami, u których są obecne średnie lub duże żylaki, lecz krwawienie do czasu zakończenia badania nie wystąpiło. Hipoteza pracy zakładająca, iż skłonność do krwotoków z żylaków przełyku wynika z zaburzeń krzepnięcia krwi jest dość śmiała, bowiem kwestionuje pierwszoplanowe znaczenie wielkości ciśnienia wrotnego.

W badaniu posłużono się metodą tromboelastografii i pomiarem generacji trombiny. Wybór metod jest trafny, bowiem oceniają one najlepiej końcowy szlak układu krzepnięcia krwi, decydujący o skłonności do nadkrzepliwości lub skazy krwotocznej. Należy jednak zauważyć, że metody te nie posiadają zakresu wartości referencyjnych i bardziej nadają się do śledzenia zmian u pojedynczego pacjenta niż do badań porównawczych. W pracy badano też aktywność wybranych czynników krzepnięcia (VII, VIII, von Willebrand), stężenie endogennego antykoagulantu (antytrrombina III), a także komponentę fibrynolityczną układu krzepnięcia. Badano też aktywność agregacyjną płytek krwi stymulowaną ADP. W badaniu zdefiniowano szereg kryteriów wykluczających, które mogły mieć niezależny wpływ na układ krzepnięcia krwi, przede wszystkim stosowanie leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatektywnych oraz obecność chorób infekcyjnych i nowotworowych.

Profil wyników stężenia czynników krzepnięcia krwi jest potwierdzeniem wiedzy o zmianach w systemie krzepnięcia w marskości wątroby, czyli zwiększone stężenie czynnika von Willebrand i czynnika VIII. U pojedynczych chorych z marskością należy również liczyć się z obecnością zespołu hiperfibrinolitycznego. Zjawisko to wykryto u pojedynczego chorego. Porównawcza charakterystyka badanych wskazuje, że w grupie z przebyłym krwawieniem pacjenci byli „bardziej chorzy”, bowiem posiadali znamienne większy wskaźnik INR, niższą liczbę płytek, większe stężenie bilirubiny i większą aktywność AST niż w grupie bez krwawienia. Zgodnie z oczekiwaniem posiadali oni też wyższą punktację w skali MELD. Teoretycznie niejednakowe zaawansowanie choroby wątroby mogło przekładać się na stan układu krzepnięcia badanych, co znajduje potwierdzenie w niższym stężeniu czynników syntetyzowanych w wątrobie (antytrrombina, czynnik VII) u chorych po przebyłym krwotoku.

Prezentacja wyników jest szczegółowa i przejrzysta. Wskaźniki efektywności generacji trombiny i tromboelastometrii oraz inne badane parametry nie wykazały



Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii
ul. Medyków 14
tel. +48 (32) 7894401 | fax. +48 (32) 7894402
mhartleb@sum.edu.pl | www.sum.edu.pl

znamiennych różnic między obu badanymi grupami, co świadczy o braku istotnego wpływu zaburzeń koagulologicznych na fakt wystąpienia krwawienia. Pewien niedosyt pozostawia brak informacji o krótkoterminowej obserwacji chorych po krwotoku. Ciekawe byłoby stwierdzenie, czy różnice w parametrach koagulologicznych miały wpływ na skuteczność hemostazy oraz konsekwencje przedłużonego krwawienia, takie jak niewydolność nerek, hiperbilirubinemia, infekcje bakteryjne czy czas hospitalizacji.

W dyskusji Doktorant rzeczowo analizuje swoje wyniki, zwracając również uwagę na źródła trudności interpretacyjnych. Być może, zbyt dużą wagę przywiązuje do stężeń D-dimerów, które są regularnie zwiększone u chorych z marskością wątroby i poza fibrylizacją mogą też być wykładnikiem innych procesów występujących w marskości wątroby np. stanu zapalnego, endotoksemii lub wrotno-systemowego krążenia obocznego. Autor proponuje aż 6 wniosków. Niektóre z nich nieco wykraczają poza cele pracy (wniosek 5 i 6), ale zwracają uwagę na problemy, które mogą być tematem następnych badań.

Podsumowując, przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została przygotowana bardzo starannie zarówno od strony edytorskiej, jak i merytorycznej. W badaniach posłużono się nowoczesną i adekwatną do postawionych sobie celów badawczych metodyką. Doktorant wykazał się dogłębną wiedzą o marskości wątroby i towarzyszących jej zaburzeniach koagulologicznych. Przedstawione drobne mankamenty nie rzutują na ogólną dobrą ocenę rozprawy. Stwierdzam, że rozprawa pt. „Zaburzenia hemostazy a występowanie krwawień żylakowych z górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z marskością wątroby” spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Wnoszę zatem wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Pawła Rogalskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK

Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb

Prof. dr hab. med. Marek Hartleb