

Opinia

dotycząca rozprawy doktorskiej mgr Tomasza Piątek pt.: „ Albuminowa afereza jako nowa metoda leczenia wątrobowozastępczego „

W ciągu ostatnich 30 lat dokonany został istotny postęp w rozpoznawaniu i leczeniu chorób wątroby umożliwiający realizację szeroko zaplanowanych badań koncentrujących się wokół najważniejszych przyczyn chorób wątroby, przebiegu poszczególnych jednostek chorobowych, możliwości terapeutycznych a także – co bardzo ważne oszacowania liczby chorych z problemem hepatologicznym na poszczególnych kontynentach. I tak, w krajach Unii Europejskiej przewidywana liczba pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby wynosi około 29 milionów. Z klinicznego punktu widzenia, marskość i rak wątrobowokomórkowy budzą najwięcej niepokoju a to głównie z powodu ujawnienia się, na określonym etapie zaawansowania schorzenia, cech niewydolności wątroby i zagrożenia życia. Zgodnie z danymi WHO, w Europie, 1,8% zgonów spowodowanych jest zaawansowaniem marskości wątroby.

Ostatnie lata, to okres wspaniałego postępu w terapii przewlekłych wirusowych zapaleń wątroby typu B lub C związany z wprowadzeniem na rynek farmaceutyczny leków hamujących cykl replikacyjny wirusów. Tym samym ponad 90% chorych zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C zostaje wyleczonych zaś przewlekle zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B pozostają w fazie braku aktywności wirusologicznej.

Niewydolność wątroby i to niezależnie od jej przyczyny wikła przebieg marskości wątroby względnie rozwija się wskutek ostrego uszkodzenia narządowego a jej terapia jest ciągle bardzo ograniczona. Najlepszy skutek leczniczy można osiągnąć w tych przypadkach poprzez leczenie przeszczepowe, które z wielu przyczyn nie może być zastosowane u każdego pacjenta. Bezpośrednie leczenie zachowawcze niewydolności wątroby także nie może być przeprowadzone a to z powodu braku odpowiednich metod terapeutycznych. Rozwijane od lat 60-tych XX w. metody terapeutyczne niewydolności wątroby bazowały początkowo na wykorzystaniu sztucznej nerki, transfuzji wymiennej czy nisko-objętościowej plazmaferezy. Dalszy postęp badawczy umożliwił poszerzenie zakresu prób wprowadzania terapii „ wątrobowo-zastępczej” z wykorzystaniem, np. izolowanych komórek wątrobowych. Jednak żadna z tych i coraz nowszych metod nie zmniejszyła ryzyka zgonu, umożliwiła jedynie uzyskanie krótkotrwałej poprawy klinicznej i laboratoryjnej.

W kontekście opisanych problemów leczniczych dotyczących niewydolności wątroby, podjęte przez mgr Tomasza Piątka badania koncentrujące się wokół albuminowej aferezy są nie tylko poznawczo i praktycznie interesujące, ale też bardzo potrzebne.

Rozprawa doktorska Kandydata liczy 54 strony i napisana została z zachowaniem typowego układu redakcyjnego.

Część wstępna określona jako „przegląd piśmiennictwa „ z wydzielonymi podrozdziałami liczy 14 stron i zakończona jest przedstawieniem hipotezy badawczej i celu zaplanowanych badań. Fragment „ materiał i metody „ zebrany został na 14 stronach; wyniki - na 8; dyskusja – na 5 stronach. Całość ilustrują starannie opracowane Ryciny w liczbie 19. Cytowane w tekście rozprawy Tabele 1 i 2 nie zostały dołączone do tekstu, zapewne przez przeoczenie. Opracowując rozprawę, Doktorant wykorzystał 75 pozycji literaturowych głównie anglojęzycznych z ostatnich 5 lat. Umieszczony we części wstępnej wykaz skrótów bardzo ułatwia śledzenie znaczenia poszczególnych sformułowań.

W części wstępnej rozprawy, Kandydat przedstawia szczegółowo techniki wątrobowozastępcze z ich krytyczną analizą oraz techniki terapeutycznego oczyszczania krwi. Końcowy akapit tego zwięzłego i bardzo przejrzystego napisanego rozdziału, to analiza metody albuminowej aferezy z zastosowaniem prototypu filtra ALEX. To znakomicie napisana część rozprawy wprowadzająca czytelnika, w tym przypadku lekarza – praktyka w trudne zagadnienia leczenia niewydolności wątroby z wykorzystaniem technik detoksykacyjnych.

Postawiona przez mgr Piątka hipoteza badawcza zakłada potwierdzenie przydatności hemodiafiltru ALEX w przeprowadzaniu wydajnej, niskokosztowej i ogólnie powszechnie dostępnej pozaustrojowej detoksykacji i albuminowej aferezy.

Postawiony cel badawczy to zaprojektowanie hemodiafiltru ALEX z oceną jego stabilności i wydajności oraz przydatności poprzez badanie wskaźników przesiewowych i klirensu wybranych markerów w warunkach hemodializy *in vitro*.

Prototyp filtra ALEX został wyprodukowanych we współpracy z firmą Membrana GmbH, Niemcy. W badaniach *in vitro* oceniano współczynniki przesiewowe dla albuminy, IgG, HDL oraz LDL, klirens związków rozpuszczalnych w wodzie jak mocznik, kreatynina, witamina B₁₂ i innych. Sprawdzono także w warunkach *ex vivo* sprawność detoksykacji i albuminowej aferezy oraz wydajność i stabilność filtra ALEX. Uzyskane wyniki badań poddano dwuczynnikowej analizie wariancji ANOVA, testów wielokrotnych porównań Boniferoni, testu Kolmogorowa – Smirnowa oraz post-hoc Tekey'a.

Uzyskane wyniki dotyczące wskaźników przesiewowych, klirensu związków rozpuszczalnych w wodzie oraz wydajności i stabilności filtra ALEX wskazują, że w

warunkach ultrafiltracji błona kapilarna jest odporna na zanieczyszczenia i umożliwia usuwanie toksyn z biologicznego medium. Wydajność i szybkość eliminacji toksyn związanych z białkiem była najwyższa przy zastosowaniu techniki wysokoprzepływowej diafiltracji on-line a w następnej kolejności wolno-przepływowej albuminowej diafiltracji, wolno-przepływowej diafiltracji oraz ultrafiltracji.

Dyskusja to wspaniale przeprowadzony tok myślowy poparty obserwacjami innych autorów i własnymi doświadczeniami, ważnymi głównie z uwagi na fakt, że afereza albuminowa wydaje się być bardzo obiecującą metodą leczenia niewydolności wątroby.

Rozprawę bilansując cztery wnioski ściśle odpowiadające założeniom badawczym rozprawy i uzyskanymi wynikami przeprowadzonych badań własnych.

To interesująca i potrzebna rozprawa doktorska dotycząca problemu klinicznego jakim jest niewydolność wątroby. Potencjał badawczy tej rozprawy to starannie przemyślane i zrealizowane etapy oceny przydatności wysokoprzepływowej diafiltracji w trybie online z wykorzystaniem filtra ALEX w przyszłym leczeniu niewydolności wątroby. Potencjał medyczny, to prostota i bezpieczeństwo terapii, łatwa dostępność z uwagi na możliwość wykorzystania standardowego sprzętu do ciągłej terapii nerkozastępczej. Bardzo ważny jest także stosunkowo niski koszt leczenia.

Wyrażam zatem głębokie przekonanie, że podjęty przez mgr Tomasza Piątka problem leczenia niewydolności wątroby będzie systematycznie rozwijany i wyniki tych badań pozwolą na pomoc większej liczbie pacjentów z niewydolnością wątroby oczekujących na przeszczepienie tego narządu.

Moje uwagi krytyczne dotyczą tylko pewnych niedopatrzeń redakcyjnych jak, np. brak Tabel w tekście pracy czy niektórych literówek.

Podsumowując, omawiana rozprawa doktorska stanowi zwarte, starannie przemyślane i niezwykle konsekwentnie zrealizowane studium, którego najważniejszymi walorami jest ocena przydatności wysokoprzepływowej diafiltracji w trybie on-line z wykorzystaniem filtra ALEX w terapii niewydolności wątroby. Kandydat wykazał tym samym swoją wiedzę i umiejętności opracowania i realizacji projektu badawczego o dużym przyszłościowym znaczeniu praktycznym.

Przejrzyste Ryciny ułatwiają śledzenie toku badań; w opracowaniu redakcyjnym uwzględniono bogate anglojęzyczne piśmiennictwo z ostatnich dziesięciu lat.

Całość opracowania napisana jest przejrzystym polskim językiem.

7

Przedstawiona rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.

Wniosek końcowy.

Przedstawiona powyżej opinia upoważnia mnie do przedłożenia Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie wniosku o dopuszczenie mgr Tomasza Piątka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Katedry i Oddziału Klinicznego
Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Prof. dr hab. n. med. Anna Boroń-Kaczmarska

Bytom, dn. 29.09.2017 r.