

Chorzów, 22.07.2023 r.

**Dr hab. n. med. Włodzimierz Mazur**  
Kliniczny Oddział Chorób Zakaźnych  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
w Katowicach

VIDI:  
A Halon  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCIPLINY NAUKI MEDYCZNE  
Prezencja  
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCIPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	26-07-2023
L. dz. RN-BM/	1333

## OCENA

### Rozprawy doktorskiej lekarz Anny Grabińskiej

z tytułu:

**„Wpływ leczenia przeciwwirusowego na wybrane funkcje psychomotoryczne u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.”**

Rozprawa doktorska lekarz Anny Grabińskiej pt. „Wpływ leczenia przeciwwirusowego na wybrane funkcje psychomotoryczne u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C” została przedstawiona do recenzji w postaci opracowanego maszynopisu liczącego 144 ponumerowanych stron. Układ rozprawy jest typowy dla dysertacji i składa się ze wstępu ( 9 stron) , wyodrębnionego celu i założeń ( 1 strona) , opisu grup badanych ( materiał ) i stosowanych metod, w tym metod analizy statystycznej ( łącznie 10 stron) , prezentacji wyników i ich omówienia ( 74 stron ) oraz dyskusji ( 16 stron ) i wniosków ( 1 strona). Ponadto w pracy umieszczone są streszczenia w języku polskim (3 strony) i angielskim ( 3 strony). W tekście rozprawy Autorka powołuje się na łącznie 144 aktualnych pozycji literaturowych zebranych w piśmiennictwie głównym. Pracę kończy spis tabel, wykresów i rycin ( 6 stron ). Rozprawa zawiera 31 tabel, 6 rycin oraz 20 wykresów umiejętnie wkomponowanych w tekst pracy, które stanowią syntetyczne i logiczne zestawienie wyników uzyskanych na poszczególnych etapach badań. Całość dopełnia wykaz skrótów zastosowanych w pracy ( 3 strony) oraz spis treści ( 2 strony )

Głównym zagadnieniem dysertacji lekarza Anny Grabińskiej pt. „Wpływ leczenia przeciwwirusowego na wybrane funkcje psychomotoryczne u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C” jest ocena funkcji psychomotorycznych przeprowadzona w oparciu o test krzyżowy oraz test łączenia liczb w populacji chorych przewlekle zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C ( HCV ) zakwalifikowanych do terapii przeciwwirusowych i po przeprowadzonym leczeniu bezpośrednio działającymi lekami

przeciwwirusowymi ( DAA ) . Autorka analizuje też funkcje psychomotoryczne w badanych subpopulacjach chorych zakażonych HCV w odniesieniu do wybranych parametrów antropometrycznych i klinicznych.

We wstępie Autorka w sposób bardzo zwięzły, ale bardzo przystępny przedstawia aktualny stan wiedzy w zakresie epidemiologii i naturalnego przebiegu zakażenia HCV, w tym szczególnie zaburzeń struktury i funkcjonowania układu nerwowego oraz wpływu infekcji na funkcje psychomotoryczne.

Tym dwóm ostatnim zagadnieniom Autorka poświęca dość znaczną część Wstępu, szeroko omawiając aspekty morfologiczne, kliniczne oraz terapeutyczne zaburzeniom wpływu zakażenia HCV na układ nerwowy i indukowania encefalopatii. W sposób zrozumiał, a jednocześnie kompetentny prezentuje współczesne poglądy na temat charakterystyki i obrazu klinicznego encefalopatii oraz zaburzeń neuropoznawczych, a sposób przedstawienia omawianych zagadnień wskazuje na jej dużą wiedzę, jak również umiejętność selekcjonowania dostępnych źródeł i krytycznej analizy pozyskiwanych tam informacji. Autorka poświęca dużo uwagi aspektom patofizjologicznym leżącym u podstaw encefalopatii oraz zaburzeń neuropoznawczych w przebiegu zakażenia wirusem HCV, w szczególności aktualnie intensywnie badanej roli receptorów glutaminergicznych NMDA oraz GLT-1. Wstęp stwarza wrażenie logicznie uporządkowanego, aczkolwiek odnosi się wrażenie, iż niektóre zagadnienia przedstawione są w sposób dość lapidarny, biorąc pod uwagę ogromny postęp wiedzy w tym zakresie, co jest zrozumiałe i uzasadnione konstrukcją pracy, ale sposób przedstawienia zagadnień jednocześnie wypełnia istotę tematyczną badanej problematyki.

W oparciu o powyższe Autorka formułuje cele pracy upatrując istotnego znaczenia klinicznego w identyfikacji zaburzeń psychomotorycznych w populacji chorych zakażonych HCV z wykorzystaniem testu krzyżowego oraz testu łączenia liczb, a ponadto dokonując oceny wpływu terapii bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi ( DAA ) na dynamikę zmian w tym zakresie. Reasumując Autorka w ramach prowadzonego badania analizuje w sposób kompleksowy przydatność testu łączenia liczb oraz testu krzyżowego w ramach praktyki klinicznej w populacji zakażonych HCV,

. W związku z powyższym wybór tematu przez Autorkę wydaje się być logiczny i w pełni uzasadniony. Cel i założenie rozprawy doktorskiej jakie postawiła przed sobą Autorka oceniam bardzo wysoko, gdyż wskazują na ich bardzo nowatorski i oryginalny charakter, dużą wartość poznawczą, oraz, co szczególnie istotne , ewentualne zastosowanie praktyczne w przypadku potwierdzenia wstępnych wyników na rozszerzonym materiale chorych, gdyż zakażenia wirusami hepatotropowymi, w tym wirusem HCV stanowią jedne z najważniejszych



chorób zakaźnych wymagających kompleksowego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego przy jednoczasowo rosnącej dynamice zapadalności zarówno w Polsce, jak i w na świecie, co wynika z braku możliwości profilaktyki czynnej.

Opis postępowania badawczego, doboru chorych do badanych grup oraz zastosowanej metodyki badań nie budzi zastrzeżeń i wątpliwości. Z szerokiej populacji 135 osób biorących udział w Programie leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. Gromkowskiego we Wrocławiu do badania zakwalifikowano 95 chorych, którzy wyrazili zgodę na udział w projekcie. Dobór pacjentów do dalszej analizy, stosownie do kryteriów kwalifikacyjnych, wydaje się być właściwy. Wśród analizowanych chorych dominowały osoby młode i w średnim wieku, z niewielkim stopniem zaawansowania choroby (niskie wartości parametrów wskazujących na stopień zaawansowania włóknienia wątroby w badaniu elastograficznym- Fibroscan czy też w ocenie histopatologicznej bioptatu wątroby), co wskazuje na reprezentatywną w aspekcie klinicznym populację pacjentów. Podobnie stosowane leczenie przeciwwirusowe bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowym (DAA) najnowszej generacji (glekaprewir/pibrentaswir) odzwierciedla profil terapeutyczny chorych zakażonych HCV w populacji ogólnej. Grupę kontrolną stanowiło 11 zdrowych osób z personelu medycznego szpitala. Metodologia przeprowadzonych przez Autorkę testów do oceny zaburzeń funkcji psychomotorycznych (test łączenia liczb) oraz badanie aparatem krzyżowym, szczególnie przydatnym dla oceny koordynacji wzrokowo-ruchowej jest poprawna. Szczególnie warto podkreślić jest wykorzystanie przez Autorkę do badań pacjentów aparatu krzyżowego, który zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2014r jest obowiązkowym testem w ramach badań psychologicznych osób ubiegających się o uprawnienia do kierowania pojazdami czy też wykonujących pracę na stanowisku kierowcy. W pracy zastosowano podstawowe metody opisu zmiennych, a do ich analizy odpowiednie nieparametryczne testy statystyczne. Powyższe metody statystyczna są właściwie dla tego typu danych.

Autorka na realizację zaplanowanego projektu badawczego uzyskała formalną akceptację odpowiedniej Komisji Bioetycznej (KB 259/2018)

Autorka przedstawiła wyniki swoich badań na 74 stronach opisanych z odsyłaczami do 21 tabel, 6 rycin i 20 wykresów, które opracowane są w sposób przejrzysty i zrozumiały. Wyniki przedstawione są w sposób uporządkowany, logiczny i klarowny, stosowanie do celów i założeń pracy. Na podkreślenie zasługuje precyzja opisu uzyskanych wyników oraz przejrzystość ich graficznego przedstawienia. Autorka bardzo rzetelnie prezentuje wyniki wiarygodnie opisując trudności w zaplanowanej realizacji projektu, szczególnie związane z

rekrutacją i realizacją zaplanowanych kontroli u pacjentów. Spośród 95 chorych włączonych do badania tylko 44 pacjentów uzupełniło pełen w sposób pełny protokół badania we wszystkich zaplanowanych punktach kontrolnych ( RT, ETR i SVR ). Zawężona liczebność badanej grupy znacząco utrudniała analizę statystyczną wpływu badanych przez Autorkę parametrów klinicznych ( wiek, BMI, genotypy wirusa, stopień zaawansowania włóknienia wątroby, dynamika negatywizacji HCV-RNA w surowicy krwi ) na wyniki testów psychomotorycznych w analizowanych subpopulacjach. Co bardzo istotne, ale przewidywalne, to fakt, iż w badanej populacji Autorka nie zauważyła istotnego wpływu ani finalnego wyniku leczenia przeciwwirusowego ( uzyskanie trwałej odpowiedzi immunologicznej ), ani szybkości negatywizacji HCV-RNA w surowicy krwi czy też rodzaju genotypu HCV na uzyskiwane wyniki testów psychomotorycznych . Kluczowe znaczenie wydaje się mieć w tym zakresie, co zresztą Autorka krytycznie ocenia w prowadzonej dyskusji stosunkowo krótki odstęp czasowy pomiędzy przeprowadzaniem testami. Aktualnie stosowane terapie przeciwwirusowe ( DAA ) w leczeniu przewlekle zakażonych HCV są stosunkowo krótkie i zamykają się zasadniczo w przedziale od 8 do 12 tygodni. Większość pacjentów w badanej populacji była leczona terapią glekaprewir/ pibrentaswir która trwa 8 tygodni, a okres obserwacji od zakończenia leczenia ( ETR ) do przeprowadzenia finalnej oceny wirusologicznej, czyli do określenia czy doszło do trwałej odpowiedzi wirusologicznej ( SVR ) to 12 tygodni. Reasumując czasokres obserwacji pacjentów zasadniczo zamykał się w przedziale od 20 do 24 tygodni, co było stosunkowo krótkim przedziałem czasowym aby można było odnotować istotne zmiany w zakresie stwierdzanych wcześniej zaburzeń psychomotorycznych , które i tak w badanej populacji były stosunkowo nieduże, gdyż są one bardziej nasilone w grupach chorych z zaawansowanym włóknieniem czyli przykładowo z marskością wątroby w kategorii B lub C w skali Child-Pough , ale tacy chorzy ( kategoria C ) byli z obserwacji wyłączeni. Autorka w przeprowadzonej na 16 stronach wielowątkowej dyskusja jest ostrożna ale równocześnie krytyczna w odniesieniu do uzyskanych wyników i wyprowadzonych wniosków. Autorka w sposób kompleksowy wiąże swoje obserwacje z aktualnym piśmiennictwem, podkreślając znaczną trudność zakreślonego projektu, podkreślając, iż dostępne dane literaturowe wskazują na rozbieżne opinie badaczy co do występowania zaburzeń funkcji psychomotorycznych u chorych zakażonych HCV, aczkolwiek większość środowiska medycznego potwierdza fakt stwierdzania znaczącej zapadalności na nie oraz ich szerokiego spektrum klinicznego ( zaburzenia funkcji wykonawczych, zapamiętywania i przywoływania przekazu werbalnego , podtrzymywania uwagi czy pamięci operacyjnej). Wykazuje bardzo dobrą orientację w zakresie analizowanej problematyki badawczej oraz zagadnień z tym związanych, jak również oraz umiejętność



analizowania licznych, często wielokrotnie powiązanych danych i odnoszenia ich do danych literaturowych. Podkreśla, co jest zgodne z piśmiennictwem, brak stwierdzenia przez nią zależności pomiędzy skutecznym leczeniem przeciwwirusowym i negatywizacją HCV-RNA w surowicy krwi a poprawą w zakresie odnotowanych zaburzeń psychomotorycznych oraz neuropoznawczych może wynikać ze zbyt krótkiego czasu obserwacji, gdyż zdaniem wielu autorów zaburzenia neuropoznawcze, mogą się utrzymywać stosunkowo długo po eliminacji wirerii. Warte podkreślenia jest, iż w precyzyjnie przeprowadzonej, szerokiej dyskusji Autorka unika spekulacji a wyprowadzone wnioski są logiczne i jednoznacznie sformułowane. W podsumowaniu pragnę stwierdzić, iż dyskusja prowadzona jest logicznie i przekonująco, niewątpliwie z dużą znajomością omawianej literatury tematycznej. Autorka analizuje uzyskane dane w sposób spójny, wykazując dobrą orientację w badanym zagadnieniu oraz umiejętność interpretacji uzyskanych licznych wyników analizy. Należy też podkreślić możliwe praktyczne zastosowanie wyników prowadzonych badań, szczególnie w zakresie profilaktycznej oceny możliwości i bezpieczeństwa prowadzenia pojazdów mechanicznych przez osoby z zaburzeniami psychomotorycznymi u osób zakażonych HCV i /lub bez cech minimalnej encefalopatii wątrobowej.

Dysertację kończą rzeczowo sformułowane 3 wnioski dotyczące zarówno analizy czynników wpływających na zmiany zaburzeń psychomotorycznych u chorych zakażonych HCV, w szczególności terapii przeciwwirusowej, jak i przydatności aparatu krzyżowego dla przeprowadzenia oceny funkcji neuropoznawczych. Autorka w jednym z wniosków bierze pod uwagę szerszą perspektywę wykorzystanie takich testów dla oceny zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych u chorych z zaawansowaną chorobą wątroby spowodowaną zakażeniem HCV, szczególnie w przypadku współwystępowania choroby nerek. Aktualne obowiązujące w Polsce regulacje prawne w zakresie określania zdolności do prowadzenia pojazdów mechanicznych nie uzględniają chorób czy dysfunkcji wątroby, co Autorka, jak się wydaje słusznie, określa jako „niepokojące i merytorycznie niezrozumiałe”

Autorka podjęła się badania bardzo ambitnego i nowatorskiego tematu, którego opracowanie i analiza są unikalne w polskim piśmiennictwie, a w zakresie tematycznym określonym projekt badawczy bardzo oryginalne. Zarówno cele jak i założenia dysertacji oceniam wysoko, gdyż implikują one dużą wartość poznawczą, a w przyszłości po prawdopodobnym przeprowadzeniu badań na większym materiale mogą skutkować ważnymi praktycznymi zastosowaniami. Analiza przedłożonej mi oceny rozprawy pozwala na wyprowadzenie wniosku, iż Autorka dokładnie opanowała metodyczny warsztat naukowy i cechuje się rzadką umiejętnością logicznego przeprowadzenia interdyscyplinarnego projektu naukowego i uporządkowanego

przedstawienia obszernego materiału z analizy retrospektywnej dokumentacji medycznej w powiązaniu z uzyskanymi wynikami badania zaburzeń psychomotorycznych i funkcji neuropoznawczych. Autorka, co moim zdaniem jest bardzo ważne, bo wskazuje na dużą rzetelność i obiektywizm, precyzyjnie wskazuje na ograniczenia w przeprowadzeniu zaplanowanego projektu badawczego niefortunnej koincydencji czasokresu realizacji badań z czasem pandemii COVID-19.

Zwraca uwagę także bardzo jasna i precyzyjna forma wypowiedzi w formie pisemnej oraz posługiwanie się nienagannym językiem polskim.

Praca jest wartościowym i unikalnym opracowaniem trudnego zagadnienia badawczego z istotnymi implikacjami klinicznymi a prawdopodobnie również praktycznymi .

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na pewne aspekty, trudne do uniknięcia w dużym opracowaniu, jednak nie umniejszające wartości pracy:

W tytule pracy pojawia się pojęcie „Wpływ leczenia przeciwwirusowego...na funkcje psychomotoryczne .., natomiast w Wstępie pracy samemu zagadnieniu terapii przeciwwirusowej bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi ( *ang.* DAA ) , które są ogromnym przełomem nie tylko we współczesnej hepatologii zakaźnej, ale także w medycynie ( Nagroda Nobla dla odkrywców wirusa HCV przyznana po wprowadzeniu terapii DAA) Autorka poświęca stosunkowo mało uwagi, a moim zdaniem ten aspekt wart jest nieco szerszego i głębszego potraktowania, tym bardziej , że w rozdziale Wyniki pojawiają się nazwy tych leków ( *vide* Tabela 5.3.1) . Przypuszczam, jednak, iż Autorka pragnęła się bardziej skupić na aspektach kluczowych dla dysertacji czyli patofizjologii zaburzeń neurologicznych i neuropoznawczych, w tym funkcji psychomotorycznych w przebiegu zakażenia HCV, gdyż to stanowi zasadniczą część Wstępu.

- w Wstępie dysertacji Autorka podaje informacje na temat encefalopatii wątrobowej wspominając o klasyfikacji West Haven, natomiast w samym materiale i wynikach nie znalazłem informacji czy pacjenci grupy badanej byli pod tym kątem oceniani. Przypuszczam, że takich chorych mogło po prostu nie być, gdyż jednym z kryterium wykluczenia była niewydolność wątroby przez Autorkę klasyfikowana jako stopień zaawansowania C w klasyfikacji Child-Pough, a ponadto zdecydowana większość grupy badawczej to chorzy z niskim stopniem zaawansowania włóknienia, czyli niezagrozeni encefalopatią wątrobową

- W rozdziale Materiał i Metoda Autorka nie podaje jakie oprogramowanie komputerowe było wykorzystane do analizy statystycznej uzyskanych wyników. Moim zadaniem należałoby podać przynajmniej nazwy programów oraz ewentualnie ich numery licencji, tak jak to ma miejsce w innych dysertacjach lub pracach przygotowywanych do publikacji.



- W rozdziale Wyniki zwraca uwagę stosunkowo mała liczebność zarówno grupy badanej ( tylko 44 osoby uzupełniły pełny protokół badania ), jak i grupy kontrolnej ( 11 osób ), co Autorka zresztą próbuje , prezentując bardzo logiczną i zwartą argumentację , uzasadniać trudnościami obiektywnymi i całkowicie od niej niezależnymi ( cyt. „, niefortunna koincydencja czasowa okresu gromadzenia i potencjalnego uzupełniania danych do analizy i pandemii COVID-19” ) i dalszymi wynikającymi z nich konsekwencjami. Nasuwa się pytanie, nieco o charakterze retorycznym, czy w takiej sytuacji nie należałoby wydłużyć czas samego projektu , a tym samym rekrutacji chorych i ich dalszej obserwacji.

- Wyprowadzenie Wniosków oraz sami przedyskutowanie uzyskanych wyników przy takiej liczebności grupy badanej i kontrolnej jest bardzo trudne w odniesieniu do danych literaturowych, które wskazują na istotną poprawę zaburzeń neuropoznawczych i psychomotorycznych u chorych zakażonych HCV po przeprowadzonej terapii przeciwwirusowej i uzyskaniu SVR , ale ta oprawa odnosi się przede wszystkim do populacji chorych z bardzo zaawansowanym uszkodzeniem wątroby ( np. marskość wątroby) i to dodatkowo po dłuższym okresie obserwacji . Cofanie się zaburzeń neuropoznawczych po przeprowadzonym skutecznym leczeniu przeciwwirusowym w grupach chorych zakażonych HCV wydaje się być powolnym procesem i zarejestrowanie odpowiednich zmian w tym zakresie wymaga długotrwałej obserwacji, na co Autorka przytacza odpowiednie dane literaturowe. Gdyby Autorka zamierzała opublikować wyniki prowadzonych badań w recenzowanym czasopiśmie, co jest bardzo uzasadnione ze względu na oryginalność tematu i nowatorskie podejście , to jednak warto by rozważyć poszerzenie pracy poprzez zwiększenie liczebności grup ( próba ponownego dotarcia do chorych już uczestniczących w badaniu oraz zwiększenie rekrutacji nowych chorych ), jak również wydłużenie czasu obserwacji i ponowna ocena.

Reasumując pragnę stwierdzić, że odniesieniu do przedstawionych powyżej uwag i komentarzy przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska Anny Grabińskiej pt. „ *Wpływ leczenia przeciwwirusowego na wybrane funkcje psychomotoryczne u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C*” odpowiada warunkom określonym w art.13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie ( Dz U. Nr 65 poz. 595, z późniejszymi zmianami ) dla rozprawy na stopień doktora. Została bardzo dobrze wykonana i spełnia wszystkie ustawowe kryteria stawiane rozprawom doktorskim. Stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata oraz potwierdza umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

W związku z powyższym zwracam się z wnioskiem do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lekarz Anny Grabińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

22/04/2023

dr hab.n.med. Włodzisław Mazur  
SPECJALISTA CHOROBY WEWNĘTRZNYCH  
SPECJALISTA CHOROBY ZAKAZNYCH  
42-400 Zawonia ul. Nektarowa 19  
Nr 1479846 tel: 601 913 236