

Dr hab.n.med Paweł Nadziakiewicz

Zabrze, 04.03.2020

Oddział Kliniczny Kardioanestezji i Intensywnej Terapii

Katedry Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Medycyny Ratunkowej

Wydział Nauk Medycznych w Zabrze

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

O C E N A

pracy doktorskiej **lek. Tomasza Skalec pt.** „Przydatność diagnostyczna i prognostyczna oznaczeń rozpuszczalnego receptora dla urokinazowego aktywatora plazminogenu u chorych leczonych z powodu sepsy.”

Zagadnienia związane z rozwojem i diagnostyką sepsy są wciąż szeroko dyskutowane. Przebieg i mediatory tego zespołu są przedmiotem badań. Można oceniać jej powstawanie i rozwój przy pomocy licznych markerów biologicznych. Żaden z nich nie jest niestety uniwersalny ani posiadający wystarczającą czułość i swoistość. Wciąż potrzeba poszukiwać nowych i oceniać już istniejące, żeby wypracować najlepszy sposób postępowania diagnostycznego lub rokowniczego.

Przedstawiona mi do oceny praca analizuje przydatność diagnostyczną w różnicowaniu sepsy i prognostyczną przebiegu leczenia chorych, oznaczania rozpuszczalnego receptora dla urokinazowego aktywatora plazminogenu, jednej z nowych substancji biochemicznych. Wiadomo, że sepsa stanowi stan zagrożenia życia. Jej szybkie i prawidłowe rozpoznanie pozwala na wdrożenie odpowiedniego leczenia i poprawę rokowania.

Z powyższych względów temat badawczy podjęty przez lek. Tomasza Skalec jest bardzo interesujący, w pełni uzasadniony i aktualny.

Oceniana praca została wydana w formie monografii, zawiera 89 stron tekstu wraz z dokumentacją, zawierającą 12 wykresów i 15 tabel. W aneksie (Rozdz 8) umieszczono dodatkowo 3 tabele. Trochę mylące dla czytelnika może być zamieszanie z numeracją tabel, ponieważ w rozdziale 5.2 mamy 2 tabele nr 4. Bibliografia zawiera 137 pozycji, z czego 76 zostało opublikowanych w ostatnim dziesięcioleciu, 36 między 10 a 20 lat i 23 ponad 20 lat temu, w renomowanych czasopismach, głównie zagranicznych. Prace zostały prawidłowo zacytowane w tekście. Rozprawa doktorska posiada typowy układ redakcyjny. Elementy graficzne zostały umieszczone w tekście wyników, co sprawia, że analiza tekstu w oparciu o tabele i ryciny jest znacznie ułatwiona.

We wstępie pracy Autor przedstawia jak kształtowała się obecna definicja sepsy, jej etiologia i epidemiologia. Porusza temat skal predykcyjnych i oceny niewydolności narządowej takich jak SOFA

i APACHE II. Dodatkowo szczegółowo opisuje mechanizmy odpowiedzi immunologicznej w sepsie, z uwzględnieniem roli układu krzepnięcia oraz receptorów TOLL i NOD podobnych. Przedstawia biomarkery służące do diagnostyki tego stanu chorobowego oraz przedstawia rozpuszczalny receptor dla urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR), będący przedmiotem badania. W dalszej części opisuje potencjalne mechanizmy odpowiedzi zapalnej organizmu na zastosowanie krążenia pozaustrojowego, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów immunologicznych zaangażowanych w ten proces. Wstęp pracy jest więc niezwykle szczegółowy i zawiera bardzo wiele informacji, z których część okazuje się później przydatna podczas analizy wyników. Warto, aby tę część pracy udostępnić w przyszłości szerszej rzeszy czytelników w formie np. pracy poglądowej. Dostrzega się bardzo dobrą znajomość zagadnienia przez Autora, a także znakomitą orientację w piśmiennictwie, które zostało tu bogato wykorzystane.

Założenia i cele pracy są jasno sformułowane i precyzyjnie określone. Badania uzyskały zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im Piastów Śląskich we Wrocławiu (opinia KB – 58/2016). Należy też zauważyć, że zostały one osiągnięte.

Metodyka pracy jest opracowana poprawnie. Opisano kryteria włączenia i wyłączenia z badania w obu grupach. Szczegółowo omówiono technikę prowadzonego znieczulenia i postępowania okołoperacyjnego w grupie kardiologicznej, a także metodę immunoenzymatyczną ELISA oznaczania suPAR. Niestety nie zostało precyzyjnie wyszczególnione jakie badania laboratoryjne w których punktach czasowych były pobierane.

Uwagi

1. Na str 27 (Rozdział 3.3) jest napisane przy opisie grupy septycznej: „W dniu przyjęcia do oddziału intensywnej terapii, po wstępnym rozpoznaniu sepsy lub wstrząsu septycznego, odnotowywano dane demograficzne i kliniczne pacjenta” – czy to oznacza, że przy przyjęciu pobrane zostały badania laboratoryjne? oraz w dalszej części: „Dane kliniczne i laboratoryjne gromadzono następnie w 3, 5, 7, 10 dobie leczenia w OIT.”

2. Dodatkowo na str 28: „ W obu grupach, określano stan pacjentów w dniu przyjęcia do OIT wykorzystaniem skali APACHE II. W grupie septycznej dodatkowo oceniano chorych za pomocą skali SOFA.” Sugeruje to, że badania laboratoryjne były pobierane zgodnie z wymogami oceny według skal prognostycznych, nie jest jednak napisane w przejrzysty dla czytającego sposób. Może to powodować trudność interpretacyjną przy porównywaniu z grupą kardiologiczną.

3. Oznaczanie stężenia suPAR jest kolejnym badaniem w którym nie zostały określone czasy oznaczania.

- W sekcji dotyczącej oznaczeń laboratoryjnych nie jest uwzględniony (str 29)
- w podrozdziale 5.3, podczas omawiania wyników, na str. 36 – 41 znajdujemy wartości suPAR z punktów czasowych jak przy innych badaniach laboratoryjnych.

Są to niedopatrzenia które należy sprostować i w bardziej precyzyjny sposób przedstawić czytelnikowi.

Oceniane czynniki i badania laboratoryjne zostały dobrane starannie. Liczebność grupy badanej, 51 chorych septycznych, oraz grupy kontrolnej, kardiologicznej, 19 pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych, jest wystarczająca do prawidłowej oceny statystycznej i nie odbiega liczebnością od innych tego typu badań. Dlatego uważam, że jest wystarczająca do wyciągania wiążących wniosków. Grupa badana jest heterogenna i zawiera chorych z różnym nasileniem objawów chorobowych. Pozwoliło to na wyszczególnienie dwóch podgrup w zależności od stopnia nasilenia odpowiedzi zapalnej: chorych we wstrząsie septycznym (72,5%) i tylko z objawami sepsy (27,5%). Jednakże, informacje o liczebnościach grup znajdują się w dysertacji w różnych rozdziałach. Podczas gdy grupa kardiologiczna jest opisana w rozdziale 3 (Materiał i metoda badania) to grupa septyczna dopiero w rozdziale 5 (Wyniki). Uważam, że takie informacje powinny się znaleźć w jednym miejscu.

Należy podkreślić, że wyniki pracy są przedstawione w sposób wyczerpujący i odpowiadają jednoznacznie na postawione pytania. W analizie statystycznej stwierdzono brak normalnego rozkładu analizowanych zmiennych w związku z czym dostosowano ją do zaistniałej sytuacji stosując testy nieparametryczne. Wykazano znamiennej różnicę pomiędzy grupami przy porównaniu wartości skal prognostycznych i oceny niewydolności narządowych (Tabela 3). Ilość punktów w skali APACHE II dla chorych w grupie septycznej była znamiennej wyższa niż dla grupy kardiologicznej. Znalazło to odzwierciedlenie kliniczne w postaci śmiertelności (3 dniowa – 20% v 0%) i czasie pobytu w oddziale intensywnej terapii (9,78 v 2,2 dni). Rozpuszczalny receptor dla urokinazowego aktywatora plazminogenu oceniany w obu grupach był znamiennej wyższy w grupie septycznej (Tabela 5) w każdym punkcie porównawczym. W bardziej szczegółowej analizie parametrów i przebiegu klinicznego grupy septycznej wykazano słabą zdolność oznaczania suPAR dla różnicowania chorych ze wstrząsem i bez oraz tych którzy przeżyli od tych którzy zmarli. Jedynie przy ocenie subpopulacji chorych ze wstrząsem kiedy analizowano chorych wymagających terapii nerkozastępczej wykazano znamiennej wyższe wartości wśród pacjentów z niewydolnością nerek. Dodatkowo nie wykazano wyższości oznaczania suPAR w celach diagnostycznych i prognostycznych nad klasycznymi biomarkerami i skalami predykcyjnymi takimi jak SOFA. Przedstawione wyniki pozwalają jednak Autorowi na udzielanie odpowiedzi na postawione w celach pracy zagadnienia.

Dyskusja jest bardzo interesującą częścią przedstawionej mi do oceny dysertacji. Autor podzielił dyskusję na podrozdziały, co jest niezbędne, biorąc pod uwagę mnogość analizowanych zagadnień. Ta część dysertacji dotyczy wielu zagadnień - zastosowanej metodyki, znaczenia poszczególnych parametrów i ewentualnych kierunków badawczych w przyszłości. Autor z dużą swobodą polemizuje z doniesieniami z piśmiennictwa, porównując swoje wyniki do wyników innych Autorów. Przyznać trzeba, że prac oceniających zastosowanie suPAR w populacji chorych z sepsą, rozpoznawaną według najnowszej definicji jest niewiele. Wyniki pokazują, że wartość prognostyczna suPAR dla śmiertelności 28 dniowej jest niższa niż skal SOFA i APACHE II. Punkt odcięcia jest wyższy

dla rozpuszczalnego receptora urokinazowego aktywatora plazminogenu niż prezentowany wśród innych autorów. Pozwala to stwierdzić, że wykorzystanie suPAR może być przydatne w praktyce klinicznej, wymaga jednak dalszych badań. W trakcie całej dyskusji Autor z precyzją, analizował każdy aspekt uzyskanych wyników, odnosząc się każdorazowo do danych literaturowych. Jestem pod wrażeniem pracy, która została włożona w przygotowanie dyskusji w taki sposób. Jest to dowód na to, iż Doktorant posiadał umiejętność precyzyjnego, naukowego myślenia, oraz krytycznej i dojrzałej analizy nie tylko obserwowanych przez siebie zjawisk, ale i doniesień literaturowych. Wszystko to znacznie podnosi zarówno wartość pracy jak i nakłada na Autora obowiązek upowszechnienia wyników przez publikację.

Pracę zamyka 8 wniosków. Mają one swoje uzasadnienie w tekście pracy. We wniosku numer trzy zastosował Autor moim zdaniem zbyt duże uogólnienie, uzyskane wyniki nie pozwalają go w pełni uzasadnić. Lepszym rozwiązaniem byłaby sugestia dodatkowych badań.

Całość pracy – pomimo pewnych uwag krytycznych, które powinny być łatwe do skorygowania przed wysłaniem pracy do publikacji - oceniam bardzo pozytywnie. Na szczególne podkreślenie zasługują zarówno aktualność pracy i jej przydatność w praktyce klinicznej, jak i przygotowanie merytoryczne oraz edytorskie.

Stwierdzam, iż rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 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.), w związku z tym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. **Tomasza Skalec** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Paweł
M. Skarżyski