



prof. dr hab. Romuald Lango
Zakład Kardioanestezjologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel. 58 584 42 06

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Tomasza Skalca
pt.: „Przydatność diagnostyczna i prognostyczna oznaczeń rozpuszczalnego
receptora dla urokinazowego aktywatora plazminogenu u chorych leczonych z
powodu sepsy”

Sepsa, określana jako zagrażająca życiu dysfunkcja narządów spowodowana zaburzoną regulacją reakcji organizmu na infekcję, stanowi dominującą przyczynę zgonów na oddziałach intensywnej terapii. Obserwowana ostatnio zwiększona zachorowalność na sepsę może wynikać nie tylko z poprawy jej rozpoznawalności, ale również zwiększenia liczby chorych w podeszłym wieku, pacjentów z zespołem kruchości oraz z czynników środowiskowych. Pomimo obserwowanych przez część badaczy poprawy wyników leczenia, śmiertelność u chorych z sepsą utrzymuje się na wysokim poziomie, co stanowi wyzwanie dla oddziałów intensywnej terapii i istotne obciążenie dla systemów finansujących opiekę zdrowotną. Wraz z postępem w diagnostyce sepsy trwają poszukiwania markerów, które pozwoliłyby na wczesne jej rozpoznanie, a zatem także wcześniejsze wdrożenie odpowiedniego leczenia, co mogłoby przyczynić się do obniżenia śmiertelności. Wśród parametrów laboratoryjnych powszechnie wykorzystywanych obecnie u pacjentów septycznych, do których należą prokalcytonina, CRP, leukocytoza i stężenie mleczanu, w dalszym ciągu brakuje markera idealnego: pojawiającego się wczesnie w przebiegu sepsy, o wysokiej swoistości i specyficzności i istotnej wartości prognostycznej.

Dążenie do znalezienia odpowiedzi na ważne pytania dotyczące możliwości wczesnego rozpoznawania sepsy i szacowania ryzyka zgonu znajduje swoje odbicie w temacie pracy doktorskiej lekarza Tomasza Skalca, pt. „Przydatność diagnostyczna i prognostyczna oznaczeń rozpuszczalnego receptora dla urokinazowego aktywatora plazminogenu u chorych leczonych z powodu sepsy”.

Przedstawiona do recenzji dysertacja, włączając wykaz skrótów, piśmiennictwo oraz streszczenie w języku polskim i angielskim, liczy 93 strony maszynopisu i posiada typowy dla rozprawy doktorskiej układ. Przeważnie poprawna forma edytorska pracy wskazuje na staranność Autora. Wybrany przez Doktoranta temat jest nie tylko interesujący, ale też bardzo istotny dla dalszego poznania patofizjologii sepsy i doprecyzowania znaczenia czynników prognostycznych, obejmujących także nowe biomarkery do których należy suPAR.

Napisany jasnym językiem Wstęp zapoznaje czytelnika z aktualną wiedzą dotyczącą rozwoju definicji sepsy, jej etiologii, epidemiologii oraz skal prognostycznych. Na szczególnie pozytywną ocenę zasługuje przejrzyste przedstawienie złożonych procesów patofizjologii sepsy obejmujące aktywację receptorów i ich rolę, oraz wywołane sepsą zaburzenia układu krzepnięcia i fibrynolizy. We wstępie Doktorant omówił najważniejsze z klinicznego punktu widzenia biomarkery sepsy – CRP i prokalcytoninę, oraz znaczenie, będącego tematem dysertacji, rozpuszczalnego receptora dla urokinazowego receptora plazminogenu (suPAR).

Cele pracy w liczbie pięciu, przedstawione zostały w sposób zwięzły, konkretny i precyzyjny. W pracy zastosowano prawidłowe metody badawcze. W celu znalezienia odpowiedzi na postawione pytania Doktorant przebadał prospektywnie grupę 70 chorych leczonych na Oddziale Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu z rozpoznaniem sepsy lub wstrząsu septycznego, którzy stanowili grupę septyczną, oraz pacjentów po operacji kardiochirurgicznej, określanych jako grupa kardiologiczna.

Doktorant w jasny sposób przedstawił zasady kwalifikacji chorych do badania i czynniki wykluczające. Opis zastosowanych metod jest precyzyjny, co umożliwia ewentualną weryfikację wyników badania lub ich porównanie z obserwacjami innych badaczy. Przyjęty model badania jest klarowny i umożliwia jednoznaczną interpretację wyników. Pacjentów włączonych do badania podzielił Autor na dwie grupy: septyczną i kardiologiczną, przy czym w grupie septycznej dokonano dalszych podziałów na chorych, którzy przeżyli i tych którzy zmarli, chorych spełniających wyłącznie kryteria sepsy i chorych, u których rozpoznano wstrząs septyczny, a także chorych, z i bez konieczności leczenia nerkozastępczego. Szczegółowy opis metody badania suPAR nie budzi zastrzeżeń. Pewien niedosyt pozostawia natomiast opis protokołu badawczego w grupie septycznej i kardiologicznej. Bardziej szczegółowe przedstawienie metodyki badania w postaci wymienienia wszystkich badanych parametrów i podania czasu ich rejestrowania uwolniłoby czytelnika od potrzeby doszukiwania się czasu pomiarów badanych parametrów w rozdziale Wyniki. Powyższa uwaga nie dotyczy

parametrów laboratoryjnych, a jedynie klinicznych. Prawidłowy dobór metod statystycznych, obejmujących analizę normalności rozkładu, z czego wynikał wybór testów nieparametrycznych, oraz analizę sił zależności zmiennych z wykorzystaniem AUC ROC, stanowi podstawę właściwej interpretacji obserwowanych wyników i wskazuje na znakomite opanowanie metod analizy statystycznej.

Wyniki przedstawione w formie tekstu zostały w przemyślany sposób zilustrowane dwunastoma wykresami oraz piętnastoma tabelami, które umiejętnie wpleciono w tekst rozdziału. Ciekawą obserwacją jest stwierdzenie różnicy w zakresie stężenia suPAR pomiędzy pacjentami w grupie septycznej, u których rozwinęła się ostra niewydolność nerek wymagająca terapii nerkozastępczej i chorymi, którzy tej terapii nie wymagali. Wskazuje to na możliwość wykorzystywania wyjściowego stężenia suPAR do prognozowania konieczności leczenia nerkozastępczego u pacjentów z sepsą.

W Dyskusji Doktorant z biegłością odnosi otrzymane w swoim badaniu wyniki do wcześniejszych publikacji, co świadczy o dogłębnym rozumieniu znaczenia i roli badanych markerów. Na podstawie otrzymanych wyników Doktorant sformułował osiem wniosków odpowiadającym postawionym w pracy pięciu celom, a także poczynionym dodatkowym obserwacjom, które choć prawdopodobnie nie były pierwotnie oczekiwane, jednak istotnie podnoszą wartość naukową pracy.

Podczas lektury rozprawy nasuwa się wniosek, że Autor posiadał umiejętność precyzyjnego zaplanowania pracy naukowej, wykonania statystycznej analizy danych, a także zdolność krytycznej interpretacji wyników oraz wnioskowania.

Praca została napisana w oparciu o 137 pozycji prawidłowo dobranego piśmiennictwa, w tym 4 w języku polskim. W piśmiennictwie można odnaleźć także 6 prac autorstwa polskich zespołów opublikowanych w czasopiśmie anglojęzycznych oraz dwa źródła wyłącznie internetowe. Wybór piśmiennictwa jest odpowiedni zarówno dla przedstawienia aktualnego stanu wiedzy dotyczącej badanego zagadnienia, jak i skonfrontowania otrzymanych wyników z obserwacjami innych autorów. Edycja piśmiennictwa została wykonana bardzo starannie, bez najmniejszych uchybień.

Całość rozprawy napisana jest ładną polszczyzną, językiem syntetycznym i zrozumiałym, co sprawia, że czyta się ją z przyjemnością. Wartość merytoryczną pracy oceniam bardzo wysoko. Zawarte w pracy treści są zgodne z najbardziej aktualną wiedzą dotyczącą sepsy oraz wartości diagnostycznej i prognostycznej jej markerów.

Podczas lektury pracy doktorskiej recenzentowi nasunęły się także drobne uwagi krytyczne.

Na stronie 24 w. 8-10 czytelnik napotyka dwa następujące po sobie zdania pozornie sprzeczne. Autor prawdopodobnie planował napisać, że stężenie suPAR w grupie kardiologicznej, było podwyższone już przed operacją.

W rozdziale Materiał i Metoda Badania, o ile przy omawianiu grupy kardiologicznej Doktorant podał jej liczebność, o tyle nie przedstawiono tego parametry dla grupy septycznej. Oczywiście czytelnik poznaje liczebność grupy septycznej w rozdziale Wyniki, jednak korzystnie byłoby przedstawiać charakterystykę grup w jednakowy sposób także w rozdziale Materiał i Metoda Badania.

Korzystne dla celów porównania grup byłoby przyjęcie ich zbliżonej liczebności, a także punktów czasowych badania, jest jednak zrozumiałe, że ze względów organizacyjnych przesunięcie punktu końcowego do 10 doby w grupie kardiologicznej byłoby niemożliwe. Charakterystyka badanych grup (Tab. 1 i 2) mogłaby być bardziej czytelna, a ich porównanie łatwiejsze, jeśli przedstawiono by je w jednej tabeli.

Wartości median przedstawione na wykresie 2 są nieczytelne wskutek ich nakładania się na linię łączącą przedstawione na wykresie punkty, która zresztą nie jest niezbędna, ponieważ wykres nie przedstawia parametrów ciągłych.

W rozdziale Wyniki na stronie 32 w tekście niepotrzebnie powtarzane są wyniki przedstawione na poprzedniej stronie w tabeli. Podobnie, na stronach 36 i 37 Autor dubluje przedstawienie wyników stężeń suPAR na wykresie i w tabeli.

Tabela 13 nie przedstawia przeżycia 28-dniowego, co sugerowałby jej tytuł, lecz korelację suPAR i punktacjami w skali APACHE i SOFA w podgrupach chorych septycznych, którzy przeżyli i którzy zmarli.

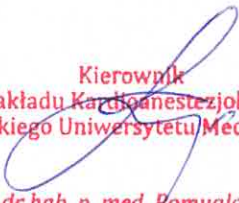
W Dyskusji (str. 58; w.7), Doktorant pisze, że „skala APACHE II była odpowiednim narzędziem zarówno dla grupy badanej, jak i kontrolnej”, podczas gdy ani w rozdziale Materiał i Metoda Badania, ani też w rozdziale Wyniki nie ma informacji o grupie kontrolnej. Należałoby raczej konsekwentnie korzystać z określenia „grupa kardiologiczna” w całej rozprawie, tym bardziej, że grupa kardiologiczna w istocie nie spełnia kryteriów grupy kontrolnej dla grupy septycznej.

Dość liczne literówki (str. 12; w 11, str.21; w 21 i wiele innych) i niekiedy błędy gramatyczne, interpunkcyjne, a nawet błąd ortograficzny (str. 8, w. 10) psują nieco dobre wrażenie jakie sprawia komunikatywność języka. Wydaje się, że uważne przeczytanie pracy przed przesłaniem jej do recenzji pozwoliłoby tego uniknąć. Wielokrotnie stosowane określenie „poziom”, zamiast bardziej odpowiedniego dla publikacji naukowej słowa „stężenie” prawdopodobnie wynika z dosłownego tłumaczenia z publikacji anglojęzycznych, natomiast określenie „poziom leukocytów” (str.8; w.6) i „poziom płytek krwi” powinny być zastąpione przez słowo „liczba”.

Przedstawione w recenzji drobne niedociągnięcia nie obniżają wysokiej wartości pracy lekarza Tomasza Skalca, a szczególnie jej bardzo dobrej oceny merytorycznej.

Rozprawa doktorska lekarza Tomasza Skalca spełnia warunki określone w artykule 13 ust.1. ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.) stawiane przed rozprawą na stopień doktora nauk medycznych. Dlatego mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscyplin/Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarza Tomasza Skalca do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Gdańsk 28.01.2020

Kierownik
Zakładu Kardiologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

prof. dr hab. n. med. *Romuald Lango*

