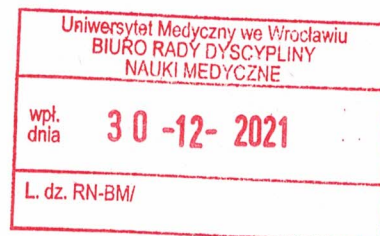


Prof. dr hab. Agata Stanek
Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych,
Angiologii i Medycyny Fizykalnej
Śląski Uniwersytet Medyczny
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze
ul. Batorego 15
41-902 Bytom

Bytom, 6.12.2021



**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Marty WASILEWSKIEJ
pt. „Wybrane parametry układu krzepnięcia jako czynniki
prognostyczne powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu u chorych
z martwicą tkanek w przebiegu niedokrwienia”**

Promotor: dr hab. Izabela Gosk-Bierska

Podstawę opracowania recenzji przez mnie stanowi otrzymane pismo zastępcy Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Prof. dr hab. Marzenny Podhorskiej-Okolów nr RN-BM/1614/2021 z dnia 18.10.2021 i przekazana rozprawa doktorska

Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych, zwłaszcza w najbardziej zaawansowanych stadiach, wiąże się z podwyższonym ryzykiem występowania powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu, a także jest związane z niepożądanymi zdarzeniami w zakresie kończyny dolnej, prowadzącymi do najcięższego powikłania jakim jest amputacja. Liczba amputacji kończyn w Polsce jest nadal znacznie większa w porównaniu z innymi krajami europejskimi. Dlatego też leczenie pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych wymaga interdyscyplinarnego podejścia. Pomimo wdrażania standardowych metod leczniczych, w wielu przypadkach zakończony jest on niepowodzeniem. Dokładniejsze poznanie układu krzepnięcia jest szczególnie zasadne, zwłaszcza po uwzględnieniu faktu, że znaczna część powikłań przewlekłego niedokrwienia kończyn związana jest z nadmierną aktywacją procesów krzepnięcia i/lub upośledzoną fibrynolizą. Stąd wybór tematu pracy Doktorantki uważam za aktualny i uzasadniony.

Praca napisana jest poprawnie pod względem formalno - językowym, stylistycznym. Dysertacja liczy 180 stron i zawiera ona typowe rozdziały charakterystyczne dla pracy doktorskiej. Składa się z wstępu, celów i założeń pracy, materiału i metod badań, wyników badań i dyskusji, wniosków, streszczenia w języku polskim oraz angielskim, wykazu piśmiennictwa oraz spisu tabel, schematów i wykresów. Proporcje na poszczególne rozdziały zostały należycie wyważone. Dysertacja poprzedzona jest wykazem najczęściej stosowanych skrótów.

„Wstęp” napisany jest zwięźle, logicznie i bardzo przystępnie. Jest dobrym wprowadzeniem czytelnika w pryncypia problematyki rozwiniętej w dalszej części pracy. We „Wstępie” Doktorantka wyczerpująco przedstawiła epidemiologię, obraz kliniczny przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych i przewlekłego niedokrwienia zagrażającego utratą kończyny, ryzyko zgonu, amputacji, ryzyko sercowo-naczyniowe w CLTI oraz najważniejsze czynniki ryzyka wpływające na przebieg przewlekłego niedokrwienia kończyn i znaczenie wybranych czynników krzepnięcia w przewlekłym niedokrwieniu kończyn.

Cele pracy zostały trafnie określone i jasno sformułowane pod postacią: identyfikacji i analizy nowych czynników wpływających na układ hemostazy, które mogłyby stać się markerami prognostycznymi w przewidywaniu przebiegu przewlekłego niedokrwienia kończyn oraz w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie tego schorzenia.

Dla osiągnięcia celu głównego wyznaczone zostały cele szczegółowe:

1. Porównanie w czasie 12-miesięcznej obserwacji przebiegu klinicznego i rokowania pod względem częstości występowania zgonu, powikłań sercowo-naczyniowych, konieczności wykonywania zabiegów rewaskularyzacji oraz amputacji u chorych z owrzodzeniami/martwicą kończyn w przebiegu przewlekłego niedokrwienia w stosunku do pacjentów z mniej zaawansowanymi stadiami przewlekłego niedokrwienia kończyny tj. bez martwicy tkanek,
2. Ustalenie ewentualnych różnic w procesie aktywacji krzepnięcia i fibrynolizy w badanych grupach,
3. Analiza wpływu wybranych czynników, a zwłaszcza parametrów układu hemostazy na przebieg choroby i odpowiedź na leczenie w badanych grupach.

Rozdział „Materiał i metody” zawiera wszelkie konieczne informacje nie dla zorientowania się w sposobie przeprowadzania badania. Doktorantka zastosowała odpowiednie i nowoczesne metody diagnostyczne gwarantujące rzetelność uzyskanych wyników.

Podkreślenia wymaga fakt, że badania zostały wykonane w ramach grantu promotorskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu STM C100.16.011. Na przeprowadzenie badań Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu.

Do badania zostali włączeni pacjenci hospitalizowani w latach 2016-2018 w Katedrze i Klinice Angiologii, Nadciśnienia tętniczego i Diabetologii w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Jana Mikulicza Radeckiego we Wrocławiu. Podstawową analizowaną grupę, do której zakwalifikowano 75 osób, stanowili pacjenci z owrzodzeniami/martwicą tkanek kończyn dolnych, powstałymi na podłożu przewlekłego niedokrwienia. Grupami porównawczymi byli pacjenci w stadium III wg klasyfikacji Fontaine'a (33 chorych), pacjenci w stadium IIb wg klasyfikacji Fontaine'a (32 chorych) oraz grupa kontrolna, składająca się z 34 zdrowych ochotników. U wszystkich chorych przeprowadzono ankietę wstępną, badanie przedmiotowe i diagnostykę obrazową, potwierdzającą rozpoznanie przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych. Ponadto wykonano podstawowe badania laboratoryjne oraz oznaczono wybrane parametry układu krzepnięcia. Po 12-miesięcznym okresie obserwacyjnym, przeprowadzono kontrolną ankietę z oceną występowania niepożądanych punktów końcowych, takich jak zgony, epizody sercowo-naczyniowe, pogorszenie ukrwienia kończyny czy amputacje. Wykonano obliczenia, w których analizowano, czy wytypowane czynniki ryzyka wpływały na wystąpienie zdarzenia niepożądanego.

Uzyskane wyniki poddane zostały właściwie dobranej i przeprowadzonej analizie statystycznej. Wyniki badań zostały przedstawione w postaci starannego opracowania z wykorzystaniem tabel i rycin wraz z ich szczegółowym omówieniem. Praca jest przejrzysta i umożliwia pełną interpretację uzyskanych rezultatów. Należy podkreślić, że zaplanowanie oraz przeprowadzenie badań, a także analiza oraz interpretacja uzyskanych wyników wymagało dużej wiedzy w tym zakresie, z czego Doktorantka wywiązała się wzorowo.

Doktorantka w swojej rozprawie doktorskiej wykazała, że pacjenci z bólami spoczynkowymi oraz z owrzodzeniami tkanek mieli istotnie zwiększone ryzyko zgonu w rocznej obserwacji w stosunku do osób w stadium chromania przestankowego. Zgony w tej grupie chorych dotyczyły 13% osób, a ich najczęstszą przyczyną była niewydolność krążenia. Wśród chorych w stadium III i IV wg klasyfikacji Fontaine'a znacznie częściej obserwowano pogorszenie ukrwienia kończyny dolnej pod postacią ostrego niedokrwienia (2,8%), krytycznego niedokrwienia (56%), nasilania się/nawrotu owrzodzeń kończyn (56%). Zabieg amputacji w tej grupie chorych przeprowadzono u 34% pacjentów.

Wśród chorych z owrzodzeniami/martwicą kończyny Doktorantka wykazała istotny wpływ na wystąpienie zgonu następujących czynników ryzyka: migotanie przedsionków (AF) w wywiadzie (p -value=0,007) oraz stężenie cholesterolu LDL (p -value=0,019). AF dotyczyło 38% chorych, którzy zmarli w tej grupie, najczęściej z powodu niewydolności krążeniowej. Stężenie cholesterolu LDL >70 mg/dl wiązało się z mniejszym ryzykiem zgonu u chorych z owrzodzeniami kończyn. Dotyczyło 87% pacjentów z owrzodzeniami kończyn, którzy przeżyli. Ponadto Doktorantka wykazała istotny wpływ podwyższonych stężeń vWF (p -value=0,021) oraz obniżonej aktywności czynnika XIII (p -value=0,018) na wystąpienie zgonu u chorych w stadium IV wg klasyfikacji Fontaine'a. U chorych w stadium III i IV wg klasyfikacji Fontaine'a stwierdzono, że czynnikami zwiększającymi ryzyko śmiertelności było: AF (p -value=0,001), przebyte udary niedokrwienne mózgu/TIA (p -value=0,05), podwyższone stężenie vWF (p -value=0,03), obniżone stężenie czynnika XIII (p -value=0,024), obniżona aktywność czynnika XIII (p -value=0,001).

W grupie pacjentów z owrzodzeniami /martwicą kończyny, Doktorantka wykazała istotny wpływ na wystąpienie epizodu sercowo-naczyniowego następujących czynników ryzyka: niewydolność nerek w wywiadzie (p -value=0,015), albuminuria >30 g/g kreatyniny (p -value=0,018). Przewlekłą chorobę nerek na etapie badania wstępnego podawało w wywiadzie 40% pacjentów z tej grupy, którzy w obserwacji rocznej doznali epizodu sercowo-naczyniowego. Albuminurię >30g/g kreatyniny stwierdzono u 80% osób z owrzodzeniami tkanek, u których wystąpił taki punkt końcowy. Doktorantka obserwowała istotny wpływ podwyższonych stężeń vWF na wystąpienie epizodu sercowo-naczyniowego u chorych w stadium IV wg klasyfikacji Fontaine'a (p -value=0,017).

Wśród pacjentów w stadium III i IV wg klasyfikacji Fontaine'a, stwierdziła istotne oddziaływanie następujących czynników na pogorszenie ukrwienia kończyny dolnej: niewydolność nerek w wywiadzie (p-value=0,026), przebyte amputacje w zakresie kończyny dolnej (p-value=0,02), owrzodzenia kończyn w przeszłości (p-value=0,004). Doktorantka wykazała istotny wpływ na pogorszenie ukrwienia kończyny dla podwyższonego stężenia vWF (p-value=0,05) oraz obniżonego stężenia czynnika XIII (p-value=0,041), podczas analizy wszystkich pacjentów z PAD.

Czynnikami ryzyka amputacji u chorych z owrzodzeniami/martwicą kończyny była polineuropatia (p-value=0,018), stan zapalny (p-value=0,005) oraz podwyższone stężenie fibrynogenu (p-value=0,033). Istotny wpływ na wystąpienie amputacji odnotowano dla vWF z punktem odcięcia >160%, podczas analizy wszystkich chorych z PAD (p-value=0,024).

Z obowiązku recenzenta podaję również moje uwagi krytyczne, które nie wpływają na wysoką wartość pracy:

- Lepiej zamiast PAD używać skrótu LEAD (Lower extremity arterial disease), ponieważ PAD obejmuje zakres nieprawidłowości naczyniowych aorty brzusznej, tętnic kregkowych i tętnic kończyn dolnych, tak jak też Doktorantka to tłumaczy na stronie 10, a nie tak jak zostało to wytłumaczone w skrótach na stronie 7 -PAD jako przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych.
- Nagłówek rozdziału 1.5 Krytyczne niedokrwienie kończyny i przewlekłe niedokrwienie zagrażające utratą kończyny, lepiej napisać w nawiasie zamiast używać spójnika, bo Czytelnik mógłby zrozumieć, że są to dwie różne choroby
- Zamiast wykres lepiej używać nazewnictwa rycina, podpisy powinny znajdować się pod rycinami.
- Dysponując tak dużą ilością wyników warto by najważniejsze z nich dla przejrzystości podsumować w dodatkowym podrozdziale poprzedzającym dyskusję.

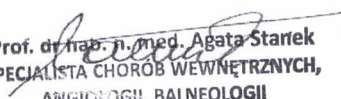
Rzeczowa i kreatywna oraz wszechstronna dyskusja szeroko omawia uzyskane wyniki w zestawieniu z rezultatami innych badaczy zaangażowanych w tę problematykę oraz bogata jest w przemyślenia o znaczeniu praktycznym.

Z rezultatów przeprowadzonego badania Autorka wyciągnęła słuszne wnioski, aczkolwiek Doktorantka wyszczególniła 3 cele szczegółowe, wniosków jest 4.

Brakuje mi odpowiedzi na cel 2 i 3 tj.: ustalenie ewentualnych różnic w procesie aktywacji krzepnięcia i fibrynolizy w badanych grupach oraz analiza wpływu wybranych czynników, a zwłaszcza parametrów układu hemostazy na przebieg choroby i odpowiedź na leczenie w badanych grupach.

Przegląd piśmiennictwa opracowany został w oparciu o 116 pozycje literaturowe dobrze dobrane i zacytowane, w większości z ostatnich lat. Doktorantka posiada dużą znajomość literatury przedmiotu.

Przystępując do oceny całości stwierdzam, że praca lek. Marty WASILEWSKIEJ stanowi wartościowy i nowatorski dorobek naukowy. Przedstawione uwagi krytyczne wyrażone w niniejszej recenzji nie wpływają na moją wysoką ocenę rezultatów przedstawionych w pracy. Rozprawa posiada nowatorski i praktyczny charakter, wnosząc istotne informacje na temat czynników biorących udział w etiopatogenezie przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych oraz modyfikujących jego przebieg, co może mieć istotne znaczenie w wyborze optymalnej strategii terapeutycznej. Praca jest spójna, poprowadzona logicznie z bardzo szerokim tłem aktualnej wiedzy, bardzo dobrym warsztatem laboratoryjnym. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Marty WASILEWSKIEJ spełnia warunki kryteriów wyznaczonych przez aktualnie obowiązujące przepisy określone art.13 ustawy 1 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 czym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o przyjęcie dysertacji pt. „Wybrane parametry układu krzepnięcia jako czynniki prognostyczne powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu u chorych z martwicą tkanek w przebiegu niedokrwienia” jako rozprawy doktorskiej, dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu na stopień doktora nauk medycznych. Jednocześnie wobec innowacyjności i dużej wartości merytorycznej pragnę wystąpić z wnioskiem o wyróżnienie pracy.


Prof. dr hab. n. med. Agata Starek
SPECJALISTA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH,
ANGIOLOGII, BALNEOLOGII
I MEDYCYNY FIZYKALNEJ
2711734