

Dr hab.n.med. prof. UJ Paweł Maga

Kraków, 27.12.2021

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Wydział Lekarski
Kierownik Kliniki Angiologii II Katedry Chorób Wewnętrznych

Recenzja dysertacji doktorskiej lek. *Marty Anety Wasilewskiej* pt. „Wybrane parametry układu krzepnięcia jako czynniki prognostyczne powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu u chorych z martwicą tkanek w przebiegu niedokrwienia kończyn”.

Promotor: dr hab.n.med **Izabela Gosk-Bierska**.

Pracę wykonano w Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, na Wydziale Lekarskim Kształcenia Podyplomowego, w Katedrze i Klinice Angiologii, Nadciśnienia tętniczego i Diabetologii.

Struktura pracy

Praca liczy 180 stron i podzielona została na 6 rozdziałów głównych: 1. Wstęp, 2. Cele i założenia pracy, 3. Materiał i metody badań, 4. Wyniki badań, 5. Dyskusja, 6. Wnioski.

W pracy pomieszczono także: Streszczenie w języku polskim i angielskim, Piśmiennictwo (116 pozycje), Załączniki: wykaz skrótów zastosowanych w pracy, wzory ankiet, spis tabel, spis schematów i wykresów. Układ pracy i struktura podziału treści jest poprawna.

Treść rozdziałów i ich ocena merytoryczna

W rozdziale 1., liczącym 34 strony Doktorantka zawarła definicję, epidemiologię i przyczyny przewlekłego niedokrwienia kończyn. Przedstawiła obraz kliniczny, typy niedrożności i związane z tym klasyfikacje przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych. Uwzględniła również przebieg i obraz kliniczny niedokrwienia kończyn górnych. Następnie zdefiniowała krytyczne niedokrwienie kończyny i przewlekłe niedokrwienie kończyny zagrażające jej utratą przytaczając kryteria rozpoznania, klasyfikacje z uwzględnieniem różnej etiologii owrzodzeń. Przedstawiła też zagadnienie rokowania w aspekcie ryzyka sercowo-naczyniowego, amputacji i zgonu. W kolejnej części wstępu opisała najważniejsze czynniki

ryzyka wpływające na przebieg przewlekłego niedokrwienia kończyn z wyodrębnieniem wybranych czynników krzepnięcia.

Narracja zastosowana w tym rozdziale jest dobra, język rzeczowy i poprawny. Na uwagę zasługuje w tej części pracy szeroki przegląd właściwie cytowanego piśmiennictwa. Zawarta treść i sposób prowadzenia narracji wykazuje dobry związek z tematem pracy. Doktorantka przedstawia wnikliwie i wielowątkowo złożone aspekty diagnostyki i leczenia przewlekłego niedokrwienia kończyn. Odnosi się w tej części do licznych czynników ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych i zwraca uwagę na problem braku predyktorów rokowania klinicznego. Doktorantka dobrze radzi sobie w obszarze oceny patomechanizmu powiązań między omawianymi czynnikami ryzyka a przebiegiem klinicznym, w szczególności przewlekłego niedokrwienia zagrażającego utratą kończyny.

Poruszane w pracy doktorskiej zagadnienia są bardzo istotne i przysparzają wiele trudności w codziennej praktyce lekarskiej. Autorka umiejętnie prowadzi czytelnika do sformułowania celu badań. Jednak należy zwrócić uwagę, że wybrane, podstawowe informacje z zakresu poruszanego tematu są zbędne.

Cel pracy (rozdział 2)

Cel badań został przedstawiony poprawnie, a sformułowane pytania badawcze nie budzą zastrzeżeń. Za główny cel Doktorantka przyjęła identyfikację i analizę nowych czynników wpływających na układ hemostazy, które mogłyby stać się predyktorami w przewidywaniu przebiegu i odległych wyników leczenia pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych (s. 43-44). Zbędne wydaje się w tym rozdziale obszerne wprowadzenie, które poprzedza przejrzyste sformułowany cel główny i cele szczegółowe.

Za cele szczegółowe przyjęła Doktorantka m.in. ustalenie ewentualnych różnic w procesie aktywacji krzepnięcia i fibrynolizy w badanych grupach pacjentów w trakcie 12 miesięcznej obserwacji w odniesieniu do przebiegu klinicznego i rokowania względem poważnych incydentów sercowo-naczyniowych i zgonów.

Materiał i metody badań (rozdział 3 – str.45-51)

Do badania zostało włączonych 140 pacjentów hospitalizowanych w latach 2016-2018 w Katedrze i Klinice Angiologii, Nadciśnienia tętniczego i Diabetologii w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu z objawami przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych.

Grupę badaną podzielono na 3 grupy w zależności od stopnia zaawansowania choroby: A1 z owrzodzeniami/martwicą tkanek kończyn dolnych, (75 chorych), A2 z chromaniem przestankowym (32 pacjentów) i A3 z bólem spoczynkowym (33 pacjentów) . Grupę kontrolną stanowiło 34 zdrowych ochotników.

Wszystkich uczestników badania poddano wstępnemu badaniu w oparciu o Ankiętę Wstępną przygotowaną na potrzeby omawianego projektu (str. 49), podstawowe parametry antropometryczne, badanie przedmiotowe, badania diagnostyczne potwierdzające rozpoznanie przewlekłego niedokrwienia i określające poziom istotnych zwężeń lub niedrożności tętnic, oraz na podstawie badań laboratoryjnych. Wśród tych ostatnich doktorantka wyodrębniła badania podstawowe (rutynowo wykonywane w tej grupie chorych) oraz badania laboratoryjne wybranych parametrów układu krzepnięcia i fibrynolizy (stężenie czynnika tkankowego TF w osoczu, stężenie inhibitora szlaku czynnika tkankowego TFPI, stężenie czynnika von Willebranda i stężenie oraz aktywność czynnika XIII).

Przedstawione powyżej grupy chorych oceniono ponownie po 12 miesiącach w oparciu o kontrolne badanie kliniczne z wypełnieniem Ankiety Follow-up (str.51), na podstawie której Doktorantka poddała analizie występowanie zgonów, poważnych epizodów sercowo-naczyniowych, amputacji kończyn oraz występowanie innych niepożądanych zdarzeń w zakresie kończyn dolnych. Ponadto poddała analizie konieczność wykonywania zabiegów rewaskularyzacji w zakresie kończyn, wpływ nikotynizmu oraz stosowanych leków.

Do analizy statystycznej Doktorantka użyła pakiet statystyczny R for Windows (v.4.1) i zastosowała właściwe, nie budzące zastrzeżeń narzędzia statystyczne w kolejnych, wyodrębnionych etapach przeprowadzonej analizy.

Projekt badawczy uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu i był finansowany w ramach grantu promotorskiego: wewnętrzny nr projektu badawczego: STM.C100.16.011

Niewątpliwie istotnym niedopatrzeniem Doktorantki w tym rozdziale jest brak kryteriów włączenia oraz wykluczenia uczestników z badania. Szereg schorzeń i form ich leczenia w istotnym stopniu wpływa na procesy krzepnięcia i fibrynolizy.

Wśród badań diagnostycznych potwierdzających przewlekłe niedokrwienie kończyn nie uwzględniono wskaźnika paluch-ramię, który jest istotnym narzędziem w obiektywnej ocenie hemodynamicznej ukrwienia „kończyn dolnych w grupie pacjentów z cukrzycą oraz

zaawansowaną niewydolnością nerek. Również w ocenie angiologicznej zabrakło testu marszowego dla precyzyjnego określenia dystansu chromania przestankowego.

Doktorantka kilkakrotnie zwraca uwagę na ograniczenia w pracy wynikające z małej liczebności grup lub ze zbyt małej liczby incydentów by określić predykcje badanych parametrów krzepnięcia, co pozytywnie świadczy o jej dojrzałości badawczej, lecz nie wyodrębniła wszystkich ograniczeń w oddzielnym podrozdziale, co proponuję uwzględnić w przypadku redagowania manuskryptu. Ograniczenia te nie były jednak na tyle istotne, aby w znacznym stopniu ograniczyć właściwą interpretację uzyskanych wyników i uniemożliwić wyciągnięcie właściwych wniosków.

Wyniki badań zamieszczone zostały w Rozdziale 4 (6 podrozdziałów) (s.52-137).

Rozdział ten otwiera wnikliwa charakterystyka grupy badanej obejmująca dane epidemiologiczne, obciążenia chorobowe z analizą post-hoc, przyczyny niedokrwienia wraz typami niedrożności i objawami oraz stosowane leki z analizą post-hoc. W kolejnych podrozdziałach przedstawia wyniki stężeń i aktywności wybranych w/w parametrów krzepnięcia w poszczególnych grupach wraz z analizą post-hoc. Podaże zdarzenia niepożądane w 12-miesięcznej obserwacji oraz wnikliwie analizuje wpływ wybranych czynników na ich występowanie z podziałem na badane grupy. W odrębnym podrozdziale (4.5), Doktorantka wnikliwie przedstawia z użyciem tabel i wykresów wyniki analizy wpływu czynników krzepnięcia na punkty końcowe w badanych grupach.

Prowadzona narracja w prezentacji wyników jest dobra, niewątpliwie neutralna, z akcentowaniem istotnych zmian. Zbędne jednak wydaje się powielanie tych samych wyników w tekście i w tabelach. Przytoczone w wynikach punkty końcowe (str.104) powinny być wyszczególnione w metodyce.

Oдноśnie przyczyn przewlekłego niedokrwienia kończyn u pacjentów w badanych grupach, Doktorantka podkreśla, że najczęstszą przyczyną jest miażdżyca tętnic, a Wykres 1. wskazuje na znikomy odsetek innych przyczyn. Wyłączenie z badania pacjentów z trombofilią, chorobą Buergera oraz zapaleniem naczyń uczyniło, by grupę badawczą bardziej homogenną i ułatwiło formułowanie wniosków końcowych. Ponadto, szczegółowo wymienione przyczyny niedokrwienia oraz typy niedrożności nie zostały poddane analizie względem badanych parametrów krzepnięcia. W podrozdziale Stosowane leki wskazane jest uwzględnienie dawek ASA, inhibitorów ADP, heparyny oraz NOAC z uwagi na ich wpływ na badane

parametry krzepnięcia oraz punkty końcowe obserwacji klinicznej. Proponuję rozważyć te drobne sugestie podczas redagowania manuskryptu.

Dyskusję, Doktorantka przeprowadziła w rozdziale 5 (s.138-162). Odwołuje się w nim do bardzo liczного i odpowiednio sprofilowanego piśmiennictwa. Dyskusję rozpoczyna od podsumowania wyników, a następnie nie tylko je zestawia z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy, ale także trafnie je argumentuje.

Doktorantka wykazała możliwość zastosowania wyników własnych w praktyce lekarskiej oraz zarysowała potencjalne drogi dla dalszych badań. W poprawnie prowadzonej dyskusji, Doktorantka potrafi dobrze selekcjonować dostępne wyniki badań i odpowiednio je wartościować, bez nadinterpretacji.

Finalnie, w oparciu o uzyskane wyniki badań własnych, Doktorantka poprawnie sformułowała 4 wnioski, które zawarła w 6 rozdziale (str.162).

Podsumowanie: Recenzowaną dysertację doktorską uważam za dobrą, z nowatorskimi elementami. Doktorantka wykazała się znajomością podjętej, niewątpliwie trudnej tematyki badawczej, w której porusza się swobodnie i dojrzałe. Dobrze zaprojektowała projekt badawczy, a uzyskane wyniki poddała dobrej analizie i wyczerpującej dyskusji. Przedstawione wnioski oparła na wynikach badań własnych.

Wyszczególnione przez Recenzenta uwagi nie wpływają na merytoryczną wartość dysertacji.

Wniosek:

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust.1. Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.)

Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, o dopuszczenie lek. Marty Anety Wasilewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab.n.med. prof. UJ Paweł Maga

II Katedra Chorób Wewnętrznych
im. prof. A. Szczeklika UJ CM
Klinika Angiologii

dr hab. n. med. Paweł Maga, prof. UJ
kierownik Kliniki