

Ocena rozprawy doktorskiej

lek. med. Ryszarda Grendziaka
pt. „Trombinogeneza u chorych z tętniakiem aorty brzusznej
leczonych metodą wewnątrznaczyniową”

*Recenzja zlecona zgodnie z uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu Nr 295/VI/2015 z dnia 10
czerwca 2015r.*

Tętniak aorty brzusznej (TAB) jest miejscowym poszerzeniem aorty równym lub większym od 3cm, znajdującym się poniżej tętnic nerkowych. W literaturze medycznej określa się jako tętniaka aorty, jeśli jego średnica jest przynajmniej 1,5-krotnie większa od aorty w tym odcinku. U osób powyżej 65 roku życia średnica aorty wynosi $2,01 \pm 0,51$ cm. Rozmiary tętniaków aorty osiągają średnicę od 3,0 do 15,0cm. Częstość występowania tętniaków waha się w populacji ogólnej od 4 do 9% i zwiększa się z wiekiem. Zależność występowania tętniaków zależy od płci męskiej, wieku, palenia tytoniu i obciążającego wywiadu rodzinnego.

Większość tętniaków pozostaje bezobjawowa i zostaje wykryta przypadkowo. Często pierwszym objawem TAB jest jego pęknięcie, obciążone dużym ryzykiem zgonu. W procesie tworzenia tętniaków odgrywają rolę głównie trzy mechanizmy patofizjologiczne: zapalenie, proteoliza elementów strukturalnych aorty (głównie elastyny i kolagenu) oraz czynniki biomechaniczne. U większości pacjentów z TAB w obrębie tętniaków występują wewnątrznaczyniowe zakrzepy, wskazujące na ścisły związek między patomechanizmem powstawania tętniaków a aktywacją krzepnięcia krwi (głównie trombinogenezy).

Zagadnieniem tym postanowił zająć się lek. Ryszard Grendziak.

Zasadniczym celem badań omawianych w pracy jest temat zawarty w tytule; zgrabnie ujmujący: co, u kogo i w jakim sposobie chirurgicznego leczenia będą przeprowadzane

badania. Piśmiennictwo na temat tętniaków aorty brzusznej jest obszerne. Natomiast pojedyncze publikacje są na temat związku tętniaka ze znajdującą się w nim skrzepliną. Cel badań w pracy jest zatem wyraźnie sprecyzowany, metodyka poprawnie zaplanowana i w pracy właściwie realizowana.

Rozprawa może mieć znaczenie praktyczne w codziennej pracy lekarza chirurga w hamowaniu krwawień lub powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas operacji tętniaków.

Maszynopis rozprawy doktorskiej obejmuje 58 stron. W tym: wstęp – 17, cel, materiał i metody 6, wyniki badań własnych – 20, dyskusja wraz z wnioskami oraz streszczeniami polskimi angielskim – 7 a piśmiennictwo – 4 strony. Do rozprawy dołączono także spis treści, tabel i rycin.

We wstępie doktorant omawia epidemiologię i patogenezę, diagnostykę kliniczną i leczenie operacyjne tętniaków aorty brzusznej oraz przebieg procesu krzepnięcia krwi, budowę i funkcje badanych czynników hemostazy: trombomoduliny (TM), kompleksów trombina-anty trombina (TAT) i naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu. Rozdział ten jest napisany ciekawie, rzeczowo i oparty jest na dobrej znajomości literatury przedmiotu.

Badania przeprowadzone przez doktoranta obejmowały 66 pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej, w tym 59 mężczyzn i 7 kobiet w wieku 50-86 lat (średnio 73,5 roku), operowanych planowo na Oddziale Chirurgii Naczyniowej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu.

Wszyscy pacjenci mieli dokładnie przeprowadzony wywiad, badanie fizykalne i laboratoryjne. Tętniaki aorty rozpoznano w badaniu ultrasonograficznym, tomografii komputerowej oraz arteriografii. U pacjentów stwierdzono tętniaki o wielkości od ok. 3,5 do 10,0 cm (średnio $5,85 \pm 1,39$ cm) oraz przyścienne w nich zakrzepy o grubości od 1,2 do 8,0 cm (średnio $3,36 \pm 1,64$ cm). U operowanych pacjentów pobierano z żyły łokciowej 3-krotnie próbki krwi: przed zabiegiem, tuż po zakończeniu zabiegu i 24 godziny po operacji. W osoczu cytrynianowym pacjentów oznaczano stężenia trombomoduliny (TM) i kompleksów trombina-antytrombina (TAT) i naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF). Grupa badanych pacjentów z TAB jest wystarczająca do tworzenia podgrup i przeliczeń statystycznych. Stężenia czynników hemostazy TM, TAT i VEGF u chorych z TAB badane

metodą immunoenzymatyczną przy użyciu komercyjnych zestawów oznaczane były prawidłowo.

Wyniki badań własnych przedstawiono w pracy w przejrzystych, dobrze opracowanych i opisanych 27 tabelach i 21 rycinach. Wynikają z nich następujące obserwacje.

U pacjentów z TAB przed operacją stężenia kompleksów TAT i naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) były istotnie wyższe, stężenie trombomoduliny niższe w porównaniu do poziomu w grupie referencyjnej. Może to świadczyć o zwiększonej trombinogenezie w TAB.

Badane czynniki ryzyka jak: płeć, wiek, BMI oraz choroby towarzyszące: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, przebyty zawał serca, zabiegi operacyjne na sercu, przebyty udar mózgu, niedokrwienie kończyn dolnych, dyslipidemia, cukrzyca, choroby płuc, przewodu pokarmowego i dróg moczowych u pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej nie miały istotnego wpływu na powstawanie tętniaków aorty brzusznej i stężenie badanych parametrów hemostazy, tj.: TM, kompleksów TAT i VEGF.

Stwierdzono także istotnie statystycznie dodatnią korelację między wielkością tętniaka i grubością znajdujących się w nim zakrzepów.

Zabiegi operacyjne na tętniakach, zarówno wewnątrznaczyniowe jak i otwarte (klasyczne) aktywowały proces hemostazy zwiększając ponad 10-krotnie stężenie kompleksów TAT wskazując na znacznie zwiększoną trombinogenezę, mogącą przyczyniać się do okołoperacyjnych powikłań krwotocznych i zakrzepowo-zatorowych.

Obserwacje te powinny skłonić chirurgów naczyniowych do standaryzacji postępowania przeciwzakrzepowego, szczególnie w zabiegach otwartych na tętniakach.

W rozdziale „Omówienie wyników badań własnych i dyskusja” doktorant przedstawił wyniki własnych badań i porównał je z danymi innych badaczy z ostatnich lat. Rozdział ten, podobnie jak wstęp, napisany jest rzetelnie i dociekliwie, i dowodzi dużej wiedzy autora w zakresie podjętego tematu pracy doktorskiej.

Pięć wniosków zostało trafnie wyciągniętych z przeprowadzonych badań. Są one także zgodne z założonymi celami pracy.

Piśmiennictwo zebrane na 4 stronach obejmuje 88 (w tym 13 polskich i 75 zagranicznych) pozycji z lat 1994-2015, głównie po 2000r.; jedynie 1 publikacja pochodzi z roku 1976.

Publikacje są właściwie dobrane i w pracy są poprawnie cytowane.

Może gdyby badania byłyby dłużej przeprowadzane wyniki byłyby pełniejsze. Drobne błędy występujące tylko w streszczeniach, nie mające wpływu na merytoryczną treść pracy, które należy poprawić przed oddaniem pracy do druku to: oznaczenia czynników hemostazy nie przeprowadzono we krwi ani w surowicy tylko w osoczu cytrynianowym (streszczenie polskie i angielskie str. 49 i 50). W pracy brakuje zgody na badania Komisji Bioetycznej. Nie zgadza się również liczba osób z grupy referencyjnej: 43 mężczyzn i 9 kobiet to razem 52 a nie 53 osoby.

Rozprawa doktorska lek. med. Ryszarda Grendziaka jest napisana starannie, ładnym językiem i stylem. Pracę tę oceniam wysoko. Wnosi ona nie tylko informacje teoretyczne uzupełniające wiedzę o patomechanizm powstawania tętniaków aorty, ale także walory praktyczne dla chirurgów naczyniowych. W patomechanizmie powstawania tętniaków aorty i podczas zabiegów operacyjnych na tętniakach ważną rolę odgrywa aktywny proces hemostazy ze zwiększoną generacją trombiny mogącą powodować powikłania okołoperacyjne.

Praca doktorska lek. Ryszarda Grendziaka pt. „Trombinogeneza u chorych z tętniakiem aorty brzusznej, leczonych metodą wewnątrznaczyniową” spełnia warunki ustawy z dnia 14. marca 2003r. „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach, tytule naukowym w zakresie sztuki” art. 13 ust. 1 (Dz. U. Nr 65 poz. 595, ze zm. w Dz.U. z 2005r. Nr 164, poz. 1365 oraz w Dz. U. z 2011r. Nr 84 poz. 455).

Przeto zwracam się do Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Ryszarda Grendziaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Maria Kotschy

prof. dr hab. med. Maria Kotschy

Prof. dr hab. med.
Maria, Hanna Kotschy
specjalista chorób wewnętrznych
hematolog
50-368 Wrocław, ul. O. Bujwida 28/20
tel. 071/328 15 17 4198098