

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Nowak p.t.:

**„Znaczenie C-reaktywnego białka w przewidywaniu długoterminowego przebiegu i rokowania u chorych z ostrą zatorowością płucną oraz w rozwoju przewlekłego zakrzepowo zatorowego nadciśnienia płucnego”.**

Rozprawa Doktorska lek. Małgorzaty Nowak p.t. „Znaczenie C-reaktywnego białka w przewidywaniu długoterminowego przebiegu i rokowania u chorych z ostrą zatorowością płucną oraz w rozwoju przewlekłego zakrzepowo zatorowego nadciśnienia płucnego” liczy 55 stron, 27 tabel. Układ pracy jest typowy; obejmuje wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody badawcze, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spis tabel i wykaz stosowanych skrótów. Piśmiennictwo liczy 81 pozycji, jest aktualne i prawidłowo cytowane.

W swojej pracy doktorantka podejmuje ważny temat oceny zastosowania poziomu białka C-reaktywnego, jako czynnika rokowniczego w obserwacji 3-letniej po incydencie ostrej zatorowości płucnej (APE). Oddział Kardiologiczny z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego Ośrodka Badawczo-Rozwojowego we Wrocławiu, w którym niniejsza rozprawa doktorska powstała jest od kilkudziesięciu lat wiodącym ośrodkiem w kraju zajmującym się problematyką krążenia płucnego.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmująca zakrzepicę żył głębokich oraz zatorowość płucną jest trzecim najczęstszym schorzeniem układu krążenia o całkowitej rocznej częstości 100–200 przypadków na 100 000 mieszkańców. Objawy zatorowości płucnej są często niecharakterystyczne, z tego powodu w ponad 50% przypadków bywa nierozpoznana. Szacuje się, że w krajach Unii Europejskiej jest ona przyczyną ponad 300 000 zgonów, w tym u prawie 60% chorych zatorowość płucna nie była rozpoznawana w trakcie życia.

Śmiertelność w nieleczonej ostrej zatorowości płucnej (APE) sięga 30%. W USA jest ona odpowiedzialna za około 200 000 zgonów rocznie, w tym 15% zgonów pooperacyjnych. U chorych, u których choroba nie ujawnia się w postaci nagłego zgonu sercowego (ok. 34% chorych) rokowanie 30-dniowe nie zależy od etiologii i umiejscowienia zatoru w łożysku płucnym a wiąże się ze zarówno ze stanem hemodynamicznym chorego jak i stopniem

dysfunkcji prawej komory serca. W oparciu o powyższe parametry opracowano klasyfikację APE opartą na 30-dniowym ryzyku zgonu. Śmiertelność w grupie chorych z APE wysokiego ryzyka przekracza 15% dochodząc do 25-60% w grupie chorych wymagających resuscytacji. Natomiast w podgrupach niewysokiego i pośredniego ryzyka wynosi ona od 3 do 15%.

Oprócz stanu hemodynamicznego chorego oraz parametrów funkcji prawej komory istotną rolę stratyfikującą odgrywają biomarkery, takie jak troponiny sercowe, przedsionkowy peptyd natiuretyczny (BNP), jego N terminalny fragment czy sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe, których wzrost stężenia jest skorelowany z cechami dysfunkcji prawej komory. W przeciwieństwie do w/w czynników ryzyka zgonu w obserwacji 30-dniowej, na rokowanie odległe mają dodatkowo wpływ z jednej strony schorzenia będące przyczyną APE (w tym nowotworowe) a z drugiej ryzyko dużych krwawień związanych z terapią p/zakrzepową. Ponadto niekorzystnym powikłaniem ostrego incydentu zakrzepowo-zatorowego jest obarczone złym rokowaniem przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne. Dominujący udział schorzeń torujących bądź ujawniających się po incydencie APE przemawiają za celowością poszukiwania dodatkowych innych niż biomarkery sercowe czynników rokowniczych. Powyższe uwarunkowania sprawiają, że kwestia znalezienia uniwersalnego czynnika prognostycznego u chorych po APE jest szczególnie istotna a badania podjęte przez doktorantkę stanowią istotny wkład w tym obszarze poszukiwań.

We wstępie doktorantka w przejrzysty sposób przedstawia aktualny stan wiedzy na temat epidemiologii, podziału oraz czynników rokowniczych APE z szczególnym uwzględnieniem roli troponiny T oraz przedsionkowego peptydu natiuretycznego przechodząc do omówienia znaczenia białka C-reaktywnego w stratyfikacji ryzyka schorzeń układu sercowo- naczyniowego. Podkreśla, że poziom CRP może odzwierciedlać rozwój przewlekłych procesów zakrzepowo-zatorowych, zapalnych i nowotworowych, czego pośrednim dowodem są zmiany stężenia CRP u chorych z APE. Zwraca uwagę, że wyniki pojawiających się prac oceniających przydatność oznaczania stężenia CRP, jako czynnika ryzyka w obserwacji odległej nie są spójne i temat ten wymaga dalszych badań.

W związku z powyższym doktorantka sformułowała trzy cele badania dotyczące zachowania się C reaktywnego białka w ostrej i przewlekłej fazie zatorowości płucnej, jego wpływu wraz z standardowymi czynnikami prognostycznymi na przebieg kliniczny zatorowości płucnej i na odległe rokowanie i znaczenia poziomu CRP w ostrej fazie PE na rokowanie odległe.



Badanie miało charakter prospektywny. Grupę badaną stanowiło 48 kolejnych chorych hospitalizowanych w latach 2009-2011 z powodu APE w Oddziale Kardiologicznym z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego Ośrodka Badawczo-Rozwojowego we Wrocławiu. U 47 chorych rozpoznano stabilną hemodynamicznie zatorowość płucną (40 osób z ryzykiem niskim, 7 z pośrednim), jedna osoba miała zatorowość płucną wysokiego ryzyka, niestabilną hemodynamicznie. U 17 chorych rozpoznano zatorowość płucną prowokowaną. Okres obserwacji wynosił 3 lata, w tym czasie każdy chory oceniany był trzykrotnie. W okresie szpitalnym ocenie podlegały: parametry demograficzne (wiek, płeć) kliniczne (schorzenia współtowarzyszące, ze szczególnym uwzględnieniem schorzeń predysponujących do APE), echokardiograficzne (wymiar końcowo rozkurczowy prawej komory, czas akceleracji przepływu w tętnicy płucnej, gradient trójdzielny, stosunek wymianu końcowo-rozkurczowego prawej i lewej komory, prędkość maksymalną fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną) i laboratoryjne (stężenie biomarkerów – troponiny I, przedsionkowego peptydu natiuretycznego, białka C-reaktywnego).

Powyższe parametry były oceniane w trakcie wizyt kontrolnych, w trakcie których pozyskiwano dodatkowe dane dotyczące wywiadu w kierunku nawrotów zatorowości płucnej, zgonów z uwzględnieniem przyczyny, krwawień oraz występowania nowych schorzeń o znaczeniu prognostycznym (wizyty kontrolne 1 i 2). W trakcie trzeciej, końcowej wizyty parametrów klinicznych ocenie podlegały nawroty zatorowości płucnej, oraz zgony.

Oznaczenia stężenia BNP i Tpl wykonywano metodą immunochemiczną z wykorzystaniem analizatora Architect, stężenie CRP oznaczano przy pomocy testu immunoenzymatycznego. Badanie echokardiograficzne wykonywane było przy pomocy echokardiografu VIVID 7 f. GE w typowych zalecanych przez standardy projekcjach. Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy programu Statistica 10 (StatSoft), wykorzystując testy oceniające normalność rozkładu, test analizy wariancji ANOVA oraz test t Studenta.

Uzyskane wyniki przedstawiono w sposób przejrzysty w postaci 27 tabel, uzupełniając je szczegółowym i wyczerpującym omówieniem w tekście. W badanej grupie w okresie obserwacji wystąpiło 5 zgonów, ich przyczyną nie był nawrót zatorowości płucnej. W trzech przypadkach przyczyną były schorzenia współtowarzyszące, w dwóch powikłania krwotoczne terapii p/zakrzepowej. U dwóch chorych rozpoznano CTEPH. W dyskusji Doktorantka w sposób jasny i precyzyjny konfrontuje uzyskane przez siebie wyniki z danymi

literaturowymi. W oparciu o uzyskane wyniki zostało sformułowanych aż 7 wniosków, z których tylko kilka w sposób wyczerpujący odpowiada na zadania badawcze zawarte w celach pracy.

Po zapoznaniu się z treścią rozprawy doktorskiej nasuwają mi się następujące sugestie nie-umniejszające istotnie wartości merytorycznej i poznawczej pracy.

1. Istotne jest precyzyjniejsze określenie badanej grupy – czy są to kolejni chorzy spełniający kryterium włączenia do badania, czy wybrani losowo chorzy z APE hospitalizowani w Oddziale Kardiologicznym w podanym przez Doktorantkę okresie. W charakterystyce wyjściowej grupy zwraca uwagę brak takich wartości jak częstość akcji serca i wartości ciśnienia tętniczego krwi w ostrej fazie APE. Brak jest informacji o uzyskaniu zgody chorych na udział w badaniu.
2. Na etapie przygotowywania pracy do druku bardziej szczegółowo powinny być opisane testy stosowane do porównania zmiennych zależnych i niezależnych. W przypadku stwierdzenia znamienności statystycznej w teście analizy wariancji ANOVA, różnice pomiędzy poszczególnymi grupami ocenia się testem dla zmiennych zależnych. Z uwagi na małą liczebność niektórych wyodrębnionych podgrup (np. zgon  $n=5$ ) do rozważenia w wybranych przypadkach pozostaje zastosowanie testów nieparametrycznych. Wskazane byłoby poszerzenie analizy o korelację stężeń CRP z innymi biomarkerami.
3. Warte rozważenia jest także uzupełnienie pracy o rozdział „Ograniczenia pracy”, które trafnie Doktorantka identyfikuje, aczkolwiek przedstawia je we wnioskach.
4. Wniosek 2 jest powtórzeniem wyników a wniosek 4 odnosi się do danych, które nie są prezentowane w pracy – chyba, że sformułowania „po roku stosowania leczenia p/zakrzepowego” użyto zamiast „po roku od incydentu APE”.
5. W prezentowanej pracy nie wykazano znaczenia rokowniczego poziomu CRP w ostrej fazie APE na rokowanie odległe, aczkolwiek zwraca uwagę fakt, że w grupie osób, które zmarły w okresie obserwacji, w badaniu kontrolnym pierwszym, wykonywanym przed wypisem ze szpitala stężenie CRP było dwukrotnie wyższe w porównaniu do pozostałych chorych. Różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej ( $p=0,19$ ), zapewne w związku z ograniczoną liczebnością porównywanych grup (43 i 5).



W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Nowak napisana jest w treściwym i zwięzłym stylu. Doktorantka wykazuje się biegłą znajomością problematyki ostrej zatorowości płucnej a niniejsze opracowanie dostarcza istotnych informacji i stanowi doskonałą platformę do dalszych badań nad rolą biomarkerów jako czynników rokowniczych w obserwacji odległej u chorych z ostrym zatorom tętnicy płucnej.

Uważam, że rozprawa doktorska lekarz Małgorzaty Nowak spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim i wnioskuję do Wysokiej Rady o dopuszczenie lek. Małgorzaty Nowak do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK PRACOWNI  
HEMODYNAMIKI I ELEKTROFIZJOLOGII  
SZPITAL SPECJALISTYCZNY w ZABRZU Sp. z o.o.

*dr hab. med. Wojciech Jachec*  
Specjalista Kardiolog  
4046079

Dr hab. n. med. Wojciech Jachec