Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki" w Łodzi
tel. (42) 271-11-28

Zakład Nadciśnienia Tętniczego,
Uniwersytet Med czny w Łodzi

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

Łódź, 6.05.2019

Recenzja rozprawy doktorskiej Mgr **Moniki Sznajder**

pt: **„Ocena wydolności fizycznej i funkcji układu ser owo-naczyniowego u leczonych inwazyjnie chorych z przewlekłym zakr zepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym"**

Promotor: **Dr hab. n. med. Maciej Kostrubiec**

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) jest chorobą prowadzącą do przebudowy naczyń płucnych na skutek przewlekłej niedr żności ub zwężeń tętnic płucnych przez zorganizowane skrzepliny, a jedną z potencjal ych p zyczyn może być dysfunkcja ścian naczyń. Zapadalność roczna to ok. 5/1 000 000 o ob, a w ęc jest to choroba rzadka. W pracy oceniono wczesny wskaźnik dysfunkcji tętnic, ja im jest prędkość fali tętna (PWV) u pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z grupą kontrolną oraz jego zmiany po inwazyjnym leczeniu balonową angioplastyką tętnic płucnych (BPA) a także wydolność fizyczną przy użyciu 6- minutowego testu chodu. Rokowanie w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym jest poważne dlatego badania nad nowymi metodami diagnostycznymi, prowadzące do lepszego zrozumienia patofizjologii tej jednostki chorobowej oraz mogące przyczynić się do indywidualizacji leczenia mają kluczowe znaczenie.

Należy stwierdzić, że Autorka podjęła niezwykle istotny temat zarówno z poznawczego, jak i praktycznego punktu widzenia.

Dysertacja przedłożona do oceny charakteryzuje się typowym dla rozprawy doktorskiej układem.

Zawiera 95 stron, 17 tabel, 6 rycin, 1 rysunek i cytuje 145 pozycji piśmiennictwa. W rozprawie wyróżniono spis treści, wykaz stosowanych skrótów, wstęp, hipotezy i cele naukowe pracy, metody i charakterystykę grupy badanej, informacje dotyczące analizy statystycznej i zgody komisji bioetycznej, wyniki, omówienie wyników i dyskusję, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim, spis tabel, rysunków, rycin oraz piśmiennictwo. Rozprawa napisana jest jasno, występują jedynie drobne błędy redakcyjne, a proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami są odpowiednio zachowane.

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy. W części Wstęp Doktorantka w spójny sposób przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący patogenezy, diagnostyki, epidemiologii, czynników ryzyka i rokowania w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym oraz oceny i modyfikacji sztywności tętnic. Ta część dysertacji wskazuje na bardzo dobre przygotowanie teoretyczne Doktorantki do podjętych badań i dowodzi jej wysokiego poziomu kompetencji w zakresie tematów objętych przedmiotem rozprawy. Hipotezy i cele naukowe pracy są sformułowane jednoznacznie i dotyczą zagadnień ważnych zarówno ze względu na ich znaczenie poznawcze jak i praktyczne. W rozdziale Metodyka i grupa badana Doktorantka charakteryzuje grupę badaną, kontrolną, kryteria rozpoznania chorób współistniejących, kryteria włączenia i wyłączenia z udziału w badaniu dla grupy kontrolnej (nie ma opisu tych kryteriów dla grupy badanej), dokładnie opisuje protokół badania, wykonywane badania i wybór postępowania a także metody statystyczne.

Omówienie w rozprawie doktorskiej wyników badań wykonanych przez Doktorantkę Monikę Sznajder jest poprawne, lapidarne, we właściwy sposób naświetla znaczenie kliniczne podjętych badań. Mocną stroną manuskryptu jest przedstawienie wyników badań w tabelach i na rycinach. Tabele i ryciny są wykonane starannie, są przejrzyste i poprawne graficznie, co pozwoliło na właściwe przedstawienie uzyskanych wyników.

Doktorantka wykazała, że szyjno-udowa prędkość fali tętna jest istotnie wyższa w grupie chorych z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym pomimo wyższych wartości skurczowych ciśnień i ciśnienia tętna w grupie kontrolnej. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że jedynym znaczącym predyktorem szyjno-udowej prędkości fali tętna>10 m/s była saturacja tlenem krwi tętniczej. Po balonowej angioplastyce tętnic płucnych stwierdzono obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej oraz naczyniowego

oporu płucnego, pacjenci osiągnęli lepsze wyniki w 6MWT, saturacja krwi tętniczej miała tendencję do poprawy. Wartość prędkości fali tętna uległa redukcji u wszystkich pacjentów z wartościami wynoszącymi ponad 10 m/s przed balonową angioplastyką tętnic płucnych. Wyniki przeprowadzonych przez Doktorantkę badań wskazują na dalszą potrzebę prac nad ustaleniem związku obniżonej saturacji krwi z rozwojem sztywności tętnic systemowych oraz znaczeniem sztywności tętnic systemowych u pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym.

Dyskusja napisana jest w sposób logiczny i merytorycznie poprawnie. Doktorant celnie porównuje uzyskane przez siebie wyniki z danymi z literatury, potwierdzając umiejętność trafnej analizy i prawidłowego wnioskowania. Doktorantkę cechuje krytyczne podejście do przeprowadzonych badań opisane w sekcji - Ograniczenia pracy, co świadczy o dojrzałości naukowej. Piśmiennictwo odnosi się wyczerpująco do całego spektrum zagadnień będących tematem dysertacji. Uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantce na ich podsumowanie, a następnie wysunięcie najważniejszych wniosków:

1. Sztywność tętnic systemowych, jako marker miażdżycy tętnic, oceniana szyjno-udową prędkością fali tętna jest podwyższona u pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym w porównaniu do dobranej grupy kontrolnej.
2. Pacjenci z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym mają obniżoną wydolność fizyczną ocenianą 6-minutowym testem chodu.
3. Wyższa wartość prędkości fali tętna jest związana z zaawansowaniem wieku, wyższym oporem tętnic płucnych oraz z obniżoną saturacją krwi w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym.
4. Sztywność tętnic systemowych, oceniana szyjno-udową prędkością fali tętna, obniżyła się po balonowej angioplastyce tętnic płucnych. Końcowa wartość prędkości fali tętna jest związana z obniżeniem tętniczego oporu płucnego i wzrostem indeksu sercowego.
5. Leczenie balonową angioplastyką tętnic płucnych chorych z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym istotnie poprawia ich wydolność fizyczną ocenianą 6-minutowym testem chodu.

Do niewątpliwych osiągnięć Doktorantki - nadających rozprawie oryginalność - należy podjęcie badań nad zagadnieniem ważnym z klinicznego punktu widzenia, a będącego przedmiotem jeszcze niewielkiej liczby doniesień. Lektura pracy doktorskiej nasuwa pewne uwagi:

Hipotezy i cele naukowe pracy:

- We wstępie Autorka dokładnie opisuje na stronie 17 i 18 przyczyny związku przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego z obniżoną wydolnością fizyczną wobec tego hipoteza: „Pacjenci z PZZNP mają obniżoną wydolność fizyczną" nie jest nowatorska.

Materiał i Metody:

- Mała liczebność grup, zwłaszcza grupy badanej po podziale wg WHO-FC: II – 9 osób, III-15 osób, IV – 2 osoby, należy jednak wziąć pod uwagę, że przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne jest chorobą rzadką.

- Z 26 pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym włączonych do badania do balonowej angioplastyki tętnic płucnych zakwalifikowano 16 osób. U ilu z tych osób wykonano wcześniej endarterektomię tętnic płucnych?

- Zwraca uwagę brak dokładnych kryteriów włączenia i wykluczenia również dla grupy badanej tak jak to przedstawiono dla grupy kontrolnej.

- Wykonanie u pacjentów oprócz 6 minutowego testu chodu ergospirometrii pozwoliłoby na uzyskanie obiektywnych informacji na temat wydolności wysiłkowej, a także wymiany gazowej, wentylacji i czynności serca.

W pracy pojawiły się nieliczne błędy interpunkcyjne i stylistyczne, które nie mają znaczenia merytorycznego.

W podsumowaniu chciałabym stwierdzić, że pozytywnie oceniam wartość naukową przedstawionej pracy, a wysunięte w recenzji uwagi w niczym nie umniejszają tej oceny. Dysertacja całkowicie spełnia kryteria stawiane dla rozpraw doktorskich. Należy podkreślić nowatorskość pracy szczególnie w aspekcie związku zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w nadciśnieniu płucnym ze sztywnością tętnic systemowych takich jak aorta.

Wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Mgr Moniki Sznajder do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy. Wniosek o wyróżnienie

motywuję wysoką jakością przeprowadzonych badań naukowych co wskazuje na biegłe opanowanie przez Doktorantkę warsztatu pracy naukowej oraz opublikowanie części wyników w czasopiśmie o wysokim wskaźniku cytowań.

Łódź 6.05.2019

Dr hab. n. med. Agata Bielecka-Dąbrowa profesor ICZMP

Agata Bielecka-Dąbrowa

Prof. nadzw. dr hab. n. med.
Agata Bielecka-Dąbrowa
specjalista kardiolog
2036467
tel. 532 109 172