

Dr hab. med. Piotr Rozentryt, prof. SUM
III Katedra i Kliniczny Oddział Kardiologii,
Śląskie Centrum Chorób Serca,
Zabrze 41-800,
Ul. Curie – Skłodowskiej 9

Zabrze 12.10.2021r.

RECENZJA

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. med. Agnieszki Marii Szramowskiej

pt.: "Ocena stężenia sercowej troponiny T w przewidywaniu powikłań
kardiologicznych u przewlekle hemodializowanych pacjentów
kwalifikowanych do zabiegu przeszczepienia nerki"

Promotor pracy: dr hab. med. Marek Roik

Przedstawiona do recenzji praca liczy 129 stron i jest podsumowaniem badania własnego Autorki dotyczącego 100 chorych leczonych dializami i poddawanych badaniom kwalifikacyjnym do przeszczepienia nerki w Klinice Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zatorowo – Zakrzepowej w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Kompozycja pracy

Praca obejmuje następujące części:

- strona tytułowa ze słowami kluczowymi, podziękowaniami i tytułem projektu, którego realizacją stawia praca (str. 1-4),
- spis treści pracy (str. 5-7),
- spis tabel i rycin (str. 8-10),
- spis stosowanych skrótów (str. 11-13)
- streszczenie w języku polskim (str. 14-18).

- streszczenie w języku angielskim (str. 19-22).
- wstęp składający się z 4 podrozdziałów (str. 23-47).
- cel pracy (str. 48).
- materiał i metody (str. 49-57).
- analiza statystyczna (str. 58).
- wyniki pracy przedstawione w 10 podrozdziałach, 32 tabelach, 12 rycinach (str. 59-100).
- dyskusja podzielona na 4 segmenty (str. 101-108).
- wnioski (str. 109).
- ograniczenia (str. 110).
- kopia zgody Komisji Bioetycznej (str. 111).
- piśmiennictwo (str. 112-129).

Tematyka badań

Praca podejmuje zagadnienie rozpoznawania chorobowości z przyczyn sercowo – naczyniowych i ryzyka z tym związanego w procesie kwalifikacji do przeszczepu nerki chorych poddawanych leczeniu dializami. To problem bardzo istotny klinicznie i etycznie. Przyczyn jest kilka. Pacjenci z mocznicą leczenia nerkozastępczo należą do grup chorych o największym ryzyku. Ich globalne ryzyko sercowo – naczyniowe jest jednym z najwyższych w patologii człowieka, mają także zwiększone prawdopodobieństwo zgonu z innych, na przykład infekcyjnych powodów. W skutek tego ich śmiertelność roczna podczas leczenia dializami dochodzić może do 15 – 20%.

Skuteczny przeszczep nerki zdecydowanie poprawia rokowanie tych chorych, a także korzystnie wpływa na przebieg kliniczny szeregu patologii, na przykład niewydolności serca. Kwalifikacja do przeszczepu nerki to złożony proces, w którym ważone są ryzyko samego zabiegu w kontekście istniejących chorób i zakresu uszkodzeń narządowych, odwracalności różnych patologii po przeszczepie i zakresu możliwej do uzyskania poprawy jakości i długotrwałości życia.

Chorobowość z przyczyn kardiologicznych i jej zaawansowanie jest jednym filarów takiej oceny. Choć istnieją ogólnie przyjęte bezwzględne przeciwwskazania do transplantacji, w wielu przypadkach jednoznaczne opowiedzenie się za bądź przeciw jest trudne i bywa opierane na doświadczeniu, nie zaś na sformalizowanych algorytmach wynikających z naukowych dowodów.

Troponina oznaczona testem wysokiej czułości stanowi cenny test pomocny w

diagnostyce i rokowaniu w wielu chorobach sercowo - naczyniowych. Jej rola diagnostyczna jest mocno ugruntowana i test ten podstawą diagnostyki biochemicznej ostrych zespołów wieńcowych, zatorowości płucnej, zapaleń mięśnia sercowego i innych. W obecności skrajnej choroby nerek interpretacja jej wyników stanowi wyzwanie kliniczne, z uwagi na złożony obraz kliniczny wielu patologii sercowo - naczyniowych w mocznicy, licznych chorób towarzyszących i często niespecyficzne nieprawidłowości w badaniach obrazowych czy czynnościowych. Przybliżenie wartości pojedynczego oznaczenia troponiny T u chorych dializowanych poddawanych badaniom kardiologicznym w rozpoznawaniu istniejących zagrożeń jest zadaniem wartym poparcia.

Uzasadniając wybór tematu pracy Autorka bardzo szeroko opisała populację, którą uczyniła obszarem swojego zainteresowania. Rozległe opisane są klasyczne i zależne od choroby nerek czynniki ryzyka sercowo - naczyniowego oraz powody pewnej inercji diagnostycznej i terapeutycznej dotyczącej tej trudnej grupy chorych. Ten fragment, stanowiący wstęp do pracy jest napisany bardzo logicznie i przekonująco.

Podsumowując, podjęcie przez Doktorantkę pracy zmierzającej do poszerzenia ugruntowanej naukowo wiedzy na temat wartości oznaczeń troponiny T w przewidywaniu wybranych patologii sercowo - naczyniowych jest godne pochwały i wsparcia. Uważam wybór tematu pracy za bardzo trafny i klinicznie ważny.

Założenia i cele pracy

Autorka sformułowała cel główny i 4 cele szczegółowe, które obejmowały analizę przydatności pojedynczego oznaczenia troponiny T do oceny ryzyka zgonu w obserwacji 24 miesięcznej, oraz związków pomiędzy jej stężeniem, a zagrożeniem wystąpienia 4 zdefiniowanych patologii sercowo - naczyniowych: przerostu lewej komory, groźnych arytmii komorowych, przewlekłego zespołu wieńcowego i przewlekłej niewydolności serca. Wśród celów szczegółowych, Autorka umieściła porównania cech grup chorych, w tym stężeń troponiny T, w grupach wyróżnionych na podstawie przyczyn schyłkowej choroby nerek, wybranych chorób towarzyszących, w tym chorób kardiologicznych. Dodatkowymi celami było badanie związku pomiędzy stężeniem troponiny, a rokowaniem w obserwacji 24 miesięcznej oraz analiza stężeń troponiny, które optymalnie przewidują 4 zdefiniowane patologie sercowo - naczyniowe.

Stosowane metody badawcze

Praca oparta jest na wynikach badania klinicznego (podmiotowego i przedmiotowego) oraz zestawu badań biochemicznych, obrazowych i czynnościowych. Obejmowały one: spoczynkowe EKG, badanie szybkości fali tętna, wskaźnik kostka – ramię, 24-godzinne monitorowanie EKG, ultrasonokardiografię przekłatkowa w spoczynku i podczas wysiłku, test wysiłkowy na bieżni ruchomej, 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego, scyntyografię perfuzyjną w spoczynku i po prowokacji farmakologicznej, badanie uwapnienia tętnic wieńcowych oraz koronarografię z testami czynnościowymi w razie wskazań.

Badania biochemiczne zawierały szeroki wachlarz testów takich jak: morfologia, stężenia sodu, potasu, wapnia, fosforanów, żelaza, magnezu i wodorowęglanów. Poza tym zgromadzono pełny lipidogram, stężenia glukozy, kwasu moczowego, białka całkowitego, albumin, odsetek hemoglobiny glikowanej, aktywności enzymów wątrobowych, pełny koagulogram oraz stężenia troponiny T w teście wysokoczułym oraz NTproBNP.

Wyniki tych testów zgromadzone zostały w czasie pojedynczej – jak się domyślam - hospitalizacji. Po 6 miesiącach powtarzano badanie kliniczne, EKG spoczynkowe i testy biochemiczne (nie jest określone, czy te same) oraz koronarografię w przypadku wskazań do takiej procedury.

Po 24 miesiącach od chorych / rodzin pozyskiwano ankietę, która zawierała informacje na temat ewentualnie przeprowadzonego zabiegu przeszczepienia nerki, jego przebiegu i powikłań, zdefiniowanej chorobowości z przyczyn sercowo – naczyniowych i zgonów. Wzór ankiety jest częścią pracy.

Badana kohorta i podział na grupy

Do pracy włączono w sumie 100 osób hemodializowanych, hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Kardiologii w Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zatorowo – Zakrzepowej, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w celu diagnostyki kardiologicznej przed kwalifikacją do przeszczepu nerki.

Kryteria włączenia i wykluczenia z badania zostały odpowiednio sformułowane i jednoznacznie definiują badaną grupę. Charakterystyka tej kohorty, obejmująca dane antropometryczne, badania czynnościowe, biochemiczne, a także sposób leczenia została przedstawiona w 3 zbiorczych tabelach.

W dalszej części Doktorantka dokonuje wielokrotnie dychotomicznego podziału badanej kohorty zgodnie z przyjętymi kryteriami. Są nimi: płeć (28 vs. 72 osoby), etiologia mocznicy (uwzględniając cukrzycową i związaną z pierwotnymi glomerulopatiami, 29 vs. 34 osoby), obecność bądź brak takich patologii jak nadciśnienie tętnicze (95 vs. 5 osób), cukrzyca 35 vs 65 osób), przewlekła niewydolność serca (23 vs. 77 osób), przewlekły zespół

wieńcowy (48 vs. 52 osoby), przeżyty zawał serca (11 vs. 89 osób), migotanie przedsionków (10 vs. 90 osób), przerost lewej komory (75 vs. 25 osób), obecność komorowych arytmii (24 vs. 76 osób), niedokrwistość (76 vs. 24 osoby) i hiperlipidemia (71 vs. 29 osób).

W kolejnym etapie podział dokonywany jest w oparciu o kryterium zgonu / przeżycia w 2 letniej obserwacji. Podziały dokonywane są trzykrotnie: wszyscy zmarli i żyjący z wyłączeniem osób o nieznanym losach (11 vs. 80 osób), drugi raz podział ten dotyczy zmarłych z przyczyn sercowo – naczyniowych i pozostałych (6 vs. 85 osób) oraz po raz trzeci, gdzie zmarli z przyczyn niekardiologicznych zestawieni zostali ze wszystkimi pozostałymi (6 vs. 83 chorych).

Metody analizy i narzędzia statystyczne

Doktorantka dokonuje porównań cech klinicznych i laboratoryjnych grup chorych wyróżnionych we wskazany powyżej sposób. Testy statystyczne wybrane dla ich przeprowadzenia są poprawne i zostały opisane w odpowiedniej sekcji pracy.

W dalszym etapie, dla każdego ze zdefiniowanych wcześniej patologii sercowo – naczyniowych, których istnienie – przypomnę - ustalono podczas pierwszego badania, a nie w obserwacji odległej, konstruowany jest model logistycznej regresji wieloczynnikowej, z predyktorami w postaci wieku, czasu dializ i zamiennie, troponiny lub NTproBNP. W ten sposób powstaje 8 różnych modeli. Użycie testu regresji logistycznej jest tutaj właściwe i postępowanie to jest opisane w odpowiednim rozdziale.

Kolejnym krokiem jest badanie korelacji pomiędzy stężeniami troponiny T i NTproBNP, a kilkoma wybranymi parametrami klinicznymi, obrazowymi i biochemicznymi. Także tutaj wykorzystanie nieparametrycznego testu korelacji Spearmana nie budzi wątpliwości, a użycie tego testu wspomniane jest w stosownym rozdziale.

Następnym krokiem w analizie zgromadzonych danych jest badanie związków pomiędzy obecnością zdefiniowanych wcześniej 4 patologii sercowo – naczyniowych, a wiekiem, czasem dializowania, stężeniem hemoglobiny, troponiny T i NTproBNP. W tym przypadku Autorka przeprowadziła analizę krzywych ROC z określeniem czułości, swoistości, pozytywnej i negatywnej zdolności przewidywania przez poszczególne parametry wskazanych patologii. Oznaczyła również punkty odcięcia dla wartości poszczególnych parametrów, które optymalnie rozdzielały chorych ze stwierdzoną daną patologią, od pacjentów wolnych od tych nieprawidłowości. Wykorzystanie tej techniki statystycznej i kryterium Youdena do wyznaczenia punktów odcięcia jest jak najbardziej właściwe. Opis metodyki zamieszczono w sekcji poświęconej opracowaniu statystycznemu.

W ostatnim, najciekawszym etapie opracowania, Autorka konstruuje w oparciu o

wiek i stężenie troponiny T algorytm decyzyjny przewidujący obecność przewlekłego zespołu wieńcowego. Wykorzystuje tutaj technikę warunkowych drzew decyzyjnych, stosunkowo rzadko wykorzystywaną w medycynie: jej zastosowanie jest jednak w pełni uzasadnione. Zdziwienie budzi fakt, iż szczegółowy opis zastosowanej techniki nie znajduje się sekcji poświęconej statystyce, ani w innych częściach pracy.

Wyniki, ich przedstawienie i interpretacja

Wyniki przedstawia Doktorantka w tabelach i na wykresach oraz omawia w tekście. Sposób i zakres prezentacji zgromadzonego materiału wzbudza sporo zastrzeżeń.

W części poświęconej metodom pracy Autorka szeroko opisuje zakres wykonywanych badań i ich chronologię. Po czym, w sekcji poświęconej wynikom swojej pracy wcale ich nie przedstawia. Fakt ten ma mniejsze znaczenie, jeśli wziąć pod uwagę na przykład dane koagulologiczne, czynność wątroby, ale informacje o stężeniu wapnia, fosforanów, badań gazometrycznych mają w szacowaniu ryzyka tych chorych kardynalne znaczenie.

Zupełnie inną, znacznie większą w moim odczuciu wagę ma brak informacji na przykład o wynikach powtórnych badań planowanych zgodnie z tabelą 5 po 6 miesiącach, czy – i to wydaje się szczególnie dojmujące - o ostatecznych wynikach kwalifikacji do przeszczepu nerki. Przecież to jest istota podjętych przez Autorkę procedur.

Autorka umieściła w opisie stosowanych procedur ankietę, która była narzędziem gromadzenia danych o losach chorych w okresie 24 miesięcy po wykonaniu wyjściowych badań. Choć zawarte są tam zarówno informacje o chorobowości z przyczyn sercowo – naczyniowych, wykonanych procedurach nefrologicznych i ich powikłaniach oraz o zgonach, dane te (pominąwszy śmiertelność) nie są w pracy wcale umieszczone.

Prezentacja informacji zgromadzonych przez Doktorantkę nie ułatwia zrozumienia wyników. Konstrukcja tabel jest dość skomplikowana, mało przejrzysta i trudno odszukać informacje, które potwierdzają twierdzenia zawarte w tekście. Powaznym utrudnieniem jest także brak w wielu miejscach w tabelach informacji odsetkowych. Ten brak szczególnie utrudnia zrozumienie wyników. Dla przykładu, w tabeli 6 podano odsetki wszystkich pacjentów z daną cechą, ale w kolumnach charakteryzujących występowanie tych cech w relacji do płci uwidoczniono jedynie liczby chorych. Trudno interpretować informacje w rodzaju: „80% chorych przeżyło czas obserwacji, wśród nich było 21 kobiet i 59 mężczyzn”.

Ryciny ograniczają się jedynie do wykresów krzywych ROC. Praca zyskałaby na

przejrzystości gdyby wykresy sporządzono dla kilku innych, ważnych danych.

Wnioski z przeprowadzonych badań i ich omówienie

Ta część opracowania wymaga chyba najistotniejszego komentarza. Problem wynika z faktu, iż badania realizowane w pracy pozostały w logicznej rozbieżności z głównym jej celem. Zgodnie z deklaracją Autorki zasadniczym celem pracy była „ocena przydatności stężenia cTnT oznaczonej metodą wysokoczułą w wykrywaniu pacjentów zagrożonych rozwojem powikłań kardiologicznych...”. Jediną możliwą metodą do realizacji tego celu powinna być obserwacja prospektywna, zapewne znaczącej liczby chorych wolnych wyjściowo od badanych patologii, a okres obserwacji niezbędny do zdobycia wystarczających liczbowo danych musiałby być dość długi.

Tymczasem praca prezentuje informacje charakteryzujące relacje pomiędzy stężeniem cTnT, a obecnością tych patologii w chwili badania stężenia troponiny. Nie ma tam prospektywnej obserwacji pozwalającej identyfikować pojawienie się 4 zdefiniowanych patologii sercowo – naczyniowych tj. przerostu lewej komory, istotnych arytmii komorowych, przewlekłego zespołu wieńcowego czy niewydolności serca. Te patologie są identyfikowane w chwili badania stężenia troponiny, a prospektywna obserwacja dotyczy jedynie zgonów. Analiza związku pomiędzy stężeniem cTnT a 4 patologiami ma charakter przekrojowy, nie jest zatem próbą wykrycia zagrożenia nimi.

Podaję, że podłożem tego błędu jest semantyka i niefortunne sformułowanie celu, a nie brak wiedzy na temat podstawowych metod badań naukowych. Niezależnie jednak od tego to poważny błąd, który nie powinien zaistnieć w takiej pracy.

Założywszy, że celem była analiza przekrojowa, a prospektywna tylko w odniesieniu do zgonów, zgodność celów i wniosków jest spełniona.

W dyskusji Autorka konfrontuje swoje wyniki z dostępną literaturą, wskazuje na zbieżności i stara się wyjaśnić zidentyfikowane odmienności. Przytaczane w niej dane pozytywnie świadczą o znajomości tematu i dostępnej literatury. W zbyt dużym, jak na dyskusję stopniu w rozdziale tym Autorka powtarza jednak własne wyniki. Z tego względu rozdział ten czyta się z trudem, a często cytowane średnie, mediany i istotności statystyczne różnią się tego jedną z ważniejszych przyczyn.

Najważniejszym w mojej opinii osiągnięciem recenzowanej pracy jest konstrukcja klasyfikatora w oparciu o warunkowe prawdopodobieństwa i drzewo decyzyjne. Podejście to zasługuje na uwagę, jednakże Autorka praktycznie wcale nie podejmuje dyskusji z dostępną w literaturze wiedzą. Podobnie, Doktorantka zupełnie składa broń i nie podejmuje próby

umiejscowienia tego go algorytmu w praktycznej działalności klinicznej. Aż prosi się o podjęcie takiego wyzwania.

Bibliografia

Bibliografia składa się ze 150 pozycji, z których 81 pochodzi z ostatnich 10 lat. W jednym przypadku cytowana literatura nie zawiera daty rocznej ich publikacji. Wykaz piśmiennictwa jest trafnie dobrany, właściwie cytowany w recenzowanej pracy. Wśród cytowanych prac są także prace najnowsze co dowodzi, że Doktorantka dokonała skrupulatnej analizy bibliograficznej interesującej ją tematyki. Dobór cytowanych prac nie budzi zastrzeżeń. Autorka zidentyfikowała i przywołuje najistotniejsze prace dotyczące poruszanych zagadnień. Bibliografia skonstruowana jest zgodnie z uznanymi zasadami.

Ograniczenia i niedostatki

W swojej bez wątpienia ciekawej pracy Autorka popełnia szereg błędów i pojawiają się w niej nieścisłości. Poza wymienionymi już wcześniej istotnymi uchybieniami, zauważam szereg innych.

Autorka porównuje dominującą grupę chorych z nadciśnieniem tętniczym do pacjentów wolnych od tej patologii. Wątpliwa jest wiarygodność porównań grup o skrajnie różnej liczności, w tym przypadku 5 vs. 95. Doktorantka używa terminologii zarzuconej w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Pojęcie „choroba wieńcowa”, choć w świadomości klinicystów wciąż jest żywe i pozostaje w użyciu, nie powinno być stosowane w opracowaniach o randze naukowej. Obowiązujący aktualnie termin „przewlekły zespół wieńcowy”, obejmuje również chorych po przebytych zawałach. Autorka wyróżnia grupę pacjentów po zawałach, ale nie uzasadnia powodów takiego postępowania. Jednym z porównań objęci są chorzy obciążeni niedokrwistością i bez niedokrwistości. Nie wiadomo jednak na podstawie jakich kryteriów zostały wyłonione te grupy?. Czy punkty odcięcia były wartościami rekomendowanymi przez WHO? Są one zależne od płci. Brak kryteriów rozpoznania niedokrwistości i rozróżnienia wedle płci podważa sens całej analizy. Tutaj dochodzimy do kolejnego problemu. W żadnej tabeli zawierającej porównania różnych cech nie ma porównań częstości płci. To zapewne błąd w konstrukcji tabeli powielony po wielokroć w kolejnych tabelach. Nie powinien jednak zaistnieć. Autorka mówi o hiperlipidemii, ale porównania dokonuje pomiędzy grupami wydzielonymi na podstawie wartości stężenia cholesterolu LDL, z odcięciem równym 70 mg/dL. Nie wspomina ponadto

jak wyglądało zastosowanie statyn w porównywanych grupach. Jedną z analiz dokonywano w podgrupach wydzielonych na podstawie obecności arytmii komorowych, ale kryteria wydzielenia tej podgrupy nie są podane.

Można mieć także zastrzeżenia w stosunku do użycia terminu „wpływ” jeżeli mowa o charakterze związku pomiędzy stężeniem troponiny a 4 kardiologicznymi patologiami. Zgromadzone dane pozwalają mówić jedynie o statystycznym związku, wpływ oznacza związek przyczynowo – skutkowy. Nie można mówić o takiej naturze ujawnianych relacji.

Podsumowując wszystkie części rozprawy doktorskiej mgr Marii Skrobańskiej stwierdzam, że praca dotyczy niezwykle interesującego obszaru badawczego, dokumentuje dużą wiedzę i umiejętności Doktorantki. Wskazane powyżej błędy i nieścisłości nie negują jej merytorycznej wartości i praca w mojej opinii spełnia wymogi ustawowe określone dla prac doktorskich.

Mając powyższe na uwadze, przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. med. Agnieszki Marii Szramowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zabrze 12.10.2021r

dr hab. n. med. prof. SUM
Piotr Rozentryt
Specjalista Chorób Wewnętrznych
Nefrolog, Kardiolog
2119752