

INSTYTUT HEMATOLOGII I TRANSFUZYJ
KLINIKA ZABURZEŃ HEMOSTAZY
I CHOROBY WĘWNETRZNYCH
02-776 Warszawa, ul. Indiry Gandhi 14
tel. 022 34 96 158, fax 022 34 96 159

Recenzja pracy doktorskiej lek. Katarzyny Smalisz

pt. „Analiza zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci”

Recenzent:

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga

Zawał serca, udar niedokrwienny mózgu oraz żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (*venous thromboembolism, VTE*), na którą składa się zakrzepica żył głębokich oraz nierzadko wikłający ją zator tętnicy płucnej stanowią bardzo istotny problem współczesnej medycyny, będąc jednymi z najważniejszych przyczyn chorobowości i śmiertelności w krajach wysoko rozwiniętych. Opinia ta jest bez wątpienia prawdziwa w odniesieniu do osób dorosłych. U dzieci i młodocianych częstość występowania wyżej wymienionych chorób jest zdecydowanie mniejsza. Wynika to z patofizjologii tętniczej i żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (*odpowiednio, arterial thromboembolism [ATE] i venous thromboembolism [VTE]*), u podłoża których leży między innymi proces starzenia. Wystarczy przytoczyć dane epidemiologiczne odnośnie częstości występowania żylną choroby zakrzepowo-zatorowej w ogólnej populacji; o ile wśród czterdziestolatków choroba ta występuje z częstością około 30 na 100.000 osób, to wśród 80-latków sięga 270 na 100.000.

Zatem młody wiek w pewnym stopniu chroni przed wystąpieniem procesu zakrzepowo-zatorowego, ale jednak nie jest w stanie całkowicie mu zapobiec. Dobrym przykładem może być zwiększona częstość występowania VTE u kobiet w ciąży i połogu lub stosujących doustne środki antykoncepcyjne w stosunku do rówieśniczek nie będących w ciąży i nie przyjmujących hormonalnej antykoncepcji. Także obecność wrodzonej trombofilii, zespołu antyfosfolipidowego, bądź nocnej napadowej hemoglobinurii może doprowadzić do wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych w młodym wieku. Oczywiście jest wiele innych czynników ryzyka VTE, których obecność może wyzwolić proces zakrzepowo-zatorowy pomimo młodego wieku pacjenta.

W ostatnich dwóch dekadach zaobserwowano wyraźny wzrost zachorowalności na VTE wśród dzieci i młodocianych, co wiąże się przede wszystkim z większą skutecznością terapii chorób przewlekłych, które w przeszłości często prowadziły dość szybko do zgonu, ale także wynika z częstej implantacji cewników i portów naczyniowych oraz stosowania innych technik inwazyjnych ratujących życie. Dane epidemiologiczne wskazują, że wśród hospitalizowanych dzieci częstość występowania VTE jest znaczna i wynosi między 4,9 a 21,9 na 10.000.

Problematyka żylną choroby zakrzepowo-zatorowej u dzieci budzi zatem coraz większe zainteresowanie, jednak wiele zagadnień związanych z diagnostyką, profilaktyką i leczeniem epizodów zakrzepowo-zatorowych u dzieci i młodocianych nie jest dostatecznie zbadanych. Dlatego temat pracy doktorskiej lek. Katarzyny Smalisz jest interesujący, aktualny i ważny z poznawczego punktu widzenia jak i dla medycyny praktycznej.

Wstęp recenzowanej pracy doktorskiej liczy 22 strony i obejmuje omówienie zagadnień związanych z patofizjologią, czynnikami ryzyka, umiejscowieniem, diagnostyką radiologiczną i leczeniem oraz

powikłaniami zakrzepicy żyłnej. Podrozdział obejmujący problematykę zakrzepicy tętniczej liczy pół strony i obejmuje udar niedokrwienny mózgu i zawał mięśnia sercowego. Pod koniec Wstępu swej pracy dr Smalisz omawia trombofilię, następnie zatorowość płucną, toczeń rumienowaty układowy i kończy podrozdziałem pt. Podsumowanie rekomendacji.

Niestety Wstęp pozostawia wrażenie chaotycznego. Pani Doktor omawia szereg zagadnień istotnych dla tematu pracy doktorskiej, ale porusza się przy tym raczej ruchem „konika szachowego” niż zachowuje logiczny ciąg wywodów. **Szczególnego wyjaśnienia wymagają:** **1)** brak omówienia różnic w patofizjologii choroby zakrzepowo-zatorowej umiejscowionej w żyłach od tej lokalizującej się w tętnicach, co ma bardzo istotny wpływ na odmienny sposób leczenia i profilaktyki ATE i VTE; **2)** brak omówienia modeli oceniających ryzyko wystąpienia VTE (*risk-assessment model, RAM*) u dzieci, które są dostępne w piśmiennictwie; **3)** włączenie przez doktorantkę zwiększonego stężenia czynnika von Willebranda (*von Willenbrand factor, VWF*) do defektów odpowiedzialnych za wrodzoną trombofilię, choć brak dowodów naukowych jednoznacznie wskazujących na związek zwiększonej aktywności/zawartości VWF z VTE; **4)** brak omówienia skal służących ocenie zespołu pozakrzepowego u dzieci (*np. Manco-Johnson Instrument*), choć zespół pozakrzepowy jest jednym z podrozdziałów we Wstępie pracy doktorskiej; **5)** pominięcie kilku zagadnień związanych ze stosowaniem antykoagulantów i trombolityków u dzieci, mianowicie: **a)** jakie leki przeciwkrzepliwe stosuje się po rozpoznaniu małopłytkowości indukowanej heparyną (*heparin-induced thrombocytopenia, HIT*), będącej silnym procesem trombogennym, **b)** omówienie aktualnie prowadzonych badań nad stosowaniem bezpośrednich doustnych antykoagulantów (*direct oral anticoagulants, DOACs*) u dzieci; **c)** jakie jest miejsce leków antyfibrynolitycznych w leczeniu pacjenta, który rozwinął powikłania krwotoczne w następstwie stosowania leków trombolitycznych, **d)** jakie jest miejsce urządzeń do monitorowania INR w warunkach domowych u dzieci stosujących VKA; **6)** wyjaśnienie sposobu przeliczenia czasu protrombinowego na INR albowiem doktorantka – mam nadzieję, że przez przypadek – stwierdziła, że „zalecaną metodą monitorowania leczenia doustnymi VKA jest oznaczanie INR a nie PT”; **7)** brak omówienia istotnego powikłania zatoru tętnicy płucnej, tj. zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia tętniczego, którego występowanie opisuje się także w populacji pediatrycznej; **8)** brak przedstawienia definicji ISTH odnośnie „sprowokowanego” i „niesprowokowanego” epizodu VTE.

Rozczarowujący jest rozdział III pt. Cele. Autorka wymienia 3 cele swej pracy, mianowicie: 1) Analiza przyczyn zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci, 2) Ustalenie czynników ryzyka zakrzepicy u dzieci, 3) Ocena wyników leczenia zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci. Tak ogólnych celów nie spotyka się w pracach oryginalnych, do których zalicza się pracę doktorską. Uszczegółowienie celów służyłoby

wyciągnięciu odpowiednich wniosków z przeprowadzonych przez doktorantkę badań, a tak, co okaże się w końcowej części mojej recenzji, cele pracy i wnioski końcowe nie przystają do siebie. Innym powodem rozczarowania odnośnie rozdziału pt. Cele jest brak jakiegokolwiek wprowadzenia, które uzasadniałoby wybór takich a nie innych tez prac doktorskiej. Oczekuję od doktorantki wyjaśnienia dlaczego nie pokusiła się o uszczegółowienie celów swej pracy. Nadto konieczne jest wyjaśnienie, w jaki sposób doktorantka chciała zrealizować drugi cel, tj. „Ustalenie czynników ryzyka zakrzepicy u dzieci” bez wprowadzenia do analizy grupy kontrolnej lub porównawczej tj. zdrowych rówieśników, u których np. określono by częstość występowania defektów trombofilowych?

Rozdział IV pt. Materiał i metody liczy 5 stron. Niestety i tutaj przychodzi mi krytycznie skomentować efekt pracy doktorantki. W tabeli 1 Lek. Katarzyna Smalisz wymienia „Przyczyny zmian zakrzepowozatorowych u dzieci”. Jest to istotny błąd, który powtarza się w wielu miejscach tej pracy. Używanie pojęcia „przyczyna zakrzepicy” jest myląca. Wykrycie u osoby z zakrzepicą np. wrodzonej trombofilii lub stwierdzenie zakażenia nie jest dowodem na to, że defekt trombofilowy lub zakażenie było przyczyną zakrzepicy. Są to, obok wielu innych, czynniki ryzyka a nie przyczyna zakrzepicy. Wprowadzenie choćby pojęcia „potencjalne przyczyny” już nie spotkałoby się z moją krytyką. Odnośnie tej części konieczne są wyjaśnienia w następujących kwestiach: **1)** czy tabela 1 odnosi się do ATE czy do VTE czy też do zmian zakrzepowozatorowych zarówno w układzie tętniczym jak i żylnym?; **2)** dlaczego w tabeli 1 znalazły się pojęcia: „podwyższone stężenie czynnika von Willebranda”, „zakażenia miejscowe” oraz „dyslipidemie”; **3)** dlaczego nie rozdzielono czynników ryzyka VTE od ATE? Przecież nie są to bliźniacze patologie; **4)** dlaczego wśród badanych parametrów układu krzepnięcia brak białka C i białka S? Przecież doktorantka analizuje także wyniki oznaczeń tych białek; **5)** czy doktorantka jest pewna, że mutację typu Leiden genu czynnika krzepnięcia V i G20210A genu protrombiny poszukiwano metodą sekwencjonowania?; **6)** co doktorantka ma na myśli pisząc, że oznaczano przeciwciała antyfosfolipidowe IgG i IgM? Jakie konkretnie przeciwciała oznaczano?; **7)** czy doktorantka jest pewna, że antykoagulant tocznia oznaczano metodą immunologiczną?; **8)** czy doktorantka jest pewna, że wszystkie wymienione metody statystyczne zostały wykorzystane do analizy uzyskanych wyników w recenzowanej pracy doktorskiej?

Rozdział V pracy doktorskiej pt. Wyniki liczy 16 stron. Zawiera dwie ryciny i 5 tabel. Prezentacja wyników niestety nie ułatwia ich zrozumienia. Pomimo podziału na kilka części tego rozdziału, informacje zawarte w poszczególnych częściach powtarzają się i przybierają formę wylistowania tego co opisano w analizowanych przez doktorantkę historii chorób bez wybrania elementów najważniejszych. Powoduje to, że istotne informacje giną w gęstwinie mało istotnych liczb. Na przykład, pisząc o umiejscowieniu zmian zakrzepowych, Pani doktor Smalisz w jednym ciągu

wymieniła kilkanaście miejsc w łożysku naczyniowym, w których wystąpiła zakrzepica, ale nie pokusiła się o wykazanie znaczenia tego znaleziska. Umieszczenie zakrzepicy jest bardzo ważną informacją, ale dopiero korelacja z chorobami współistniejącymi oraz czynnikami ryzyka jej wystąpienia może dostarczyć wiedzy naprawdę istotnej klinicznie. Cemu służy wymienienie kilkunastu objawów klinicznych zakrzepicy? To wiedza dostępna w każdym podręczniku, która w pracy doktorskiej nabiera znaczenia dopiero w następstwie powiązania z innymi, oryginalnymi obserwacjami w analizowanych przypadkach zakrzepicy. Odnośnie tej części pracy doktorskiej **konieczne są wyjaśnienia** w następujących kwestiach: **1)** jaki był czas obserwacji badanej grupy po wykryciu zakrzepicy; **2)** dlaczego doktorantka nie zdecydowała się na wyodrębnienie VTE i ATE, biorąc pod uwagę odmienny przebieg, leczenie i rokowanie obu patologii?; **3)** dlaczego zgony w młodym wieku u członków rodziny zostały zinterpretowane jako dodatni wywiad rodzinny w kierunku zmian zakrzepowo-zatorowych? Na czy polegało zbieranie wywiadu rodzinnego?; **4)** na jakiej podstawie doktorantka uznała, że obecność zakażenia jest przyczyną zakrzepicy, a nie tylko jednym z potencjalnych czynników ryzyka zakrzepicy (nie znalazłem odpowiednich analiz statystycznych)?; **5)** na jakiej podstawie doktorantka uznała, że zabieg chirurgiczny był przyczyną zakrzepicy, a nie jednym z potencjalnych czynników ryzyka zakrzepicy? Jakie było postępowanie przeciwzakrzepowe u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym?; **6)** w jaki sposób operacja laryngologiczna wywołała powikłania zakrzepowe u 3 pacjentów? Dlaczego nie scharakteryzowano, np. umiejscowienia zakrzepicy u tych pacjentów?; **7)** jakie stężenia homocysteiny zanotowano u dwójki dzieci, u których doktorantka powiązała hiperhomocysteinemię z zakrzepicą? **8)** co zdecydowało o przedstawieniu w tabeli 5 takich a nie innych parametrów laboratoryjnych? Jakie znaczenie mają np. cholesterol i jego frakcje oraz stężenie d-dimeru dla omawianych zagadnień? Dlaczego nie przedstawiono w tej tabeli np. wyników badań w kierunku trombofilii i zespołu antyfosfolipidowego, które mają bardzo duże znaczenie dla tej pracy?; **9)** na jakiej podstawie doktorantka wyciągnęła wniosek, że nadpłytkowość u dwójki dzieci nie miała znaczenia klinicznego?; **10)** dlaczego dopiero w rozdziale Wyniki doktorantka wspomina o metodologii badań w kierunku trombofilii (m.in. przedział czasu między epizodem zakrzepowo-zatorowym a prowadzeniem badań laboratoryjnych)? Przecież to powinno być opisane w rozdziale poświęconym metodom zastosowanym w pracy.

Rozdział VI (błędnie oznaczony jako VII), to Dyskusja. Rozdział ten liczy 21 stron. Doktorantka porównuje w nim wyniki uzyskane przez siebie z wynikami uzyskanymi przez innych autorów. Trudność jaka wiąże się z zadaniem porównania wyników różnych prac polega na bardzo dużych różnicach metodologicznych między nimi. Są w grupie porównywanych badań prace prospektywne i retrospektywne, pacjenci obciążeni i nieobciążeni różnymi nowotworami, pacjenci w różnych grupach wiekowych wreszcie prace dedykowane wyłącznie VTE lub ATE lub obejmujące i VTE i ATE,

żeby wymienić tylko niektóre odmienności metodologiczne. Doktorantka dokonuje przeglądu licznych prac i stara się odnieść swoje wyniki do porównywanych prac, ale towarzyszy temu chaos, który uniemożliwia zrozumienie istoty tej części pracy doktorskiej. Na przykład, na stronie 66 dr Smalisz stwierdza, że „dzieci ze zmianami zakrzepowo-zatorowymi w przebiegu nowotworu nie wymagają badań w kierunku trombofilii”. Problem w tym, że doktor Smalisz nie przeprowadziła badań, które umożliwiłyby wyciągnięcie takiego wniosku. Z kolei na stronie 73 doktorantka opisuje częstość nawrotów epizodów choroby zakrzepowo-zatorowej, nie wspominając jak długo pacjenci byli obserwowani po wystąpieniu epizodu zakrzepowo-zatorowego. A może czas obserwacji był na tyle krótki, że nie wychwycono wszystkich nawrotów?

Zasadniczą część doktoratu kończy siedem wniosków. To co zwraca uwagę, to bardzo luźny związek 3 celów pracy wymienionych na stronie 29 z wnioskami ze strony 74. **Konieczne są wyjaśnienia** odnośnie: **1)** wniosku 1 – pisząc „żyły głębokie kończyn” które kończyny doktorantka ma na myśli; **2)** wniosku 2 – na podstawie jakich analiz wieloczynnikowych doktorantka ustaliła, że „najczęstsze przyczyny zakrzepicy w tej grupie wiekowej, to trombofilie, zakażenia i zabiegi chirurgiczne”; konieczne jest także wyjaśnienie znaczenia praktycznego tego wniosku; **3)** wniosku 3 – jakie defekty trombofilowe doktorantka ma na myśli; czy doktorantka widzi takie wskazania zarówno odnośnie żyłnej jak i tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej?; **4)** wniosku 4 i 5 – co te wnioski oznaczają w praktyce?; **5)** wniosku 7 – czemu służy tak sformułowany wniosek? Czy to oznacza, że u dzieci bez choroby nowotworowej odpowiedź na leczenie przeciwwakrzepowe jest inna (w domyśle gorsza)?

Dodatkową krytyczną uwagę jest brak należytej staranności przy pisaniu pracy. W wielu miejscach tekst jest niesformatowany, podobnie jak tabele i ryciny. Pracę czyta się z dużą trudnością ze względu na nieuporządkowany układ tekstu. Przykładem tej niestaranności jest ponumerowanie wniosków od 8 do 14 zamiast od 1 do 7 w streszczeniu pracy w języku polskim (str. 76).

Muszę przyznać, że przeprowadzenie recenzji pracy doktorskiej lek. Katarzyny Smalisz nie jest łatwym zadaniem. Z jednej strony należy docenić duży wkład pracy oraz wybór bardzo ważnego i aktualnego tematu, a z drugiej nie sposób nie dostrzec wielu wad i uchybień przedstawionej mi do recenzji pracy. Wnoszę o dopuszczenie lek. Katarzyny Smalisz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Proszę jednocześnie Wysoką Radę o ustalenie terminu obrony pracy doktorskiej, który umożliwi mi uczestniczenie w tej fazie przewodu doktorskiego i wysłuchanie odniesienia się doktorantki **do wszystkich moich uwag** zgłoszonych w niniejszej recenzji.

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga

WERNIK KLINIKA ZABURZEŃ HEMOSTAZY
I CHOROBY WĘLNĘTYCH
Instytutu Hematologii i Transfuzjologii
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga