

Warszawa, 05/05/2021 r.

**Wielce Szanowna Pani**  
**Profesor dr hab. n. med.**  
**Marta Struga**  
Wiceprzewodnicząca Rady Dyscypliny Nauk  
Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu  
Medycznego

Szanowna Pani Profesor,

Przesyłam 3 egzemplarze recenzji rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Pływaczewskiej przeprowadzonej w Klinice Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus, UCK Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, której Kierownikiem jest prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk. Promotorem pracy jest dr hab. n. med. Maciej Kostrubiec,

pt. „Walidacja laboratoryjnych parametrów funkcji nerek w ocenie rokowania pacjentów z ostrą zatorowością płucną”

– którą niniejszym rekomenduję Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie jako wartościowe, oryginalne dokonanie Doktorantki, umożliwiające dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami głębokiego szacunku,

KIEROWNIK  
Zakład Gerontologii, Zdrowia Społecznego i Dydaktyki  
Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii  
i Rehabilitacji w Warszawie  
*Rafał Olszewski*  
Dr hab. n. med. Rafał Olszewski, prof. NIGRIiR

## Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Pływaczewskiej pt. „Walidacja laboratoryjnych parametrów funkcji nerek w ocenie rokowania pacjentów z ostrą zatorowością płucną”

Przedstawiona mi do oceny praca ma typowy dla rozprawy doktorskiej układ i zawiera następujące części: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie, ograniczenia pracy i wnioski. Rozprawa liczy 62 strony, zawiera 84 pozycje piśmiennictwa, 5 rycin, 5 tabel, co stanowi materiał adekwatny do zakresu poruszanych w pracy zagadnień. Praca przygotowana jest przejrzysto i nowocześnie – użyta w niej poprawna polszczyzna ułatwia lekturę, zrozumienie i analizę interesujących danych uzyskanych przez Autorkę.

Tematem rozprawy jest walidacja laboratoryjnych parametrów funkcji nerek w ocenie rokowania pacjentów z ostrą zatorowością płucną.

Temat jest niezwykle ciekawy, ponieważ dotyczy stratyfikacji ryzyka do optymalnego postępowania u pacjentów z ostrą zatorowością płucną (OZP), w szczególności przez ocenę funkcji nerek – organu bardzo wrażliwego na niedokrwienie. OZP jest chorobą potencjalnie śmiertelną, zwłaszcza u chorych wymagających hospitalizacji. Postawienie rozpoznania i włączenie właściwego leczenia może poprawić rokowanie u tych pacjentów. OZP jest trzecią najczęściej występującą po zawale i po udarze mózgu przyczyną zgonu. Szacuje się, że rocznie OZP występuje u 39-115 osób na 100 000 mieszkańców. Patrząc szerzej na patogenezę żylną choroba zakrzepowo-zatorowa jest diagnozowana u 1-2 osób rocznie na 1000 mieszkańców. Mimo postępów w diagnostyce i terapii ilość zgonów z powodu OZP jest wysoka, szczególnie w populacji starszej, gdzie osiąga liczbę 80 zgonów na 100 tys. mieszkańców. Jest również istotną przyczyną zgonów u młodych kobiet.

Niestety, liczba chorych z OZP będzie tylko wzrastać w naszym społeczeństwie wraz z jego starzeniem oraz narastającym rozpowszechnieniem palenia tytoniu, występowania COPD, niewydolności serca oraz chorób nowotworowych. Dlatego poszukiwanie nowych metod stratyfikacji ryzyka, które pozwolą na wyodrębnienie grupy wyższego ryzyka, stanowi ważne zagadnienie.

płucną. Wstęp jest bardzo dobrze opracowany pod względem merytorycznym – stanowi wartościowy element rozprawy, a zarazem użyteczne wprowadzenie do poruszanych w pracy zagadnień. Na 19 stronach Autorka dokumentuje znajomość piśmiennictwa naukowego i orientację w zagadnieniach związanych z diagnostyką OZP. Opisuje również współczesne metody diagnostyki i stratyfikacji ryzyka zatorowości płucnej.

1. **Hipotezy i cele badania** zostały przedstawione jednoznacznie. Doktorantka na pierwszym miejscu porównywała formuły eGFR, MDRD i Cockcrofta-Gaulta (CG) w 30-dniowej i 180-dniowej ocenie prognostycznej pacjentów OZP.
2. Na drugim miejscu porównywała formuły eGFRMDRD i eGFRCG w zależności od ciężkości OZP.
3. Na trzecim porównywała formuły eGFRMDRD i eGFRCG w ocenie ryzyka krwawień.
4. Kolejną hipotezą badawczą było porównanie formuły eGFRMDRD i eGFRCG w grupie pacjentów  $\geq 65$  roku życia.
5. Ostatnim celem badawczym było porównanie formuły eGFRMDRD i eGFRCG w grupie pacjentów z masą ciała poniżej i równą 60 kg.

Wybór celów jest precyzyjny, wyczerpująco przedyskutowany i dobrze uzasadniony, zarówno pod względem poznawczym, jak i w aspekcie praktycznym analizowanego problemu.

**Materiał** badania jest prawidłowo dobrany. Grupę badaną stanowiło 2274 chorych (1147 mężczyzn i 1127 kobiet; mediana wieku 71 lat) hospitalizowanych z powodu ostrej zatorowości płucnej leczonych w:

Klinice Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, UCK Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego;

dla eGFR<sub>CG</sub> <60 ml/min. Innymi istotnymi czynnikami ryzyka były skurczowe ciśnienie tętnicze, wystąpienie krwawienia w 30-dniowej obserwacji i choroba nowotworowa. Natomiast w długoterminowej analizie krzywej Kaplana-Meiera Doktorantka wykazała, że prawdopodobieństwo 30- i 180-dniowego przeżycia było mniejsze u chorych z gorszą czynnością nerek obliczoną obiema metodami. Dodatkowo w analizie wieloczynnikowej eGFR<sub>CG</sub> ≤30ml/min, skurczowe ciśnienie tętnicze, choroba nowotworowa i podwyższone stężenie troponiny okazały się być długoterminowymi wskaźnikami 180-dniowej śmiertelności.

Autorka zwróciła uwagę na fakt, iż pacjenci w wieku 65 lat i powyżej stanowili 1428 osób (63%) badanej grupy i w tej grupie GFR wyliczony według wzoru CG osiągnął przewagę istotności statystycznej w porównaniu z MDRD. Zwraca uwagę niezwykłą dokładność i rzetelność w przeprowadzeniu zaplanowanych analiz z wyszczególnieniem grup wysokiego ryzyka tj. pacjentów w starszym wieku, z niską masą ciała i krwawieniami.

**Dyskusja** stanowi klarowną prezentację wyników pracy Doktorantki. W pierwszej części opisuje Ona mechanizm dysfunkcji nerek w przebiegu OZP we włączonej do badania populacji. Najniższe wartości współczynnika filtracji kłębuszkowej mieli chorzy z ZP wysokiego ryzyka, zaś najwyższe z niskim ryzykiem. Autorka podkreśla, że różnice między grupami były istotne statystycznie. Następnie szczegółowo analizuje wpływ wywiadu uszkodzenia nerek na występowanie OZP. Wśród pacjentów, którzy zmarli w ciągu 30 dni liczba osób z gorszą funkcją nerek była istotnie większa w porównaniu z pacjentami, którzy przeżyli.

Oceniając stopień dysfunkcji nerek a rokowanie w OZP Autorka zwraca m.in. uwagę na fakt, że w prezentowanym badaniu pacjenci z upośledzoną czynnością nerek przy przyjęciu, w porównaniu do całej grupy, byli istotnie statystycznie starsi, cierpieli na więcej chorób współistniejących mających wpływ na przebieg zatorowości. Pacjenci z obniżonym GFR mieli też wyższe stężenia biomarkerów uszkodzenia miokardium tj. NTproBNP i troponiny. Ponadto zaobserwowała, że GFR jest wskaźnikiem gorszego rokowania u pacjentów z OZP, a obliczony obiema metodami, MDRD i Cockcrofta-Gaulta, był istotnym predyktorem 30-dniowej śmiertelności i osiągał pierwotny punkt końcowy z wysoką NPV 96%. Ryzyko względne (HR) w wieloczynnikowej analizie dla GFR <30 ml/min wyniosło 7.109 (95% CI: 4,243-11,911, p <0,001), zaś dla GFR 30-60 ml/min 2.554, (95% CI: 1,598-4,081, p <0,001).

5. Uwzględnienie dysfunkcji nerek (eGFR <60ml/min/1,73m<sup>2</sup> lub ml/min) niezależnie od metody szacowania, MDRD lub CG, poprawia stratyfikację ryzyka opartą o skalę sPESI z podobną skutecznością.

6. Wykorzystanie oceny dysfunkcji nerek definiowanej jako eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (lub ml/min) może poprawić metodę oceny rokowania chorych z ostrą zatorowością płucną zgodną z wytycznymi ESC.

Wnioski ww. są istotnym głosem w dyskusji.

**Streszczenie** w języku polskim i angielskim prawidłowo podsumowuje najważniejsze aspekty rozprawy.

**Wykaz stosowanych skrótów** zamieszczony w porządku alfabetycznym na początku pracy ułatwia jej lekturę, pozwalając na szybką orientację w terminologii używanej przez Doktorantkę.

**Piśmiennictwo** jest obszerne i właściwie wybrane, a jego dobór potwierdza bardzo dobrą znajomość dostępnej literatury z zakresu tematyki rozprawy.

W pracy występują drobne, pojedyncze usterki (np. literówki w abstrakcie anglojęzycznym).

Powyższe uwagi nie umniejszają mojej wysokiej oceny pracy doktorskiej lek. Magdaleny Pływaczewskiej.

Podsumowując, stwierdzam że przedstawiona mi do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktoranta i świadczy o doskonałym opanowaniu warsztatu pracy naukowej, oczekiwanym od kandydata na stopień doktora nauk medycznych.

W mojej ocenie rozprawa lek. Magdaleny Pływaczewskiej z pewnością spełnia wymogi stawiane analogicznym pracom.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.).

W związku z tym proszę Wysoką Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego

Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie jej Autorki do dalszych części przewodu doktorskiego.

Warszawa, 2021/05/05

KIEROWNIK  
Zakład Gerontologii, Zdrowia Publicznego i Dydaktyki  
Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii  
i Rehabilitacji w Warszawie  
*Robert Olszewski*  
Dr hab. n. med. Robert Olszewski, prof. NIGRIR