

dr hab. med. Grzegorz Kopec, prof. UJ  
Klinika Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii  
Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Kraków 27.10.2019 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Marii Skowrońskiej  
pt. „Oznaczenie stężenia dimeru D w osoczu w optymalizacji diagnostyki i oceny  
przebiegu klinicznego u chorych z ostrą zatorowością płucną”**

Pani lek. med. Marta Skowrońska pod opieką swojego promotora pana prof. dr. hab. Piotra Pruszczyka prowadzi badania nad znaczeniem oznaczenia dimeru D w rozpoznawaniu ostrej zatorowości płucnej i przewidywaniu rokowania pacjentów z tym schorzeniem. W ten sposób kontynuuje wieloletnią tradycję uznanego na świecie centrum eksperckiego w dziedzinie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej jakim jest Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej Uniwersytetu Warszawskiego, kierowana przez pana prof. dr. hab. med. Piotra Pruszczyka, autora wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w omawianym zakresie.

Poruszane problemy zasługują na uwagę zarówno z punktu widzenia klinicznego jak i naukowego. Wynika to z następujących faktów. Po pierwsze, żylna choroba zakrzepowo-

zatorowa jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności, zachorowalności i hospitalizacji w Europie, ustępując pod względem epidemiologicznym jedynie zawałowi serca i udarowi mózgu. Po drugie zwiększenie wartości predykcyjnej klinicznych systemów oceny ryzyka może zmniejszyć częstość niepotrzebnie wykonywanych badań dodatkowych w tym angiotomografii komputerowej tętnic płucnych, związanej z dodatkowym obciążeniem promieniowaniem jonizującym oraz ryzykiem pokontrastowego uszkodzenia nerek.

Po trzecie, poprawa zdolności przewidywania pogorszenia klinicznego jest istotna z punktu widzenia organizacji dalszych etapów leczenia pacjenta w tym wyodrębnienia grupy pacjentów, którzy wymagają leczenia zatorowości płucnej w ośrodku referencyjnym.

Rozprawa doktorska jest cyklem trzech opublikowanych prac oryginalnych opartych na zebranych przez Doktorantkę wynikach a protokół badania uzyskał zgodę odpowiedniej komisji bioetycznej. Na rozprawę składają się następujące rozdziały: wykaz skrótów (2 strony), streszczenie w języku polskim i angielskim (5 stron), wstęp (8 stron), założenia i cele pracy (2 strony), kopie trzech opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski (1 strona), literatura (28 pozycji), pozytywna opinia komisji bioetycznej oraz oświadczenia współautorów publikacji określające ich indywidualny wkład w jej powstanie.

We wprowadzeniu autorka przedstawia epidemiologię żylną choroby zakrzepowo-zatorowej oraz jej diagnostykę. Zwraca uwagę na zwiększającą się zapadalność na tą chorobę w związku ze starzeniem się społeczeństw. Następnie omawia znaczenie dimeru D w diagnostyce ostrej zatorowości płucnej podkreślając jego zależność od wieku chorego oraz brak wartości diagnostycznych dla populacji polskiej. W kolejnej części przedstawia aktualne wytyczne dotyczące stratyfikacji ryzyka wczesnego zgonu u pacjentów z ostrą zatorowością płucną, która determinuje sposób dalszego leczenia pacjenta. Przedstawia również ograniczenia i niedostateczną wartość diagnostyczną skal ryzyka wystąpienia powikłań

krwotocznych u pacjentów z zatorowością płucną. Następnie autorka przedstawia założenia pracy oraz prawidłowo formułuje cele rozprawy. Autorka postawiła sobie za zadanie określenie użyteczności osoczowego stężenia dimeru D w optymalizacji diagnostyki i w ocenie przebiegu klinicznego u chorych z ostrą zatorowością płucną, w tym prognozowaniu występowania powikłań wewnątrzszpitalnych wliczając w to istotne klinicznie krwawienia.

Szczegółowa metodyka oraz wyniki prowadzonych badań omówione są wyczerpująco w każdej publikacji składającej się na rozprawę doktorską.

Pierwsza z prac pt. „*Age adjusted plasma D-dimer levels in suspected acute pulmonary embolism: a retrospective, single-center study*” została opublikowana w 2017 roku w *Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej* (IF=2,658). Ma ona charakter retrospektywnej jednośrodkowej analizy 321 pacjentów z podejrzeniem ostrej zatorowości płucnej powyżej 50 roku życia. Stwierdzono, że stosowanie dostosowanych do wieku górnych granic normy dimeru D zmniejsza liczbę niepotrzebnie wykonanych tomografii komputerowych o 7%. Wykazano wyższość w populacji polskiej zaproponowanego przez autorkę wzoru dla górnej granicy normy poziomu dimeru D w porównaniu z wzorem prezentowanym w literaturze międzynarodowej.

Druga praca pt. “*D-dimer assessment improves the simplified pulmonary embolism severity index for in-hospital risk stratification in acute pulmonary embolism*” została opublikowana w *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* w 2018 roku (IF 1,846). W pracy tej autorka wykazała, że stężenie dimeru D zmierzone przy przyjęciu do szpitala jest przydatne w stratyfikacji ryzyka chorych z ostrą zatorowością płucną. Dołączenie kryterium stężenia dimeru D <1350 ng/ml do skali sPESI pozwoliło na identyfikację wszystkich

chorych z powikłanym przebiegiem oraz na prawidłową re-klasyfikację chorych z grupy podwyższonego ryzyka powikłań do grupy niskiego ryzyka powikłań.

Trzecia praca pt. *“D-dimer levels enhance the discriminatory capacity of bleeding risk scores for predicting in-hospital bleeding events in acute pulmonary embolism”* została opublikowana w *European Journal of Internal Medicine* w 2019 roku (IF=3,66). W pracy tej autorka wykazała, że osoczowe stężenie dimeru D zmierzone w ramach wstępnej diagnostyki ostrej zatorowości płucnej przewiduje wystąpienie krwawień u pacjentów z tą chorobą i zwiększa wartość rokowniczą dostępnych obecnie skal ryzyka krwawienia. W badaniu tym autorka porównała przydatność różnych skal krwawienia w populacji pacjentów z ostrą zatorowością płucną.

Łączny wskaźnik oddziaływania przedstawionych w rozprawie publikacji wynosi 8,164. Łączna punktacja MNiSW wynosi 145 punktów. We wszystkich pracach lek. Marta Skowrońska jest pierwszym autorem i miała dominujący udział w ich tworzeniu.

Autorka prawidłowo zastosowała nowoczesne, zawansowane metody statystyczne. Wyniki przedstawione są w sposób zrozumiały i przejrzysty, z zachowaniem właściwej kolejności tematycznej, dotyczy to także dyskusji.

Podsumowanie wyników badań są następujące wnioski:

1. Dostosowane do wieku górne granice normy stężeń dimeru D w osoczu charakteryzują się zadowalającą czułością i wyższą swoistością i w rezultacie bardziej korzystnym profilem bezpieczeństwa
2. Stężenie dimeru D w osoczu mierzone podczas diagnostyki w kierunku ostrej zatorowości płucnej jest niezależnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia powikłań wewnątrzszpitalnych i jest przydatne w dalszej stratyfikacji ryzyka

wystąpienia powikłań wewnątrzszpitalnych oraz w prognozowaniu wystąpienia istotnych klinicznie krwawień u chorych leczonych z powodu ostrej zatorowości płucnej.

Są one przedstawiono prawidłowo i odpowiadają na przedstawione przez doktorantkę cele pracy.

Podsumowując pragnę stwierdzić, że rozprawa dotyczy dobrze zdefiniowanego, ważnego problemu medycznego, a jej wyniki i wnioski są wiarygodne i mają zastosowanie praktyczne. Nie znajduję też istotnych nieprawidłowości w rozprawie. 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 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.). Zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Marty Skowrońskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Proponuję aby praca została wyróżniona z uwagi na nowatorski charakter pracy a także publikację wyników z czasopismach o wysokim wskaźniku cytowań.

Jednocześnie korzystając z dużej wiedzy i doświadczenia badawczego Doktorantki chciałbym prosić o odpowiedź na pytanie: W jaki sposób powinno być skonstruowane badanie, które waliduje przedstawioną w publikacji nr 2 przydatność dimeru D w przewidywaniu wczesnego ryzyka zgonu?

