

## Recenzja

### **rozprawy doktorskiej lek. Marii Jaworskiej-Wilczyńskiej pt. „Ocena wybranych elementów układu odpornościowego i krzepnięcia w celu przewidywania wystąpienia zespołu po perikardiotomii u chorych po operacjach pomostowania aortalno-wieńcowego”**

Niezwykły postęp dokonał się w ostatnich kilkudziesięciu latach w operacyjnym leczeniu choroby wieńcowej. Pomimo kwalifikowania do operacji chorych w coraz bardziej zaawansowanym wieku i z licznymi schorzeniami towarzyszącymi, efekty leczenia kardiologicznego są bardzo dobre. Postęp w kardiologii choroby wieńcowej wynika zarówno z precyzyjnej diagnostyki przedoperacyjnej jak i doskonalenia techniki chirurgicznej w tym metod śródoperacyjnej ochrony mięśnia sercowego, metodyki stosowania krążenia pozaustrojowego, lecz także intensywnej opieki pooperacyjnej i rehabilitacji kardiologicznej. Pomimo tego nie udaje się uniknąć niektórych powikłań pooperacyjnych. Jednym z nich jest zespół po perikardiotomii, który ma najczęściej łagodny przebieg. Niekiedy jednak wymaga przedłużonej lub ponownej hospitalizacji, długotrwałego leczenia z uwagi na występującą niekiedy nawrotowość objawów, a tym samym zwiększa koszty leczenia. Szacowana częstość występowania tego powikłania sięgająca nawet 40% chorych po zabiegu kardiologicznym sprawia, że jest to istotny problem w tej populacji pacjentów. Co ważne, przyczyna zespołu po perikardiotomii nie jest do końca znana, chociaż postuluje się podłoże reakcji nadwrażliwości na antygeny uwolnione z tkanek serca i osierdzia naruszonych w czasie operacji. Obecnie nie znane są czynniki, które mogłyby sprzyjać wystąpieniu takiego powikłania. Ich identyfikacja mogłaby przyczynić się do podjęcia działań prewencyjnych jeszcze przed operacją lub w bezpośrednim okresie pooperacyjnym. Dlatego podjęcie się przez lek. Marię Jaworską-Wilczyńską zbadania znaczenia wybranych wskaźników i czynników klinicznych w występowaniu zespołu po perikardiotomii uważam za celowe i ważne dla codziennej praktyki w postępowaniu przed- i pooperacyjnym.

Autorka pracy postanowiła zbadać zmiany stężeń cytokin i ekspresji receptorów aktywacji na leukocytach i płytkach krwi u chorych poddanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego w powiązaniu z występowaniem zespołu po perikardiotomii. Poddała

także analizie wpływ krążenia pozaustrojowego stosowanego w czasie operacji na stopień pobudzenia układu immunologicznego. Powyższe badania miały na celu wyróżnienie na podstawie analizowanych wskaźników chorych zagrożonych rozwojem zespołu po perikardiotomii.

Układ rozprawy jest typowy dla prac doktorskich. Praca liczy 146 stron tekstu, zawiera 174 pozycje piśmiennictwa dobrze dobrane. Ponadto zawiera 18 rycin i 38 tabel, w których przedstawiono wyniki badań wraz z analizą statystyczną. W pierwszym obszernym rozdziale wstępu autorka przedstawia definicję, epidemiologię, patogenezę oraz obraz kliniczny zespołu pourazowego serca, ze szczególnym rozwinięciem zagadnienia dotyczącego chorych po operacji kardiochirurgicznej. Szczegółowo opisuje stosowane metody diagnostyczne do rozpoznania zespołu oraz jego aktywności, z przejrzystą dla czytelnika ilustracją zdjęciową i schematami. Przytacza funkcjonujące w literaturze różne kryteria diagnostyczne, listę schorzeń do różnicowania oraz występujące charakterystyczne zmiany strukturalne w badaniach obrazowych według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Autorka opisuje szeroko zasady terapii zespołu po perikardiotomii z uwzględnieniem jego powikłań.

Autorka objęła badaniami 75 chorych ze stabilną chorobą wieńcową poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego, których dokonała analizy prospektywnej. Wyłączyła z badań chorych z przewlekłymi chorobami zapalnymi, chorobą nowotworową, ostrą infekcją oraz z ciężkimi dysfunkcjami narządowymi. Rozpoznanie zespołu po perikardiotomii ustalała autorka w oparciu o spełnienie co najmniej 2 spośród 5 kryteriów zaproponowanych przez Imazio i wsp.. Grupę kontrolną stanowiło 14 zdrowych dawców krwi.

U wszystkich badanych chorych autorka oznaczała przed zabiegiem oraz w 4-5 dobie po operacji stężenie cytokin w surowicy. Badania cytokin wykonywała także w grupie zdrowych ochotników. U pierwszych 38 spośród 75 badanych dokonywała ponadto analizy antygenów komórkowych metodą cytometrii przepływowej. Metodyka opisana jest szczegółowo z prezentacją przykładów cytogramów. Występowanie objawów zespołu w okresie do 6 miesięcy po perikardiotomii ustalała lek.Jaworska-Wilczyńska na podstawie rozmowy telefonicznej.

Wyniki badań przedstawiono w sposób dokładny i przejrzysty. Autorka prezentuje najpierw charakterystykę kliniczną całej grupy badanych. Następnie podaje wyniki badań z podziałem na podgrupę chorych u których wystąpił zespół po perikardiotomii (PPS) i podgrupę z niepowikłanym przebiegiem. Zespół po perikardiotomii rozpoznano u 49 chorych, tj. 65%. Interesującym jest fakt, że częściej obserwowano u tych chorych obecność płynu w

opłucnej (56%) niż w osierdziu (31%). Autorka nie stwierdziła zależności wystąpienia PPS od wieku, płci, czasu trwania operacji, stosowania lub nie stosowania krążenia pozaustrojowego i liczby wykonanych pomostów. Nie znalazła także związku wystąpienia PPS z szeregiem pozostałych analizowanych danych klinicznych. Stwierdziła jedynie, że niższe stężenie hemoglobiny przed operacją może sprzyjać wystąpieniu PPS.

W grupie 38 chorych porównanie liczby leukocytów z ekspresją badanych antygenów w podgrupie z PPS i bez PPS zarówno w odniesieniu do badania przed operacją oraz badania po operacji nie wykazało różnic istotnych statystycznie. Porównanie liczby leukocytów z ekspresją badanych antygenów pomiędzy wartościami przed i po operacją wykazało istotny statystycznie wzrost w grupie z PPS, z wyjątkiem CD163. W podgrupie bez PPS znamiennej wzrost dotyczył jedynie granulocytów z ekspresją CD64 oraz agregatów płytkowo-granulocytarnych z ekspresją P-selektyny (CD62P). Porównanie wielkości i kierunku zmian liczby leukocytów z ekspresją badanych antygenów wykazało, że jedynie zmiana liczby monocytów z ekspresją CD36 różnicuje grupę z PPS od grupy bez PPS. Analiza w podgrupach chorych operowanych bez i z użyciem krążenia pozaustrojowego wykazała znamiennej większy wzrost liczby granulocytów z ekspresją CD64 w grupie operowanych bez krążenia pozaustrojowego.

Analiza stężeń cytokin wykazała znamiennej wyższe stężenia IL-8 przed operacją oraz znamiennej mniejszy wzrost jej stężenia po operacji w grupie chorych bez PPS oraz istotną zależność między stężeniem IL-8 i zapadalnością na PPS. Punkt odcięcia dla stężenia IL-8 przed zabiegiem o wartości 21,1 pg/ml pozwala na identyfikację z dużą czułością i specyficnością osób predysponowanych do wystąpienia PPS. Nie opisywano dotychczas w literaturze przydatności badania stężenia IL-8 dla oceny ryzyka rozwinięcia się PPS. Rodzaj operacji nie miał istotnego wpływu na stężenia cytokin po zabiegu i na stopień ich wzrostu.

W rozdziale „Dyskusja” autorka prezentuje najpierw doniesienia na temat patogenyzy zespołu po perikardiotomii, a następnie analizuje uzyskane w swoich badaniach wyniki w konfrontacji z aktualnymi doniesieniami w literaturze światowej. Dyskusja dowodzi dobrej znajomości literatury przez autorkę. Dokonuje ona także krytycznej oceny definicji zespołu po perikardiotomii i wskazuje na ograniczenia pracy.

Wnioski z pracy są interesujące i mogą być wykorzystane w praktyce. Autorka wykazała, że rodzaj operacji kardiochirurgicznej nie ma związku z rozwojem zespołu po perikardiotomii. Wykazała, że czynnikami ryzyka wystąpienia zespołu po perikardiotomii są obniżone stężenie hemoglobiny przed operacją, niższe stężenie IL-8 i IL-1 $\beta$  przed operacją

oraz większy wzrost stężenia tych cytokin po operacji. Również wzrost liczby monocytów z ekspresją antygenu CD36 wiąże się z wystąpieniem tego zespołu. W praktyce szczególnie przydatne może być oznaczanie stężenia IL-8. Mogłoby się ono przyczynić do zastosowania u wyselekcjonowanych chorych odpowiedniej farmakoterapii w prewencji pierwotnej zespołu po perikardiotomii.

Przedstawioną do recenzji pracę oceniam wysoko. Praca zawiera dokładną analizę statystyczną zgromadzonych danych. Autorka wykonała w zupełności założone cele i wykazała się umiejętnością wykonania pracy naukowej, która doprowadziła do interesujących wniosków. Praca ta stanowi ważny krok w kierunku poznania patogenezy zespołu po perikardiotomii, jest unikalnym opracowaniem z tego zakresu tematycznego, a zastosowane metody diagnostyczne mogą w pewnej części być wykorzystane już obecnie w praktyce klinicznej. Na tej podstawie wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Uwagi recenzenta:

- 1/ Autorka nie podaje w pracy informacji: jaki % przypadków zespołu po perikardiotomii został stwierdzony w czasie hospitalizacji, jaki % przypadków tego zespołu zostało stwierdzonych później z użyciem badania fizykalnego i usg już po wypisie ze szpitala, a jaki % na podstawie informacji telefonicznej?
- 2/ W metodyce na str. 57 autorka informuje, że oznaczanie markerów komórkowych przy użyciu cytometrii przepływowej wykonywano za pomocą dwóch różnych typów cytometrów. Jaki jest stopień porównywalności wyników uzyskiwanych z obydwu tych urządzeń?
- 3/ Jakimi kryteriami kierował się kardiochirurg kwalifikując chorego do operacji z zastosowaniem krążenia z lub bez krążenia pozaustrojowego? Jednym z kryteriów jest zazwyczaj rozległość zmian w tętnicach wieńcowych. W tym badaniu obydwie podgrupy chorych miały taką samą średnią liczbę wykonanych pomostów aortalno-wieńcowych.

Przedstawiona mi do recenzji praca odpowiada wymaganiom stawianym pracy doktorskiej. Wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie o dopuszczenie lek. Marii Jaworskiej-Wilczyńskiej do następnych etapów przewodu doktorskiego.

**K I E R O W N I K**  
Katedry i Kliniki Kardiologii  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gąsior