INSTYTUT HEMATOLOGII I TRANSFUZJOLOGII
KLINIKA ZABURZEŃ HEMOSTAZY
I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH
02-776 Warszawa, ul. Indiry Gandhi 14
tel. 022 34 96 1[illegible], fax 022 34 96 1[illegible]

Recenzja pracy doktorskiej lek. Dariusza Zakrzewskiego

pt. „Analiza wybranych parametrów hematologicznych w ocenie ryzyka powikłań krwotocznych u chorych w podeszłym wieku z ciężkim zwężeniem aortalnym leczonych przezcewnikowym wszczepieniem zastawki"

Recenzent:

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga

Społeczeństwa starzeją się w bardzo szybkim tempie. Szacuje się, że w 2050 roku 1 na 6 żyjących na Ziemi osób będzie miała >65 lat. Dla porównania, w 2019 roku proporcja ta wynosiła 1:11. Starzenie wiąże się z szeregiem chorób współistniejących. Ocenia się, że 88% osób ogólnej populacji w wieku >65 lat ma co najmniej jedną przewlekłą chorobę. Jedną z takich chorób jest zwężenie zastawki aortalnej. Jak pisze w swej pracy doktorskiej lek. Dariusz Zakrzewski, zwężenie zastawki aortalnej występuje u 1,3% osób w wieku 65-74 lata, 2,4% osób w wieku 75-85 lat i u 4% osób powyżej 85 roku życia. Zatem problem występowania tej choroby będzie narastał, a to pociąga za sobą konieczność wdrożenia skutecznego i bezpiecznego jej leczenia.

Wstęp rozprawy doktorskiej lek. Dariusza Zakrzewskiego liczy 24 strony i jest podzielony na kilkanaście podrozdziałów. Kilka pierwszych podrozdziałów jest poświęconych takim zagadnieniom, jak definicja ciężkiego zwężenia zastawki aortalnej, epidemiologia choroby, jej obraz kliniczny i zasady jej leczenia. Ważną dla całej rozprawy częścią wstępu są podrozdziały traktujące o powikłaniach przezcewnikowego wszczepienia zastawki aortalnej. Lekarz Dariusz Zakrzewski przedstawia m.in. klasyfikację dużych i małych powikłań naczyniowych związanych z zabiegiem TAVI według Valve Academic Research Consortium-2 oraz klasyfikację powikłań krwotocznych po zabiegu TAVI według tej samej grupy eksperckiej. Następnie doktorant omawia krótko zasady leczenia przeciwpłytkowego po przezcewnikowym wszczepieniu zastawki aortalnej. Tę część wstępu czyta się bardzo dobrze i według mnie zawiera niezbędne dla dysertacji informacje.

Najmniej do gustu przypadła mi ostatnia część wstępu, na którą składa się kilka podrozdziałów, w których lek. Dariusz Zakrzewski omawia procesy fizjologiczne i patofizjologiczne w układzie hemostazy. Rozważania mają charakter bardzo teoretyczny i są niepotrzebnie sztucznie wydłużone. Ale przede wszystkim nie prowadzą do klarownej konkluzji. Pojawiają się także pewne nieścisłości. Na przykład na stronie 27 doktorant pisze, że „w warunkach fizjologicznych, wraz z wiekiem wzrasta stężenie fibrynogenu, czynnika VII, czynnika IX i XII [...]". Dlaczego Pan doktor nie wspomina o czynniku VIII i czynniku von Willebranda? Wiadomo od dawna, że zawartość tych dwóch białek wzrasta wraz z wiekiem, a właśnie one są jednym z ważniejszych elementów omawianej rozprawy doktorskiej. Niepotrzebnie doktorant używa określenia „antytrombina III" zamiast, po prostu „antytrombina". Szkoda, że doktorant nie wspomniał w tej części swej pracy o tzw. testach globalnie oceniających hemostazę, tj. teście generacji trombiny i tromboelastometrii, które do pewnego stopnia umożliwiają ocenę interakcji między czynnikami pro- i anty-koagulacyjnymi (czy też pro- i anty-hemostatycznymi). Brakuje mi też odniesienia się do roli badania funkcji płytek krwi dostępnymi testami laboratoryjnymi w ocenie skłonności do krwawień. Brakuje mi jeszcze jednego elementu, mianowicie jest bardzo mało doniesień z polskiego piśmiennictwa, które w zakresie choroby von

Willebranda, nabytego zespołu von Willebranda wcale nie jest skromne, także jeśli chodzi o impaktowane czasopisma.

Od strony edytorskiej mój główny zarzut do tej części pracy, to brak rozgraniczenia różnych informacji zawartych w poszczególnych podrozdziałach odpowiednimi akapitami. Na przykład, prawie dwie i pół strony (str. 24-26) rozważań o czynniku von Willebranda, ADAMTS13, markerach aktywacji krzepnięcia krwi oraz procesach aktywacji płytek krwi zamknięto w jednym akapicie. To bardzo utrudnia odbiór tej części pracy.

Na stronie 33 przedstawiono hipotezę badawczą w brzmieniu „zaburzenie wybranych parametrów hematologicznych u chorych w podeszłym wieku z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej leczonych przezcewnikowym wszczepieniem zastawki aortalnej powoduje upośledzenie hemostazy i wpływa na zwiększoną częstość powikłań krwotocznych po zabiegu przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej". Brzmienie to należałoby zmienić, albowiem to nie „wybrane parametry hematologiczne" „powodują upośledzenie hemostazy", ale upośledzona hemostaza znajduje swoje odbicie w zmienionych parametrach hematologicznych.

Na stronie 34 przedstawiono cele pracy. Mam tylko zastrzeżenie do brzmienia celu nr 1 „Identyfikacja parametrów laboratoryjnych zwiększających ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych u pacjentów w podeszłym wieku z ciężkim zwężeniem aortalnym po przezcewnikowym implantacji zastawki aortalnej". To nie parametry laboratoryjne, ale zaburzenia hemostazy zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych. Bardziej fortunnym sformułowaniem byłoby np. ocena korelacji wybranych parametrów laboratoryjnych z wystąpieniem powikłań krwotocznych.

Kolejny, czwarty rozdział pracy doktorskiej, to opis użytych metod i materiałów w tym metod statystycznych. Liczy on 9 stron i ma czytelny, klarowny układ. Bardzo dobrze przedstawiono metody oznaczeń aktywności czynnika VIII, aktywności kofaktora rystocetyny czynnika von Willebranda oraz zawartości antygenu czynnika von Willebranda i analizy struktury multimetrów czynnika von Willebranda. Moje wątpliwości budzą: 1) brak przedstawienia sposobu odczytu analizy struktury multimetrów czynnika von Willebranda (jaka liczba multimerów jest prawidłowa, przy jakiej liczbie multimerów są punkty odcięcia między multimerami wielkocząsteczkowymi, o pośrednim ciężarze i małocząsteczkowymi); 2) brak opisu innych metod laboratoryjnych zastosowanych w pracy doktorskiej; przecież doktorant analizował więcej parametrów niż czynnik von Willebranda i czynnik VIII 3) brak informacji skąd pochodzi rycina 1 ze strony 43.

Rozdział 5 dysertacji, to uzyskane przez doktoranta wyniki. Rozdział ten liczy 19 stron, ma klarowny układ, jest wzbogacony licznymi tabelami i rycinami. W analizie statystycznej wieloczynnikowej

wykazano, że pojawienie się powikłań naczyniowych w trakcie zabiegu TAVI jest jedynym niezależnym predyktorem wystąpienia *jakichkolwiek* powikłań krwotocznych po zabiegu. Z kolei niezależnymi czynnikami prognostycznymi wystąpienia *wybranych, tj. dużych i zagrażających życiu* powikłań krwotocznych po zabiegu TAVI, po analizie statystycznej wieloczynnikowej okazały się być grupa krwi O oraz małopłytkowość umiarkowanego lub dużego stopnia po zabiegu TAVI. Dodatkowe analizy statystyczne pozwoliły doktorantowi ustalić, że przedzabiegowa liczba płytek krwi była czynnikiem predykcyjnym pozabiegowej małopłytkowości; punktem odcięcia była wartość 207 G/l.

W odniesieniu do tej części doktoratu, mam do doktoranta 3 pytania. Wracając do kwestii analizy struktury multimerów czynnika von Willebranda – w jaki sposób w pracy zdefiniowano wielko- i mało-cząsteczkowe multimery oraz multimery o pośrednim ciężarze. Rycina 2 (str. 51) ma charakter poglądowy, ilustracyjny, ale nie wskazano na niej w którym miejscu znajdują się punkty odcięcia dla poszczególnych frakcji multimerów. Nadto trzeba wyjaśnić co oznacza oś rzędnych i odciętych na rycinie 2. Drugie pytanie dotyczy przedstawiania wyników oznaczeń czasu protrombinowego w sekundach oraz po przeliczeniu na wartość INR. Czemu przeliczano wartość czasu protrombinowego na INR? Trzecie pytanie dotyczy sformułowania użytego na stronie 62: „Przedzabiegowa liczba płytek krwi oraz wystąpienie dużych i zagrażających życiu powikłań krwotocznych po zabiegu TAVI zidentyfikowane zostały jako niezależne predykatory wystąpienia trombocytopenii po TAVI". Jak to sformułowanie ma się do innego użytego na stronie 56/57: „[...]wystąpienie trombocytopenii umiarkowanego lub dużego stopnia po zabiegu TAVI zidentyfikowano jako niezależne predyktory wystąpienia dużych i zagrażających życiu powikłań krwotocznych po TAVI". Czy małopłytkowość jest predyktorem krwawień czy też krwawienia prowadzą do małopłytkowości?

W rozdziale 6, na blisko 22 stronach doktorant omawia uzyskane wyniki, odnosząc je do wyników uzyskanych przez innych autorów. W pierwszym podrozdziale, w interesujący sposób analizuje wyniki oznaczeń aktywności, antygenu i struktury multimerów czynnika von Willebranda w badanej grupie pacjentów. Wnioski z tej części dyskusji są zbieżne z wnioskami innych autorów, że zaburzenia multimerów czynnika von Willebranda nie wpływają na zwiększenie ryzyka krwawień po udanym zabiegu TAVI. Gwoli ścisłości należy dodać, że klasyfikacja nabytego zespołu von Willebranda obejmująca postaci bez zmniejszenia aktywności i/lub antygenu czynnika von Willebranda, a jedynie z zaburzonym stosunkiem aktywności do antygenu czynnika von Willebranda i niedoborem wielkocząsteczkowych multimerów czynnika von Willebranda jest dość kontrowersyjna. Jako hematologowi wypada mi dodać, że podstawą rozpoznania wrodzonej choroby von Willebranda jest zawsze (poza typem 2N) zmniejszona aktywność czynnika von Willebranda. Można by zadać np. pytanie jak duży niedobór wielkocząsteczkowych multimerów jest potrzebny do wystąpienia

objawów skazy krwotocznej? Może częściowy ich niedobór jest jedynie wariantem normy? Oczywiście trzeba podkreślić, że doktorant opierał się na piśmiennictwie stosując taką a nie inną klasyfikację nabytego zespołu von Willebranda i nie popełnił żadnego błędu w tym zakresie.

W kolejnych podrozdziałach Dyskusji doktorant omawia wpływ powikłań naczyniowych w trakcie TAVI , wpływ grupy krwi w układzie ABO i wpływ małopłytkowości po zabiegu TAVI na występowanie powikłań krwotocznych. Ogólnie podrozdziały te czyta się dobrze, doktorant odnosi swoje wyniki do wielu opublikowanych prac i to zasługuje na pochwałę.

Nie rozumiem natomiast dlaczego tak dużo miejsca doktorant poświęca kwestiom grup krwi. W swej pracy doktorant po prostu oznaczył grupy krwi w badanej populacji pacjentów (na marginesie, w rozdziale metody nie ma słowa na temat metodologii oznaczeń i gdzie te oznaczenia zostały wykonane), zaś w dyskusji prowadzi na 8,5 stronach, skądinąd ciekawe i dobrze napisane teoretyczne dywagacje na temat grup krwi. Z tych rozważań najważniejsze są te, które dotyczą związku grupy krwi ze stężeniem czynnika von Willebranda oraz czynnika VIII albowiem to było przedmiotem eksperymentów i analiz prowadzonych przez doktoranta, ale szereg innych aspektów, choć powtarzam – ciekawie omówionych, według mnie leży poza spektrum tej pracy. No i brakuje mi – tutaj nawiązuję także do wniosków (rozdział 8 strona 89) – próby podjęcia rozważań co wynika z faktu, że grupa krwi O jest związana z zwiększonym ryzykiem wystąpienia dużych i zagrażających życiu powikłań krwotocznych? Grupa krwi jest czynnikiem nie podlegającym modyfikacji, zatem jakie praktyczne znaczenie ma ta obserwacja poczyniona przez doktoranta?

Na stronie 88 doktorant przedstawia ograniczenia przeprowadzonego przez siebie badania. Pan doktor wymienia wśród nich m.in. nie dokonanie oceny polimorfizmu genetycznego układu grupowego ABO oraz brak oceny stężenia α2-makroglobuliny. Wydaje mi się jednak, że z praktycznego punktu widzenia ciekawsze byłoby uzupełnienie pracy o np. badania funkcji płytek krwi oraz oznaczenie ADAMTS13.

Wnioski od 1 do 4 wynikają z przeprowadzonych badań i zostały prawidłowo sformułowane. Jedynie prosiłbym o ustosunkowanie się doktoranta do moich uwag odnośnie grupy krwi O, które przedstawiłem wcześniej.

Bogaty zestaw piśmiennictwa (181 pozycji) obejmuje starannie wybrane, aktualne osiągnięcia w dziedzinach związanych z tematem pracy, choć powtarzam – odniesień do piśmiennictwa z udziałem polskich autorów mogłoby być więcej.

Podsumowując stwierdzam, że praca doktorska lek. Dariusza Zakrzewskiego pt. „Analiza wybranych parametrów hematologicznych w ocenie ryzyka powikłań krwotocznych u chorych w podeszłym wieku z ciężkim zwężeniem aortalnym leczonych przezcewnikowym wszczepieniem zastawki" wnosi nowe dane w zakresie poznawczym i dla medycyny praktycznej. Autor wydaje się być przygotowany do pracy naukowej.

Praca lek. Dariusza Zakrzewskiego pt. „Analiza wybranych parametrów hematologicznych w ocenie ryzyka powikłań krwotocznych u chorych w podeszłym wieku z ciężkim zwężeniem aortalnym leczonych przezcewnikowym wszczepieniem zastawki" spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim i dlatego wnoszę o dopuszczenie na jej podstawie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga

KIEROWNIK KLINIKI ZAKŁADU NARÓD. NOWOTWORÓW I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH Instytutu Hematologii i Transfuzjologii

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga