

Kraków 24.03.2016r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej pt: "Ocena wybranych markerów biologicznych w stratyfikacji ryzyka okołoperacyjnego u pacjentów poddawanych kardiochirurgicznym zabiegom zastawkowym"**

**lekarza Piotra Duchnowskiego**

Promotor: Prof. nadzw. dr hab. med. Piotr Szymański

Pomimo obserwowanego w ostatnim czasie gwałtownego rozwoju przezskórnych technik leczenia wad zastawkowych serca, operacje kardiochirurgiczne stanowią zdecydowaną większość w codziennej praktyce klinicznej, i jako takie są codziennie orzekane na rozlicznych zebraniach „heart team”. Zdobywane doświadczenie z każdą kolejną procedurą, jakże zwykle różną od poprzedniej, obliuguje nas wszystkich do minimalizowania ryzyka i ewentualnych następstw chirurgicznego leczenia wad zastawkowych serca.

Rozwijanie coraz mniej inwazyjnych, a ciągle przecież chirurgicznych technik zaopatrywania wad zastawkowych, pozwala łączyć niepodważalną skuteczność i trwałą korekcję wady z coraz mniejszym urazem okołoperacyjnym. Jednak dla grup specjalistów odpowiedzialnych za całościową opiekę i przebieg okołoperacyjny, istotne stają się także liczne inne markery stanu klinicznego, które potencjalnie są często pomijane lub tylko niedoceniane, a mogą w sposób istotny przewidzieć wynik leczenia.

Ten problem postanowił w sposób niewątpliwie pionierski zgłębić Kolega Piotr Duchnowski, dedykując niniejszą rozprawę hipotezie wpływu wybranych parametrów biochemicznych na stratyfikację ryzyka okołoperacyjnego.

Celem pracy była zatem ocena przydatności wybranych markerów biologicznych oraz parametrów morfologicznych krwi w stratyfikacji ryzyka okołoperacyjnego w całej populacji oraz w wybranych podgrupach leczonych kardiochirurgicznie kolejnych chorych z wadami zastawek serca, w zależności od rodzaju wady i/lub sposobu leczenia.

Badanie miało charakter prospektywny. Prowadzono je na grupie 315 kolejnych chorych z istotną wadą zastawkową serca poddanych planowej operacji zastawkowej w Instytucie Kardiologii w Warszawie w latach 2014-2015.

U wszystkich chorych obliczono wysokość ryzyka operacyjnego za pomocą kalkulatora Euroscore II. Zaplanowana i analizowana grupa imponuje liczebnością i niewątpliwie uwiarygodni końcowe wnioski.

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy składał się: ze zgonów ze wszystkich przyczyn, powikłań okołozabiegowych takich jak: okołozabiegowy zawał serca, okołoperacyjna niewydolność nerek wymagająca terapii nerkozastępczej, przedłużona wentylacja mechaniczna, udar, niewydolność serca, skutecznie resuscytowane zatrzymanie akcji serca, wystąpienie niewydolności wielonarządowej, konieczność retorakotomii z każdej przyczyny. Drugorzędowy punkt końcowy zdefiniowano jako zgon, niezależnie od przyczyny. Protokół badania obejmował 30-dniową obserwację chorych.

Protokół badania został zaakceptowany przez Terenową Komisję Bioetyczną przy Instytucie Kardiologii w Warszawie.

W kolejnych rozdziałach doktorant analizował znaczenie prognostyczne biomarkerów w modelach jedno- i wieloczynnikowych dla całej populacji chorych poddanych operacji zastawkowej oraz dla podgrup m.in. z wadami zastawkowymi ale bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych, z wadami zastawkowymi oraz istotnymi zmianami w tętnicach wieńcowych, z izolowaną wadą zastawkową, ze stenozą aortalną, ze stenozą aortalną oraz bez istotnych

zmian w tętnicach wieńcowych, z izolowaną stenozą aortalną ( bez innych towarzyszących procedur). Dla całej grupy wybranych podgrup Autor poza dokonaniem analizy jedno- i wieloczynnikowej wykreślił także krzywe Kaplana Meiera przeżywalności bez incydentów stanowiących pierwszorzędowy punkt końcowy oraz dla zgonów, a następnie na podstawie analiz pola pod krzywymi ROC Autor dla poszczególnych zmiennych i modeli obejmujących EUROSCORE II określił ich przydatność prognostyczną w odniesieniu do wyniku kalkulacji EUROSCORE II.

W całej grupie badanej Doktorant odnotował wystąpienie pierwszorzędowego punktu końcowego u 120 chorych. W analizie regresji jednoczynnikowej predyktorami wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego były białko C-reaktywne (hsCRP), dystrybucja rozkładu objętości krwinek czerwonych (RDW), liczba krwinek czerwonych (RBC), poziom hemoglobiny (Hgb), wysokość hematokrytu (Htc) oraz poziom bilirubiny. W analizie wieloczynnikowej predyktorami wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego były: RDW oraz RBC. Wynik konsultacji EuroSCORE II zarówno w analizie jedno- jak i wieloczynnikowej był niezależnym predyktorem wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego.

Drugorzędowy punkt końcowy (zgon) wystąpił u 17 pacjentów. W przeprowadzonej analizie jednoczynnikowej predyktorami wystąpienia zgonu były: hsTnT, hsCRP, RBC, Hgb, Htc, RDW, GFR, kreatynina. W analizie wieloczynnikowej predyktorami wystąpienia zgonu były: RDW, RBC oraz hsTnT (troponina wysokiej czułości). Wynik ESII pozostawał niezależnym predyktorem wystąpienia DPK (zgonu).

RBC, RDW i Euroscore II okazały się czynnikami o znaczeniu prognostycznym nie tylko w całej badanej populacji ale także w większości analizowanych podgrup chorych, przy czym zakres wartości ilorazu szans dla RDW w poszczególnych podgrupach mieścił się w granicach od ok. 3 do 6 a dla

Euroscore od 1.1 do 1.4. Pola pod krzywymi ROC dla RDW i Euroscore II w poszczególnych podgrupach były porównywalne, wykazując na zbliżoną wartość predykcyjną obu wskaźników. Interesującym wynikiem było stwierdzenie istotnej wartości predykcyjnej (hsTnT) dla zgonów w całej grupie chorych.

Praca oparta na protokole TRIPOD ma charakter uporządkowany i wykonana została zgodnie ze starannie opracowanym schematem metodycznym, rozprawa przedstawiona jest na 175 stronach maszynopisu i zawiera rozdziały opisujące obecny stan wiedzy, cele pracy, hipotezy badawcze, materiał i metody, wyniki. W pracy zamieszczono 52 ryciny, 30 tabel oraz bibliografię liczącą 152 odnośniki.

W rozdziałach przedstawiających aktualny stan wiedzy autor w kolejnych częściach omówił znaczenie prognostyczne poszczególnych analizowanych w pracy biomarkerów, dokonując starannego przeglądu piśmiennictwa. Dobór piśmiennictwa oraz bardzo merytoryczny charakter wstępu i dyskusji jednoznacznie dowodzi dużego doświadczenia klinicznego i naukowego Kolegi Doktoranta. Łatwość polemizowania z doświadczeniami innych Ośrodków czyni rozprawę intrygującą i zachęca czytelnika do zapamiętania końcowych konkluzji

Analiza statystyczna w tym modelowanie jedno- i wieloczynnikowe nie budzą zastrzeżeń. Dokonano ich zgodnie z obowiązującymi zasadami dla prac naukowych i wspomnianą wyżej metodyką TRIPOD. Wartość pracy wzmacnia wykorzystanie formalnego porównania krzywych ROC o oceny wartości predykcyjnej poszczególnych markerów. Duże znaczenie praktyczne mają publikowane w pracy krzywe przeżycia Kaplana-Meiera, pozwalające prześledzić rokowanie w poszczególnych podgrupach chorych. Złożoność i zarazem zasadności użytych narzędzi statystycznych podkreślają umiejętność prawidłowej analizy zgromadzonych danych, zdobytą w czasach „doktoranckich”

Na podstawie przeprowadzonych analiz autor wyciągnął następujące wnioski: w badanej grupie pacjentów z wadami zastawkowymi serca leczonych kardiochirurgicznie zidentyfikowano następujące biomarkery będące predyktorami wystąpienia zgonu (DPK): RDW, RBC, hsTNT oraz poważnych powikłań w tym zgonu (PZKP): RDW, RBC a także GFR w wyodrębnionej grupie chorych z wadami zastawkowymi serca bez istotnej choroby wieńcowej we wczesnym okresie pooperacyjnym. Istotne znaczenie praktyczne ma zestawienie śmiertelności całkowitej w analizowanej grupie w porównaniu z przewidywaną na podstawie kalkulacji Euroscore II. Zdaniem autora informacja o zdolności predykcyjnej parametrów RDW oraz RBC może być dodatkowym, narzędziem predykcyjnym dla lekarzy prowadzących pacjentów z wadami zastawkowymi serca, uzupełniającym wynik kalkulacji Euroscore II w wybranych podgrupach chorych. Wnioski te są poprawne/zgodne z przedstawionymi rezultatami pracy.

W kończącej opracowanie dyskusji autor słusznie przedstawia ograniczenia pracy w tym: jednoośrodkowy charakter, nie pozwalający na bezpośrednie przeniesienie uzyskanych rezultatów do praktyki klinicznej w innych ośrodkach kardiochirurgicznych, umiarkowaną liczebność podgrup i okres obserwacji chorych ograniczono do oceny powikłań szpitalnych. Należy jednak podkreślić, że materiał umożliwia przeprowadzenie kolejnych analiz wykraczających zakresem poza założenia teoretyczne rozprawy.

Szczerść tej swoistej „autokrytyki” dowodzi wielkiej uczciwości naukowej Kolegi, która to z nawiązką rekompensuje mało istotne ograniczenia tej ciekawej i bardzo „klinicznej” rozprawy.

Praca budzi następujące uwagi:

W części poglądowej z kolei nie omówiono innych kalkulatorów ryzyka kardiochirurgicznego w tym log Euroscore i kalkulatora STS i nie uzasadniono wyboru Euroscore II jako komparatora dla nowych markerów ryzyka.

Pożądana byłaby próba silniejszego uzasadnienia związku patofizjologicznego pomiędzy RDW a rokowaniem.

Podział na podgrupy, został dokonany dobrze z praktycznego punktu widzenia choć nie zawsze można go bezpośrednio zestawić z danymi z KROK. Przyjęta na potrzeby koncepcji pracy definicja poszczególnych grup ułatwiła dalsze analizy i trudno byłoby recenzentowi proponować inny schemat podziału zebranego materiału

Ograniczeniem jest także brak możliwości jednoznacznego wyodrębnienia grup z czynnościową vs pierwotną niedomykalnością mitralną.

Powyższe uwagi nie zmieniają jednak w sposób istotny ogólnej wysokiej oceny pracy, która wykonana została bardzo starannie, pozwalając na uzyskanie ważnych z praktycznego punktu widzenia danych. Wskazuje na to duże zaangażowanie doktoranta w zebranie tak znaczącego materiału w tak licznej grupie chorych. Metodyka pracy, w tym metodyka statystyczna wykazują na wysokie umiejętności doktoranta w tym zakresie. Wyniki pracy przedstawiono w przejrzystym, przyjaznym dla czytelnika układzie. Opis ograniczeń pracy wskazuje na zdolność autora do krytycznej analizy badań naukowych. Część poglądowa obejmująca bardzo obszerne piśmiennictwo świadczy o starannym przygotowaniu i obszernej wiedzy doktoranta w tym zakresie.

Tym samym przedstawiona praca w pełni odpowiada wymaganiom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

Wnioskuje zatem aby Wysoka Rada Naukowa Instytutu Kardiologii w Warszawie dopuściła lekarza Piotra Duchnowskiego do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Recenzent: dr hab. n. med. Bogusław Kapelak, prof.UJ.

