

Warszawa dn. 09.05.2017 r.

Dr hab. n. med. Piotr Szopiński

Klinika Chirurgii Naczyniowej

Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych

lek. med. Łukasza Palucha

pod tytułem

„Ewolucja parametrów elastograficznych zmian jatrogennych w żyłę odpiszczelowej powstałych w wyniku skleroterapii. Wykorzystanie elastografii ultrasonograficznej do oceny czasu trwania zakrzepicy żyłnej”.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, czyli zakrzepica żył głębokich i jej najgroźniejsze powikłanie – zatorowość płucna, stanowi ważny, interdyscyplinarny problem współczesnej medycyny. Na podstawie danych z Ameryki Północnej i Europy Zachodniej można sądzić, że w Polsce co roku około 57 tysięcy osób zapada na ZŻG, a około 36 tysięcy na ZP. Liczba zachorowań wzrasta z wiekiem, około 70% przypadków dotyczy osób w wieku >60 lat, a u osób po 80. roku życia zachorowalność roczna dochodzi do 5%. Zapadalność na ŻChZZ wynosi 1–2/1000 osób rocznie i jest ponad 3-krotnie większa wśród osób w wieku ≥65 lat niż wśród młodszych dorosłych w wieku 45–55 lat. Pomimo skutecznego leczenia ZP śmiertelność wśród chorych stabilnych klinicznie z objawami dysfunkcji prawej komory ocenia się na 3–15%, a w przypadkach przebiegających ze wstrząsem lub hipotensją znacznie przekracza 15%.

Z uwagi na brak specyficznych objawów lub często bezobjawowy przebieg choroby, rozpoznanie zakrzepicy żył głębokich stawia się w oparciu o wyniki badań obrazowych – przede wszystkim ultrasonografii. Zwykle do obrazowania układu żylnego kończyn wykorzystuje się ultrasonografię dopplerowską w technologii dupleksowej, czyli połączenie obrazowania w projekcji b-mode z badaniem metodą pulsacyjną. W tej technice obraz tworzy się na podstawie amplitudy

fali ultradźwiękowej odbitej od powierzchni tkanki, uzyskując dwuwymiarową wizualizację badanych struktur wraz z zapisem spektrum prędkości przepływu krwi. Uzupełnieniem techniki duplexowej może być dopplerowskie badanie przepływów metodą kodowania kolorem. Standardem w diagnostyce ultrasonograficznej zakrzepicy żyłnej jest tzw. próba uciskowa, której czułość i swoistość w rozpoznawaniu zakrzepicy żyłnej szacuje się na odpowiednio 97% i 98%. Obrazowanie w projekcji b-mode dobrze odzwierciedla obecność zakrzepicy, natomiast problemem pozostaje ocena wieku i stopnia dojrzałości skrzepliny żyłnej – jednego z głównych czynników determinujących ryzyko wystąpienia zatorowości płucnej.

Zasadniczym celem leczenia pierwotnego zakrzepicy żyłnej jest ograniczenie narastania skrzepliny oraz redukcja ryzyka wystąpienia potencjalnie śmiertelnej zatorowości płucnej. Wyniki badań histopatologicznych wskazują, że w okresie pierwszych 5 dni po wytworzeniu skrzepliny dochodzi do pełnej polimeryzacji monomerów fibryny oraz do ostatecznej organizacji i obkurczenia sieci włókien fibrynowych. Stan taki określa się mianem zakrzepicy ostrej. W tym czasie skrzeplina nie jest stabilna i trwale łączności ze ścianą naczynia, co pociąga za sobą znaczne ryzyko wystąpienia zatorowości płucnej. Dlatego wiedza o czasie trwania zakrzepicy jest kluczowa dla włączenia odpowiedniego leczenia i oszacowania ryzyka zatorowego.

Podjęcie przez doktoranta tematu oceny przydatności badania elastograficznego do oszacowania czasu trwania zakrzepicy żyłnej uważam za w pełni zasadne.

Praca została wykonana pod opieką promotora dr hab. n. med. Bartłomieja Noszczyka w Zakładzie Diagnostyki Radiologicznej i Obrazowej Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym im. Prof. A. Grucy w Otwocku.

Przedstawiona mi do recenzji praca ma klasyczny układ edytorski, obejmuje 112 stron tekstu, 97 tabel i 77 rycin. Praca przygotowana jest starannie, uzupełniona piśmiennictwem liczącym 124 pozycji.

Pracę rozpoczyna wstęp zawierający przegląd danych literaturowych na temat epidemiologii i epipatogenezy zakrzepicy żyłnej. Kolejno opisane są szczegółowo czynniki ryzyka, oraz diagnostyka i terapia zakrzepicy żyłnej. Dalej autor opisał biofizyczne i teoretyczne podstawy elastografii. Wstęp zamyka podrozdział opisujący praktyczne wykorzystanie elastografii.

W rozdziale „Hipotezy i cele pracy” doktorant postawił trzy hipotezy oraz trzy cele badawcze, które stanowiły podstawę badań.

W rozdziale „Materiał i metoda” omawia badaną grupę, która obejmowała 60 chorych (45K, 15M) w wieku 27-77 lat, z niewydolnością żylną poddanych zabiegowi skleroterapii. Podanie sklerozantu indukuje miejscowe powstanie zakrzepu w żyłę, co autor wykorzystał w swojej pracy jako

model zakrzepicy żył głębokich *in vivo*. Badanie obejmowało cztery wizyty w ciągu 21 dni (wizyta 0, podczas której kwalifikowano pacjentów do skleroterapii i wykonywano zabieg oraz 3 wizyty kontrolne po 7, 14 i 21 dniach). U każdego pacjenta zostały sprawdzone kryteria włączenia i wykluczenia, uzyskano także świadomą zgodę na udział w badaniu. U każdej osoby zostało przeprowadzone badanie ultrasonograficzne w projekcji elastograficznej oraz w projekcji b-mode. Grupy pacjentów były dostatecznie liczne, aby w ramach założonego projektu uzyskać wnioski wsparte siłą dowodu statystycznego. Do analizy statystycznej uzyskanych danych zastosowano właściwe narzędzia statystyczne omówione na końcu rozdziału.

Wyniki zostały zaprezentowane na 77 stronach wydruku w 77 rycinach i 80 tabelach. Jest to zdecydowanie najobszerniejsza część pracy. Przedstawiają one rozkłady i charakterystyki statystyczne analizowanych cech takich jak: wiek, płeć, status zawodowy, objętość preparatu Aetoxysklerol podanego w trakcie zabiegu skleroterapii, a także określane w czasie każdej wizyty kontrolnej: oceniany subiektywnie poziom aktywności fizycznej, natężenie bólu po zabiegu, całkowite pole powierzchni przekroju naczynia, bezwzględne pole powierzchni przekroju naczynia zajmowanego przez obszary czerwony, zielony, czerwony i zielony oraz niebieski, względne pole powierzchni przekroju naczynia zajmowanego przez obszary czerwony, zielony, czerwony i zielony oraz niebieski, struktura i echogeniczność materiału wypełniającego światło naczynia oraz zależności pomiędzy nimi.

Omówienie wyników zawarte jest na 8 stronach, na które składają się komentarze Autora do własnych wyników i trafnych spostrzeżeń dotyczących zależności pomiędzy badanymi parametrami oraz zwięzła dyskusja z kilkoma pozycjami piśmiennictwa (ze względu na nowatorski charakter pracy dostępnych jest jedynie kilka prac z tego zakresu), a także ograniczenia i perspektywy rozwoju metody.

Doktorant sformułował następujące wnioski, które są zgodne z przedstawionymi wynikami oraz celami pracy.:

1. Zachodzące z czasem zmiany w strukturze materiału wypełniającego światło naczynia po podaniu polidokanolu znajdują odzwierciedlenie w wynikach badania elastograficznego. Po upływie 14 dni od wytworzenia skrzepliny żyłnej, ma ona w obrazie elastograficznym charakter mieszany, elastyczno-włóknisty – taki obraz z dużym prawdopodobieństwem odpowiada przejściu zakrzepicy ostrej w przewlekłą. Natomiast czas do pełnego zwłóknienia skrzepliny żyłnej, jest dłuższy niż 21 dni.
2. Badanie elastograficzne odzwierciedla dynamikę zmian w strukturze materiału wypełniającego światło naczynia po podaniu polidokanolu z większą dokładnością niż ultrasonografia w

projekcji b-mode, stanowiąca obecnie standard w ocenie zmian zachodzących w naczyniach żylnych.

3. Proces uzyskiwania przez zmianę zakrzepową pełnej dojrzałości może być dłuższy w przypadku osób starszych, u kobiet i u pacjentów nieaktywnych fizycznie. Czynniki te należy uwzględnić przy ocenie wieku zmian zakrzepowych.

Piśmiennictwo obejmuje 124 pozycje uszeregowanych w kolejności alfabetycznej. W ogromnej większości są to pozycje anglojęzyczne publikowane w ostatnim dziesięcioleciu.

Na końcu autor zamieścił zwięzłe streszczenia pracy w języku polskim i angielskim.

Należy podkreślić przede wszystkim innowacyjny charakter pracy i jej praktyczny wymiar, a także duży wkład doktoranta w zebranie materiału i opracowanie statystyczne danych. Lektura rozprawy nasuwa jednak kilka uwag, które z obowiązku recenzenta przedstawiam.

1. **Tytuł pracy** jest zbyt długi. Proponowałbym tytuł „Wykorzystanie elastografii ultrasonograficznej do oceny przebudowy skrzepliny w zakrzepicy żylniej”. W pracy autor skupia się na ocenie parametrów skrzepliny, jako kluczowej informacji z punktu widzenia ryzyka wystąpienia zatorowości płucnej i podjęcia właściwego leczenia, bardziej niż na samym czasie trwania zakrzepicy.

2. Autor powinien posługiwać się obowiązującą terminologią i nie używać potocznego terminu zakrzepica żylna. Podstawowa jednostką chorobową jest Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, a jej składowymi zakrzepica żył głębokich i zator tętnicy płucnej. Odrębną jednostką jest zakrzepica żył powierzchownych, coraz częściej zaliczana przez wielu autorów do manifestacji żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej. Charakteryzuje się odrębnym przebiegiem klinicznym. Ponieważ w omawianej pracy autor wykorzystuje jatrogenne zakrzepicę żył powierzchownych jako modelu *in vivo* zakrzepicy w układzie żylnym, a wyniki pracy potencjalnie mają mieć w przyszłości przełożenie na decyzje dotyczące leczenia zakrzepicy żył głębokich, powinien on we wstępie opatrzyć powyższe zależności stosownym komentarzem.

Jako klinicysta muszę zaznaczyć, że umieszczone we **Wstępie** dane dotyczące epidemiologii, czynników ryzyka i leczenia żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej są nieaktualne. Autor nie wspomina o obecnie obowiązujących „Polskich wytycznych profilaktyki i leczenia żylniej choroby zakrzepowo zatorowej” (aktualizacja z roku 2012), a także nowszych rekomendacjach w związku z

wprowadzeniem leków z grupy nowych doustnych antykoagulantów, o których w ogóle nie wspomina. W 2014 roku ukazała się także obszerny podręcznik „Zakrzepy i zatory” (pod red. J. Windygi, T. Pasierskiego i A. Torbickiego) szczegółowo omawiający między innymi etiologię i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Pominięcie tych pozycji stanowi niedopatrzenie ze strony autora, jednak nie wpływa na merytoryczną część pracy.

Na s. 12 autor określił stężenie D-dimerów niższe niż 300 ng/dl jako kryterium wykluczenia zakrzepicy, podczas gdy ogólnie przyjęta norma laboratoryjna D-dimerów to stężenie niższe niż 500 ng/dl.

3. Hipotezy i cele pracy są przedstawione w sposób ogólnie nie budzący zastrzeżeń, jednak rodzi się wątpliwość czy poziom odczuwalnego (a może lepiej by było określić „natężenie”) może wpływać na dynamikę zmian w strukturze skrzepliny (hipoteza 3).

W celu 1 pracy autor pominął jednostki czasowe (7-21, ale nie wiadomo czy godzin, dni...). W celu 2 proponowałbym „Porównanie wyników” zamiast „Ocena zgodności wyników”, ponieważ celem pracy było wykazanie, że elastografia jest metodą bardziej dokładną.

4. W rozdziale **Materiał i metody** brakuje informacji kto i na jakiej podstawie kwalifikował pacjentów do skleroterapii. Czy średnica żyły odpiszczelowej była mierzona w pozycji leżącej czy stojącej i na jakim poziomie. Z pracy nie wynika ilu pacjentów miało usuniętą część proksymalną żyły odpiszczelowej. Jest to o tyle istotne, że u tych chorych nie jest możliwe wykonanie iniekcji sklerozantu w odległości 30 cm od ujścia odpiszczelowo-udowego (opis skleroterapii).

W kryteriach wykluczenia z badania powinno znaleźć się przyjmowanie leków przeciwkrzepliwych. Sam autor w kilku miejscach zaznacza, że w jego opinii zastosowanie u jednego z chorych dabigatranu mogło mieć wpływ na wyniki badania (i prawdopodobnie miało). Moim zdaniem ten chory powinien zostać wyłączony z badania, ponieważ mogło to mieć wpływ na uzyskane wyniki statystyczne.

Jedynie w kryteriach włączenia zaznaczono, że do skleroterapii użyto stężenia Aethoxysklerolu 0,5 – 1%, niestety autor nie przeprowadził analizy wyników w zależności od stężenia leku, a jedynie od jego objętości. Z pewnością stężenie leku miało również wpływ na charakter powstałej skrzepliny.

W części dotyczącej wywiadu (s. 25 i 26) doktorant zaznacza, że wzory wywiadów przedstawia w załącznikach 1 i 2. Jednak we właściwym rozdziale brakuje podpisów do załączników (s. 143 i 144).

Ilość wykresów i tabel jest zdecydowanie za duża, co utrudnia czytanie pracy i sprawia, że jest ona mało przejrzysta. Analiza porównawcza powinna znaleźć odzwierciedlenie na kilku wykresach zawierających dane z kolejnych wizyt, a dane źródłowe powinny stanowić załączniki do wglądu. W wykresach dotyczących elastografii warto by było zachować zgodność kolorów (czerwony-czerwony, a nie pomarańczowy).

5. W **Dyskusji** razi sformułowanie „według mojej najlepszej wiedzy” – warto byłoby wysnuwać wnioski na podstawie dostępnej literatury.

6. W rozdziale **Wnioski** występuje rozbieżność między liczbą wniosków w pracy (3), streszczeniem w języku polskim (4) i angielskim (3).

Ogólnie praca jest napisana starannie poprawną polszczyzną z zachowaniem zasad interpunkcji, choć autor nie ustrzegł się kilku niezręczności językowych.

Na podstawie przedstawionej mi rozprawy na stopień doktora nauk medycznych przygotowanej przez lek. Łukasza Palucha stwierdzam, że stanowi ona samodzielną i dobrze przygotowaną merytorycznie pracę badawczą. W związku z powyższym wnoszę o dopuszczenie lek. Łukasza Palucha do dalszego etapu obrony przewodu doktorskiego.

K I E R O W N I K
Kliniki Chirurgii Naczyniowej
Instytutu Hematologii i Transfuzjologii

Prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Szopiński