WARSZAWSKI
UNIWERSYTET MEDYCZNY
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
z Centrum Diagnostyki i Leczenia
Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej
ul. Lindley'a 4, 02-005 Warszawa

Recenzja pracy doktorskiej lek. Izabeli Kiluk

pt.: CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW Z OSTRĄ ZATOROWOŚCIĄ PŁUCNĄ, OBSERWACJA WIELOLETNIA

powstałej w Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku

Ostra zatorowość płucna (OZP) pomimo postępu i diagnostyki nadal stanowi istotny problem kliniczny. Wiele zagadnień dotyczących jej patomechanizmu, diagnostyki i oceny rokowania wymaga dalszych badań. Dlatego też temat pracy doktorskiej lek. Izabeli Kiluk dotyczący charakterystyki metabolomicznej chorych z OZP uważam za ważny i aktualny.

Układ pracy doktorskiej jest typowy i przejrzysty. We wstępie liczącym 10 stron Doktorantka omówiła zatorowość płucna z czynnikami wpływającymi na rokowanie chorych. W dalszej części Doktorantka opisała zagadnienia związane z medycyną spersonalizowaną. Na podkreślenie zasługuje część wstępu dotycząca metabolomiki, która była dla mnie bardzo interesująca, a świadczący o umiejętności Doktorantki łączenia zagadnień związanych z medycyną kliniczną oraz naukami podstawowymi. Wstęp skonstruowany w logiczny sposób doprowadza do wysunięcia następujących celów badawczych:

Ocena czynników związanych z wystąpieniem OZP przy użyciu metod tradycyjnych oraz „metabolomicznego odcisku palca"

- Poszukiwanie różnic w profilu osoczowych metabolitów u pacjentów z OZP w porównaniu do grupy kontrolnej celem lepszego zrozumienia patofizjologii choroby.
- Wskazanie osoczowych metabolitów różnicujących pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej zatorowości płucnej od osób z grupy kontrolnej, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z idiopatyczną OZP, oraz pacjentów z OZP z potwierdzoną zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych oraz bez zakrzepicy celem wskazania nowych potencjalnych markerów diagnostycznych i prognostycznych dla OZP.

Doktorantka przeprowadziła prospektywną analizę metabolomiczną osocza 36 pacjentów, hospitalizowanych w Klinice Kardiologii z pierwszym epizodem OZP. Grupę kontrolną stanowili

dobrani pod względem wieku, płci i BMI zdrowi wolontariusze, u których podano enoksaparynę, celem wykluczenia efektu leku. Oceniano i porównywano metabolom grupy kontrolnej przed i po podaniu enoksaparyny, pacjentów z OZP z idiopatyczną OZP i nieidiopatyczną oraz u pacjentów z ZŻG i bez niej względem kontroli.

W rozdziale wyniki Doktoranka szczegółowo opisała chorych z OZP zarówno pod względem charakterystyki klinicznej, wyników badań obrazowych jak i biochemicznych. Bardzo zainteresowała mnie część dotycząca wyników metody „metabolomicznego odcisku palca". Lek. Izabela Kiluk zidentyfikowała 105 znacząco zmienionych metabolitów, a statystyki wielowymiarowe potwierdziły wyraźne odmienności metabolomu między badanymi grupami. Zaobserwowano istotne zmiany w poziomie acylkarnityn, fosfolipidów, aminokwasów, kwasów tłuszczowych i ich amidów oraz sfingolipidów. W analizie szlaków metabolicznych pacjentów z OZP w porównaniu do osób zdrowych główną rolę odgrywał metabolizm glycerofosfolipidów. Tylko w analizie szlaków metabolicznych pacjentów z idiopatyczną OZP istotny udział miał metabolizm sfingolipidów.

W dyskusji stron lek. Izabela Kiluk szczegółowo omawia uzyskane wyniki. Sposób prowadzenia dyskusji wskazuje na dużą wiedzę Doktorantki i umiejętność precyzyjnego formułowania swoich poglądów. Na szczególne pokreślenie zasługuje część dyskusji dotycząca potencjalnego wpływy hipoksemii na uzyskane wyniki. Piśmiennictwo obejmujące 71 pozycji. Doktorantka prawidłowo cytuje je w swojej pracy.

Pracę podsumowują następujące wnioski:

1. Niniejsza praca stanowi pierwszą w piśmiennictwie próbę kompleksowej charakterystyki pacjentów z OZP przy użyciu metod tradycyjnych oraz metabolomicznych.
2. Komplementarna analiza przy użyciu „metabolomicznego odcisku palca" wykazała istotne różnice w profilu metabolicznym pacjentów z OZP względem zdrowej kontroli.
3. Wyżej wymienione zmiany znajdują swoje wyjaśnienie w procesach patofizjologicznych zachodzących w OZP. Dotyczyły one hipoksji, metabolizmu energetycznego, metabolizmu lipidów oraz przekazywania sygnałów i informacji genetycznej.
4. Nie zmiany zachodzące w stężeniu pojedynczych metabolitów, a cały ich zbiór ujęty w szlakach metabolicznych najlepiej różnicował porównywane grupy pacjentów z OZP i

zdrowych kontroli, pacjentów z idiopatyczną OZP względem pacjentów nieidiopatycznych oraz chorych z ZŻG i bez niej.

5. W niniejszej pracy po raz pierwszy opisano zmiany zachodzące w profilu metabolomicznym zdrowych kontroli po podaniu enoksaparyny. Były one przeciwstawne do tych występujących u pacjentów z OZP.
6. Zmiany zachodzące na poziomie szlaków metabolicznych wydają się mieć znaczenie diagnostyczne oraz prognostyczne w populacji pacjentów z OZP.
7. Mała liczebność zgonów w badanej grupie, nie pozwoliła na przeprowadzenia wiarygodnej analizy przeżycia. O rokowaniu pacjentów z OZP można wnioskować pośrednio, na podstawie zastosowanych skal ryzyka wczesnego zgonu i przeżycia (sPESI).
8. Wyniki przedstawionej analizy metabolomicznej są zachęcające, wymagają jednak potwierdzenia oraz walidacji w badaniu przeprowadzonym na większej grupie chorych

W moim przekonanie przedłożona do oceny praca jest bardzo nowatorska. Wyniki tej pracy niewątpliwie otwierają nowe obszary badawcze.

Z obowiązku recenzenta mam następujące uwagi:

1. Wniosek nr 1. W moim odczuciu trudno go nazwać wnioskiem opartym na uzyskanych wynikach raczej, jest to słuszne, jest to stwierdzenie dotyczące nowatorskiego charakteru pracy.
2. Mając świadomość nowatorskiego charakteru pracy proszę o komentarz czy wg Doktorantki zaobserwowane różnice metabolomiki pomiędzy chorymi z OZP a grupą kontrolną są swoiste dla choroby czy może zależą od hipoksji, podobne zmiany mogą być obserwowane np. w ARDS lub obrzęku płuc.
3. Nie znalazłem informacji o przyczynach wtórnej OZP : ile osób było po operacjach i jakich , po złamaniach kości kończyn. Czy różne przyczyny wtórej OZP mogły wpłynąć na uzyskane wyniki .
4. Doktoranta napisała; ... Wykluczono pacjentów, u których stosowano leki przeciwkrzepliwe inne niż enoksaparyna, pacjentów z rozpoznaną cukrzycą, pacjentów z

aktywnym stanem zapalnym takim jak choroby tarczycy czy reumatologiczne, oraz pacjentów z chorobami płuc i ciężką niewydolnością nerek (eGFR< 30mL/min/1.73m^2). Czy u badanych chorych współistniały inne przewlekle choroby potencjalnie wpływające na metabolomikę np. nowotworów.

5. Czy rzeczywiści enoksaparynę podawano śródskórnie str. 8 i str. 26, a nie podskórnie. Prosze o informacje dlaczego w grupie kontrolnej oznaczanie wykonywano 4 godz. po podaniu enoksaparyny.

6. Str. 5 Doktorantka napisała index ciężkości zatorowości płucnej .. Wydaje mi się , że warto było zastosować całkowicie polską nazwę „ wskaźnik ciężkości."

7. Tabela 2 Doktorantka napisała troponina – warto byłoby podać zakres prawidłowych stężeń.

Jednakże uwagi te nie zmniejszają mojej wysokiej oceny pracy doktorskiej lek. Izabeli Kiluk pt.: CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW Z OSTRĄ ZATOROWOŚCIĄ PŁUCNĄ OBSERWACJA WIELOLETNIA powstałej w Katedrze i Klinice Kardiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku.

W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że powierzona mi do oceny praca doktorska lek. Izabeli Kiluk pt.: CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW Z OSTRĄ ZATOROWOŚCIĄ PŁUCNĄ, OBSERWACJA WIELOLETNIA spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych. Upoważnia mnie to do przedstawienia Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosku o dopuszczenie lek. Izabeli Kiluk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa 21/06/2019

KIEROWNIK
Kliniki Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
z Centrum Diagnostyki i Leczenia
Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej

prof. dr hab. med. Piotr Pruszczyk