Dr hab. n. med. Anna-Maria Wnuk-Wojnar
Pracownia Elektrofizjologii i Ablacji I Oddziału Kardiologii
Górnośląskie Centrum Medyczne im. Prof. Leszka Gieca
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
40 635 Katowice, ul. Ziołowa 45/47
tel (32) 359 85 78 tel (32) 359 86 70

Katowice, 2022-08-16

**Recenzja rozprawy**

**na stopień doktora nauk medycznych**

**Lek. med. Karoliny Borowiec**

**pt. „Wartość kliniczna i prognostyczna wybranych markerów włóknienia miokardium w arytmogennej kardiomiopatii prawej komory"**

Zgodnie z uchwałą Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie o powołaniu mnie na recenzenta w/w rozprawy, mam zaszczyt przedstawić swoją opinię.

1. **Wartość celu badawczego**

Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory (AKPK) jest w większości przypadków dziedziczną chorobą związaną głównie z mutacjami w genach białek tworzących desmosomy, rzadko mutacje w genach białek niedesmosomalnych, w której dochodzi do przebudowy włóknisto-tłuszczowej miokardium. Choroba ma charakter postępujący. Ogniska przebudowy są podłożem do nieprawidłowego krążenia impulsów elektrycznych, co prowadzi do występowania groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu serca. Stąd AKPK jest jedną z najczęstszych przyczyn nagłego zgonu młodych dorosłych, w szczególności sportowców, bowiem kołatania serca i utrata przytomności występują zwykle podczas wysiłku fizycznego. Zapobieganie nagłym zgonom sercowym poprzez wszczepienie kardiowertera-defibrylatora oraz przezskórną ablację endokardialną i nasierdziową nawracających częstoskurczów komorowych daje dobre wczesne wyniki, ale ze względu na postępujący charakter choroby częstość nawrotów jest duża.

Drugim problemem związanym z AKPK jest pojawienie się odcinkowych i uogólnionych zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego, nie tylko w obrębie obszaru prawej komory, zwanego „trójkątem dysplazji", ale również w lewej komorze, w warstwie podnasierdziowej miokardium jej segmentów dolno-bocznych. Te zaburzenia kurczliwości w efekcie prowadzą do postępujących objawów niewydolności serca, w skrajnych przypadkach będących wskazaniem do transplantacji serca, schyłkowa niewydolność serca odpowiada za 2/3 zgonów w AKPK. Wskazaniem do transplantacji serca mogą być też w wyjątkowych przypadkach

nawracające epizody częstoskurczów komorowych, które nie odpowiadają na farmakoterapię, a leczenie za pomocą ablacji przezskórnej jest skuteczne tylko we wczesnej obserwacji.

Dostępne są już coraz skuteczniejsze i doskonalsze kalkulatory ryzyka arytmicznego, brakuje natomiast jednoznacznych czynników ryzyka progresji niewydolności serca, które pomogłyby wskazać na konieczność rozpoczęcia kwalifikacji chorych z AKPK do przeszczepienia serca.

Duże nadzieje i oczekiwania wiąże się tu z oznaczaniem biomarkerów, które pełniłyby rolę nie tylko w procesie diagnostycznym, ale także w ocenie zaawansowania choroby i przewidywania jej przebiegu. Znaczenie rokownicze biomarkerów jest jednak jeszcze nadal niejednoznaczne.

Doktorantka podjęła ciekawą próbę kompleksowego porównania wartości klinicznej i prognostycznej markerów włóknienia miokardium z biomarkerami powszechnie stosowanymi w niewydolności serca w populacji chorych z AKPK.

Celami pracy były:

1. Ustalenie zależności pomiędzy stężeniem wybranych markerów włóknienia miokardium (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9) w surowicy a obrazem morfologicznym i czynnościowym serca oraz objawami niewydolności serca u pacjentów z AKPK.
2. Ustalenie zależności pomiędzy stężeniem wybranych markerów włóknienia miokardium (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9) w surowicy a wywiadem zaburzeń rytmu serca u pacjentów z AKPK.
3. Ocena wartości prognostycznej wybranych markerów włóknienia miokardium (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9) w przewidywaniu punktu końcowego pod postacią zgonu z przyczyn kardiologicznych lub przeszczepienia serca u pacjentów z AKPK.
4. Ocena wartości prognostycznej wybranych markerów włóknienia miokardium (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9) w przewidywaniu wystąpienia groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów z AKPK.

Doktorantka prawidłowo postawiła 4 hipotezy badawcze, zarówno hipotezy zerowe, jak i alternatywne oraz w sposób przejrzysty przedstawiła plan badania, jasno precyzując jego punkty końcowe: pierwszorzędowy oraz drugorzędowe.

Badania przeprowadzono u 91 chorych (59 mężczyzn) w wieku 47±16 lat z rozpoznaniem AKPK wg kryteriów Task Force z 2010 r., który byli pod opieką Kliniki Wad Wrodzonych Serca Narodowego Instytutu Kardiologii oraz Poradni Przyklinicznej.

Badanie obejmowało :

1. ocenę kliniczną w oparciu o szczegółowy wywiad i dostępną dokumentację medyczną, które dotyczyły:
   - objawów choroby,
   - uprawiania sportu,
   - wywiadu rodzinnego,
   - zdarzeń arytmicznych,
   - objawów niewydolności serca oraz
   - stosowanego leczenia
2. analizę spoczynkowego EKG pod kątem spełniania kryteriów AKPK
   - obecność fali epsilon,
   - odwrócenie załamków T (TWI)
3. badania obrazowe:
   - badania echokardiograficzne z pomiarami RVOT, RVIT, RVAd, FAC, TVI, LVEF,
   - rezonans magnetyczny 1,5 T (tylko u chorych bez wszczepionego ICD) z oceną wielkości i morfologii RV, funkcji skurczowej RV i LV.
4. oznaczenia laboratoryjne:
   - stężenie badanych markerów włóknienia miokardium (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9)
   - stężenie hsTnT i NT-pro-BNP.

## 2. Poprawność metodyczna

Metody badawcze służące do realizacji założonych celów są właściwe i nowoczesne. Liczebność grupy pacjentów, zwłaszcza na tle znanych z piśmiennictwa rejestrów, jest wystarczająco reprezentatywna, co pozwoliło na osiągnięcie założonych celów pracy.

Recenzent nie ma zastrzeżeń do wybranych przez Autorkę rozprawy kryteriów włączenia do badań, ani sposobu ich przeprowadzenia.

Zastosowana w rozprawie analiza statystyczna jest poprawna, a użyte w tym celu metody statystyczne zostały wybrane w sposób właściwy.

Wyniki badań zostały szeroko przedstawione w licznych tabelach i na rycinach oraz szeroko omówione w tekście.

W dyskusji autorka w sposób kompetentny podsumowała i przedyskutowała wyniki swoich badań, wykazując świetną orientację w temacie.

Na szczególną uwagę zasługuje rozdział „Ograniczenia". Świadomość ograniczeń i krytycyzm w stosunku do uzyskanych wyników wskazują na dojrzałość naukową Doktorantki.

**3. Znaczenie wniosków wynikających z przeprowadzonych badań**

Przeprowadzona przez Doktorantkę bardzo szczegółowa analiza pozwoliła sformułować 4 wnioski, które wynikają z przeprowadzonych badań.

1. U pacjentów z AKPK wyższe stężenia sSTT2, MMP-2, NTproBNP oraz hsTnT korelują z rozstrzenią prawej komory i obu przedsionków oraz występowaniem istotnej niedomykalności trójdzielnej, przy czym nie stwierdzono w tym zakresie przewagi markerów zwłóknienia miokardium nad NTproBNP.
2. Udowodniono korelację pomiędzy wyższymi stężeniami MMP-2, NTproBNP oraz hsTnT zarówno groźnymi komorowymi, jak i nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca, przy czym w przypadku tych ostatnich silniejszą korelację w porównaniu z pozostałymi dwoma wykazywały stężenia MMP-2.
3. Wyższe stężenia sSTT2, MMP-2, NTproBNP oraz hsTnT prognozują wystąpienie zgonu, konieczności transplantacji serca i hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w czasie 3-letniej obserwacji odległej.
4. Biomarkery nie mają wartości prognostycznej w prognozowaniu arytmii komorowej, za to MMP-2 prognozuje wystąpienie arytmii nadkomorowej.

Szczególnie ważny jest aspekt kliniczny, polegający na stwierdzeniu, stężenie MM-2, jako jedynego z biomarkerów, ma wartość prognostyczną w przewidywaniu wystąpienia arytmii nadkomorowej w AKPK, oraz że częstoskurcz przedsionkowy w wywiadzie, pole prawej komory w rozkurczu $\geq$ 39,0 $cm^2$ oraz stężenie NT-proBNP $\geq$ 890,3 pg/ml jako niezależne czynniki prognostyczne mogą pomóc lekarzom w identyfikacji optymalnego momentu rozpoczęcia kwalifikacji do transplantacji serca.

**4. Redakcja pracy**

Przedłożona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych przygotowana jest bardzo starannie i zgodnie z zasadami wymaganymi dla tego rodzaju pracy. Zawiera 93 strony o typowym układzie:

1. Streszczenie w języku polskim
2. Wykaz skrótów

3. Wstęp i przegląd piśmiennictwa
4. Główne założenia, cele i hipotezy badawcze
5. Metodyka pracy
6. Wyniki
7. Dyskusja
8. Ograniczenia pracy
9. Wnioski
10. Oryginalna wartość pracy
11. Spis tabel i rycin
12. Streszczenie w języku angielskim
13. Piśmiennictwo

Piśmiennictwo liczy 101, w większości anglojęzycznych pozycji, z czego większość stanowią artykuły, które ukazały się w ostatnich 5 latach. Wszystkie pozycje piśmiennictwa mają swoje odpowiedniki w tekście.

W tekście umieszczono 17 tabel i 8 rycin. Na szczególne podkreślenie zasługuje umieszczenie wyników w tabelach, które są przejrzyste i bardzo ułatwiają analizę.

Praca napisana jest poprawną polszczyzną, czyta się ją z prawdziwą przyjemnością.

**5. Wniosek końcowy**

Cel pracy logicznie wynika z przedstawionych we wstępie danych z piśmiennictwa. Metodyka badań jest właściwa i nowoczesna, analiza materiału, mimo szerokiego zakresu jest bardzo dokładnie przeprowadzona, a wnioski odpowiadają postawionym celom. Przedstawiona do recenzji praca jest bardzo rzetelna i spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Dlatego pozwalam sobie przedstawić Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie wniosek o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie lek. med. Karoliny Borowiec do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie biorąc pod uwagę:

1. wartość merytoryczną pracy,
2. nowoczesną metodykę badań oraz zastosowanie do opracowania ich wyników dobrze dobranych metod statystycznych,
3. aspekt kliniczny, polegający na wykazaniu, że częstoskurcz przedsionkowy w wywiadzie, pole prawej komory w rozkurczu $\geq 39{,}0$ cm$^2$ oraz stężenie NT-proBNP $\geq$ 890,3 pg/ml jako niezależne predyktory mogą pomóc lekarzom w identyfikacji

optymalnego momentu rozpoczęcia kwalifikacji do transplantacji serca, a MM-2, jako jedyny z biomarkerów, ma wartość prognostyczną w przewidywaniu wystąpienia arytmii nadkomorowej w AKPK,

4. umiejętność rozwiązywania trudnych problemów naukowych i przeprowadzenia bardzo interesującej dyskusji w oparciu o dużą wiedzę w tej dziedzinie oraz
5. świadomość ograniczeń i krytycyzm w stosunku do uzyskanych wyników wskazujące na dojrzałość naukową Doktorantki,

zgłaszam **wniosek o wyróżnienie pracy.**