UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. K. MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU
KLINIKA KARDIOLOGII DZIECIĘCEJ
Prof. dr hab. med. Waldemar Bobkowski
Kierownik Kliniki Kardiologii Dziecięcej
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33, tel. +48 61 8480403,

Poznań, 04.08.2022

Recenzja pracy doktorskiej

Tytuł rozprawy:

Wartość kliniczna i prognostyczna wybranych markerów włóknienia miokardium w arytmogennej kardiomiopatii prawej komory

Autorka rozprawy: lek. med. Karolina Borowiec

Promotor rozprawy: prof. dr hab. med. Elżbieta Katarzyna Biernacka

Struktura pracy

Przedłożona praca doktorska obejmuje 93 strony. Składa się z 13 rozdziałów, w tym spisu rycin, spisu tabel, bibliografii oraz streszczenia w języku angielskim. Bibliografia obejmuje 101 prawidłowo dobranych i aktualnych pozycji literaturowych, w tym 43 pozycje opublikowane w ostatnich 5 latach.

Cele pracy

Przedłożona rozprawa doktorska dotyczy arytmogennej kardiomiopatii prawej komory. Ta postać kardiomiopatii jest istotnym problemem klinicznym dotyczącym dzieci i dorosłych. W aktualnej nomenklaturze dla określenia choroby coraz częściej stosowana jest nazwa „kardiomiopatii arytmogennej", co autorka odnotowała w swojej pracy.

Autorka postawiła sobie za cel ustalenie zależności pomiędzy poziomem wybranych markerów włóknienia miokardium w surowicy a obrazem morfologicznym i czynnościowym serca oraz objawami niewydolności serca, a także wywiadem zaburzeń rytmu serca u chorych z arytmogenną kardiomiopatią prawej komory. Kolejnym celem była ocena wartości prognostycznej tych biomarkerów w przewidywaniu wystąpienia zgonu z przyczyn kardiologicznych lub przeszczepienia serca oraz groźnych arytmii komorowych w trakcie obserwacji odległej. Postawione cele są sformułowane w sposób jasny i logiczny.

Zawartość merytoryczna pracy

W oparciu o bogatą literaturę we wstępie pracy opisano epidemiologię, etiologię, kryteria diagnostyczne, przebieg kliniczny i leczenie arytmogennej kardiomiopatii prawej komory.

W część wstępu poświęconej biomarkerom Doktorantka szczegółowo i z dużą znajomością przedmiotu opisała ich zastosowanie w praktyce klinicznej, procesie diagnostycznym, ocenie zaawansowania choroby, przewidywania jej przebiegu oraz monitorowaniu leczenia.

Metodologia przeprowadzonych badań jest szczegółowo opisana. Do badania włączono 91 pacjentów arytmogenną kardiomiopatią prawej komory. W surowicy krwi chorych Doktorantka oznaczała stężenie wybranych markerów włóknienia miokardium (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9) oraz NT-proBNP i hsTnT. Autorka zebrała dane z wywiadów oraz przeprowadziła analizę badań elektrokardiograficznych i wyników badań obrazowych. W badaniu obserwowano pacjentów pod kątem wystąpienia punktów końcowych: pierwszorzędowego (zgonu z przyczyn kardiologicznych lub przeszczepienia serca) oraz drugorzędowych (hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca, napadów arytmii komorowej zdefiniowanych jako wystąpienie nagłego zgonu sercowego, migotania komór, utrwalonego częstoskurczu komorowego lub adekwatnej interwencji kardiowertera-defibrylatora oraz napadów arytmii nadkomorowej, w tym pierwszego napadu w życiu).

Prawidłowo dobrane zostały metody analizy statystycznej wyników.

Wyniki przedstawiono w 33-stronicowym rozdziale, zilustrowanym 7 rycinami i 16 tabelami umieszczonymi w tekście, co ze względu na dużą liczbę ocenianych parametrów ułatwia czytanie i przyswojenie tekstu.

W dyskusji Autorka przedstawiła uzyskane wyniki w kontekście innych badań, które przeprowadzono wcześniej. Ten rozdział rozprawy doktorskiej oceniam szczególnie wysoko. Świadczy o bardzo dużym doświadczeniu klinicznym Doktorantki, przy zachowaniu dojrzałości naukowej interpretacji uzyskanych wyników.

Sformułowane wnioski są zgodne z założonymi celami pracy i logicznie wynikają z uzyskanych wyników.

Ocena metodologiczna pracy

Cała praca bardzo mi się podoba, jest logicznie zaplanowana, wykonana i napisana. Dysertacja pod względem metodologicznym napisana jest bardzo dobrze. Wszystkie niezbędne elementy pracy naukowej są w niej obecne, a funkcja wszystkich jest prawidłowo zinterpretowana i zrealizowana przez Autorkę. Dobór literatury jest bez zarzutu, a z samej dysertacji wynika, że doktorantka poświęciła bardzo dużo czasu na analizę cytowanych w pracy badań.

Problemy badawcze zostały sformułowane w sposób poprawny, a metody badawcze zostały prawidłowo dobrane.

Warto podkreślić, że praca jest napisana starannie, co widać zarówno w bogatym i poprawnym języku oraz w sposobie prezentacji danych (ryciny, struktura tabel, język używany w odniesieniu do analiz statystycznych).

Chciałbym podkreślić nowatorskie elementy pracy. Dotychczas nie zostało opublikowane badanie tak szczegółowo oceniające wartość kliniczną i prognostyczną biomarkerów w arytmogennej kardiomiopatii prawej komory. Według mojej wiedzy jest to pierwsza praca oceniająca wartość MMP-2 i MMP-9 w populacji chorych z arytmogenną kardiomiopatią prawej komory. Rola NT-proBNP i hsTnT również nie zostały wcześniej szczegółowo zbadane w tej grupie chorych.

Szczególną i unikalną wartością pracy jest analiza czynników ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia serca u chorych z arytmogenną kardiomiopatią prawej komory oraz stworzenie modelu prognostycznego uwzględniającego trzy niezależne predyktory: częstoskurcz przedsionkowy w wywiadach, pole prawej komory w rozkurczu ≥ 39,0 cm^2 oraz stężenie NT-proBNP ≥ 890,3 pg/ml. Uzyskane wyniki mogą mieć istotne przełożenie na praktykę kliniczną, pomagając lekarzom w identyfikacji optymalnego momentu kwalifikacji do transplantacji serca tej grupy chorych.

W opinii recenzenta wartość kliniczna tych obserwacji rośnie w obliczu rosnącej grupy pacjentów z arytmogenną kardiomiopatią prawej komory rozwijającą niewydolność serca. Wynika to z powszechnego stosowania kardiowerterów-

defibrylatorów, skutecznie przerywających tachyarytmie komorowe i wydłużające życie osób z tym typem kardiomiopatii.

W rozprawie doktorskiej Autorka po raz pierwszy wykazała ponadto, że MMP-2, jako jedyny z badanych biomarkerów, ma wartość w predykcji arytmii nadkomorowej, w tym pierwszego w życiu napadu migotania przedsionków.

Ograniczenia pracy

Choć w arytmogennej kardiomiopatii prawej komory większość publikowanych badań przeprowadzanych jest na grupach o liczebności kilkunastu lub kilkudziesięciu osób, grupę badaną należy uznać za niezbyt liczną. Podgrupa pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy pod postacią zgonu lub przeszczepienia serca (13 pacjentów), pozwoliła jednak na przeprowadzenie analizy wieloczynnikowej.

Jestem ciekawy opinii Doktorantki w następujących kwestiach:

1) sposobu zdefiniowania pierwszorzędowego punktu końcowego jako zgonu z przyczyn kardiologicznych lub przeszczepienie serca. Przeszczepienie serca nie jest bowiem równoznaczne ze zgonem.
2) Czasu trwania obserwacji (mediana 36 miesięcy), w kontekście pacjentów, którzy już w momencie włączania do badania byli w ciężkim stanie klinicznym, wskazującym bez wątpliwości na niepomyślne rokowanie w stosunkowo krótkiej perspektywie czasowej.
3) Wykonania rezonansu magnetycznego serca u niespełna połowy chorych, a u części kilka lat wcześniej, w momencie rozpoznania choroby.
4) Braku wyników badania genetycznego, które jest już standardem na świecie w diagnostyce chorych z arytmogenną kardiomiopatii prawej komory.

Podsumowanie

Doktorantka sformułowała i rozwiązała bardzo ważny pod względem klinicznym i aktualny problem badawczy, wykazała się umiejętnością precyzowania celów, doboru metod badawczych, analizy wyników badań i wnioskowania oraz gruntowną znajomością literatury przedmiotu.

Niewątpliwą zaletą pracy jest jej charakter kliniczny, dotyczący istotnego problemu zdrowotnego, wybitnie nowatorski charakter pracy, spójna konstrukcja pracy, ciekawa narracja wstępu i dyskusji oraz cenne dla praktyki klinicznej wnioski.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa lek. med. Karoliny Borowiec spełnia wymogi o stopniach i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 (art. 13 ust 1 i ust 2) wraz z późniejszymi zmianami, a w szczególności z Ustawą Prawo o szkolnictwie Wyższym i Nauce z 20 lipca 2018 roku. Wnoszę o przyjęcie tej dysertacji i dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, ze względu wysoki poziom naukowy pracy, olbrzymi udział elementów nowatorskich, oryginalność uzyskanych wyników oraz dojrzałość przeprowadzonej analizy naukowej – zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii o wyróżnienie pracy.

Poznań, 4 sierpnia 2022 r.

KIEROWNIK
Kliniki Kardiologii Dziecięcej
Prof. dr hab. med. Waldemar Bobkowski
SPECJALISTA KARDIOLOGII DZIECIĘCEJ

Prof. hab. med. Waldemar Bobkowski
Kierownik Kliniki Kardiologii Dziecięcej w Poznaniu
Kierownik Działu Diagnostyki Kardiologicznej, Kardiologii Interwencyjnej i Elektrofizjologii Dziecięcej