Prof. dr hab. nauk med. Magdalena Łętowska

Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Warszawa

Indiry Gandhi 14

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych

Lek. KRZYSZTOFA JAWORSKIEGO

pt. „Ocena zmian strukturalnych i czynnościowych w sercu oraz wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z ostrą porfirią przerywaną"

Porfirie są chorobami metabolicznymi charakteryzującymi się zaburzeniami syntezy hemu i należą do grupy sierocych chorób. Ostra porfiria przerywana (AIP – *ang. acute intermittent porphyria*) należy do najczęściej występujących porfirii wątrobowych w Polsce. Według danych z rejestru prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii AIP występuje w Polsce u ok. 4,8 osoby na 100 000 mieszkańców. W Europie szacuje się, że występuje u 1-2 na 10 000 osób (u 80-90% nosicieli patogennych mutacji ma przebieg bezobjawowy). Czynnikiem sprawczym AIP są mutacje genu kodującego deaminazę porfobilinogenu, zlokalizowanego na ramieniu długim chromosomu 11. Dziedziczenie odbywa się w sposób autosomalny dominujący, chociaż niektóre mutacje powstają *de novo*.

Choroba najczęściej przebiega bezobjawowo, jej zaostrzenie mogą wywoływać: stres, zmęczenie, infekcje, operacje, urazy, zmiany hormonalne, ograniczenie spożywania posiłków, nikotyna, alkohol, środki odurzające, niektóre leki i/lub inne substancje chemiczne, takie jak np. farby olejne, rozpuszczalniki.

Mechanizmy odpowiedzialne za rozwój objawów i uszkodzenie różnych narządów nie zostały do chwili obecnej w pełni poznane.

Pełna i długotrwała remisja kliniczna po przeszczepieniu wątroby wskazuje, że choroba wynika przede wszystkim z zaburzeń dotyczących tego narządu.

W piśmiennictwie poświęconym ostrym porfiriom, w tym AIP, spotykane są głównie opisy przypadków oraz badania oparte na nielicznych grupach chorych.

W piśmiennictwie brakuje prac oceniających układ sercowo-naczyniowy w populacji chorych z AIP.

W związku z powyższym, wybrany przez Doktoranta temat rozprawy doktorskiej, dotyczący oceny zmian w sercu oraz oceny niektórych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w badanej grupie chorych z AIP, zaliczyć należy do tematów bardzo istotnych w aspekcie nie tylko poznawczym, ale mającym niezwykle istotne implikacje kliniczne.

Badanie prowadzone przez Doktoranta miało charakter kliniczno-kontrolny z obserwacją prospektywną części chorych.

Zgodę na przeprowadzenie badania wydały Komisja Nauki i Terenowa Komisja Bioetyczna przy Narodowym Instytucie Kardiologii (NIK).

Praca była realizowana w Narodowym Instytucie Kardiologii (NIK) we współpracy z zespołem badawczym z Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w okresie od kwietnia 2019 roku do marca 2023 roku.

Poprawność redakcyjna rozprawy

Praca oceniana na stopień doktora nauk medycznych liczy 123 strony, ma układ typowy i składa się z następujących części: Wstęp, Cele i hipotezy badawcze, Materiał, Metodyka, Wyniki, Omówienie wyników i dyskusja oraz Wnioski. Uzupełniona jest streszczeniem w języku polskim i angielskim, wykazem stosowanych skrótów, spisem rycin i tabel oraz dodatkowo rozdziałami o ograniczeniach badania, podsumowaniem i niezwykle istotnymi implikacjami klinicznymi. W tekście Autor umieścił 22 tabele i 25 rycin.

Piśmiennictwo jest wyczerpujące, bardzo obszerne, pochodzi przede wszystkim z okresu ostatnich piętnastu lat i składa się z 289 pozycji angielskojęzycznych. Na uwagę zasługuje fakt, że 112 pozycji pochodzi z ostatnich 10 lat, w tym 52 pozycje z ostatnich 3 lat.

1. **Wartość naukowa i merytoryczna rozprawy**

Wprowadzenie w tematykę badawczą jest bardzo wyczerpujące i nowocześnie napisane. Obszerny wstęp podzielony jest na 2 podrozdziały, pierwszy dotyczy porfirii, ich podziału i zaburzeń syntezy hemu, który leży u podstaw rozwoju objawów tej grupy chorób. W drugim

podrozdziale Autor skupił się na temacie ostrej porfirii przerywanej, „niemej bohaterki" swoich badań, przedstawiając częstość jej występowania, etiologię i patofizjologię, objawy kliniczne choroby, sposoby jej rozpoznawania i proces diagnostyki różnicowej, leczenie oraz niezwykle istotny aspekt zaostrzeń choroby i rokowania.

Wstęp dotyczy celowości wybranego tematu, odpowiada współczesnemu stanowi wiedzy i oparty jest o aktualne piśmiennictwo.

Główny cel pracy (a tym samym jej tytuł) to ocena zmian strukturalnych i czynnościowych w sercu oraz częstości występowania wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z AIP. Cele szczegółowe Doktorant sformułował przejrzyście, planując:

1. ocenę morfologii serca oraz funkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia sercowego w okresach zaostrzeń i remisji AIP;
2. ocenę stężeń biomarkerów uszkodzenia mięśnia sercowego (troponin) i niewydolności serca (N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP – ang. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)) w czasie zaostrzeń i remisji AIP;
3. ocenę częstości występowania zaburzeń rytmu serca oraz odchyleń w badaniu elektrokardiograficznym (cech przerostu lewej komory, zaburzeń depolaryzacji i repolaryzacji, w tym odstępów QT, QTc) u osób z AIP;
4. analizę dobowego profilu ciśnienia tętniczego w czasie zaostrzeń oraz podczas remisji AIP;
5. ocenę wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak nikotynizm, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej, upośledzenie funkcji nerek u osób z AIP

oraz

6. ocenę potencjalnych zależności pomiędzy przebiegiem klinicznym AIP oraz stężeniami prekursorów hemu w moczu a patologicznymi zmianami w układzie sercowo-naczyniowym.

Dodatkowo Autor postawił 7 hipotez badawczych:

1. W okresie zaostrzeń AIP dochodzi do uszkodzenia mięśnia sercowego przejawiającego się wzrostem stężeń troponin i NT-proBNP.
2. W przebiegu zaostrzeń AIP występują zaburzenia funkcji serca ulegające poprawie w okresie remisji.

3. Zaburzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory występują częściej u chorych z AIP niż u osób zdrowych tej samej płci, o zbliżonym wieku i wskaźniku masy ciała (BMI – ang. body mass index).
4. W porównaniu do populacji o podobnej charakterystyce (wiek, płeć, BMI) u osób z AIP częściej występują zaburzenia rytmu serca, przewodzenia przedsionkowo-komorowego i/lub śródkomorowego oraz repolaryzacji mięśnia sercowego.
5. Chorzy z AIP cechują się wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego oraz zaburzeniami jego dobowego profilu w porównaniu do osób zdrowych tej samej płci, o zbliżonym wieku i BMI.
6. W populacji chorych z AIP częściej występują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak nikotynizm, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, zaburzenia gospodarki węglowodanowej i upośledzenie funkcji nerek.
7. Istnieją zależności pomiędzy przebiegiem klinicznym AIP oraz stężeniami ALA i PBG w moczu a zmianami w układzie krążenia.

Badaną grupę stanowiło 70 pacjentów z AIP (56 kobiet i 14 mężczyzn), średni wiek 39,5 lat. Grupę kontrolną stanowiło również 70 osób (56 kobiet i 14 mężczyzn, średni wiek 39,4 lat).

Rozdział **Metodyka** składa się z czterech podrozdziałów; dwa dotyczą kryteriów włączenia i wyłączenia z przeprowadzonego badania, trzeci bardzo dokładnie opisuje wykonywane badania, w tym na szczególną uwagę zasługuje włączenie badania podmiotowego i przedmiotowego, tak często obecnie pomijanego w rutynowej praktyce lekarskiej. Ostatni podrozdział dotyczy metod statystycznych zastosowanych przy przedstawieniu wyników przeprowadzonych badań.

W części dotyczącej zastosowanych metod oceniających strukturalne i czynnościowe nieprawidłowości w sercu, Autor w nowoczesny sposób i bardzo wnikliwie, opisał zastosowane metody badawcze.

Wyniki zostały przedstawione czytelnie w 6 podrozdziałach i zebrane w 20 tabelach i 22 rycinach, które obrazują analizę badanego materiału.

W rozdziale **Omówienie Wyników i Dyskusja,** Autor przedstawił wyniki przeprowadzonych badań. Na podkreślenie zasługuje dojrzałość sposobu prowadzenia tego omówienia, porównywanie otrzymanych wyników z wynikami badań opublikowanych w

renomowanych czasopismach, a szczególnie odniesienia się do zasadności wykonywania badań.

W podsumowaniu swoich badań Autor przedstawił **8 Wniosków**, zawierających odniesienie do wyznaczonych sobie celów. Odniósł się także do postawionych hipotez badawczych.

1. W trakcie zaostrzeń AIP dochodzi do wzrostu we krwi stężeń N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) oraz katecholamin. Obniżeniu ulegają natomiast stężenia sodu i potasu. U większości pacjentów poziomy markerów uszkodzenia mięśnia sercowego, takich jak troponina T i CK-MB mass, nie różnią się istotnie pomiędzy okresami zaostrzeń i remisji choroby.

2. Pomimo fazy remisji pacjenci z AIP mają wyższe stężenia troponiny T i NT-proBNP niż populacja bez tej choroby o zbliżonych wartościach BMI i cechach demograficznych.

3. W okresie zaostrzeń AIP u niektórych pacjentów wzrasta grubość ścian oraz masa lewej komory. W większości przypadków funkcja komór serca nie zmienia się istotnie. Ewentualne zaburzenia mogą mieć charakter dynamiczny i ustąpić po leczeniu. Markery niewydolności serca (NT-proBNP) stanowią obiecujące narzędzie do monitorowania stanu chorych.

4. Pacjenci z AIP w porównaniu do osób tej samej płci, o zbliżonym wieku i BMI cechują się częstszym przerostem mięśnia lewej komory oraz gorszą jej funkcją skurczową i rozkurczową.

5. Zaburzenia rytmu serca są rzadko spotykane w AIP. W trakcie zaostrzeń choroby mogą pojawić się nieprawidłowości w zakresie repolaryzacji mięśnia sercowego, w tym wydłużenie odstępów QT/QTc.

6. W porównaniu do populacji o podobnej charakterystyce (wiek, płeć, BMI) pacjenci z AIP mają wyższe skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, a jego dobowy profil jest częściej zaburzony. W okresie zaostrzeń choroby dochodzi do znacznych wzrostów ciśnienia, prawdopodobnie na skutek wyrzutu katecholamin.

7. U chorych z AIP częściej występują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak nadciśnienie tętnicze i zaburzenia funkcji nerek, natomiast różnice w poziomach cholesterolu całkowitego wynikają głównie z wyższych stężeń frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL).

8. Przebieg kliniczny AIP oraz stężenia biochemicznych markerów aktywności choroby

wykazują zależności z niektórymi zmianami w układzie sercowo-naczyniowym.

4. **Uwagi krytyczne**

Nie mam uwag.

Podsumowanie i ocena końcowa

Przedstawioną do recenzji pracę oceniam bardzo wysoko. Prezentowane badanie jest jednym z większych pod względem liczby uczestników oraz zastosowanych metod diagnostycznych oceniających układ sercowo-naczyniowy uchorych z AIP. Dotychczas w piśmiennictwie nie ukazały się publikacje przedstawiające wyniki badań porównujących stężenia troponiny, NT-proBNP oraz parametry funkcji rozkurczowej lewej komory serca w populacji pacjentów z AIP i w grupach kontrolnych. Nie oceniano również funkcji skurczowej lewej komory z wykorzystaniem zaawansowanych technik echokardiografii. Poprzez mnogość poruszanych aspektów oraz prospektywną obserwację części chorych praca umożliwiła całościowe spojrzenie pod kątem zmian w układzie krążenia związanych z AIP.

Do realizacji przyjętych założeń Autor zastosował nowoczesne techniki badawcze. Wyniki Autor przedstawił zwięźle, jasno i poprawnie. Pragnę dodać, że praca napisana jest bardzo ładnym językiem i czyta się ją z ogromnym zainteresowaniem.

W rozprawie Autor przeprowadził w sposób właściwy analizę literatury, w tym przede wszystkim literatury światowej, co świadczący o głębokiej wiedzy Autora na temat badanego zagadnienia. Raz jeszcze pragnę wspomnieć, że literatura cytowana w pracy jest obszerna, prawidłowo zestawiona i uwzględnia najnowsze pozycje.

Pragnę zwrócić uwagę na fakt, że dotychczas opublikowane w piśmiennictwie wyniki badań, a dotyczą one przede wszystkim opisu przypadków lub serii przypadków, nie pozwalają w sposób jednoznaczny odpowiedzieć na pytanie czy i jakie zmiany w układzie sercowo-naczyniowym mogą towarzyszyć, albo być charakterystyczne dla chorych z AIP. Należy pamiętać o tym, że porfirie należą do chorób sierocych, a ośrodków dedykowanych tej grupie chorych w Polsce i na świecie jest ograniczona liczba. Stąd także ogromna zasługa Autora i współbadaczy, którzy do badania włączyli 70 chorych z AIP i w znakomity sposób dobrali grupę kontrolną.

Na koniec szczególną uwagę chciałabym zwrócić na rozdział 9 pt. **Implikacje kliniczne**, w którym Doktorant w niezwykle dojrzały sposób opisał jak markery niewydolności serca mogą być przydatne do oceny wpływu AIP na układ sercowo-naczyniowy, podkreślając, że w przypadku wystąpienia powikłań kardiologicznych leczenie chorych z AIP powinno

uwzględniać potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem niektórych leków i innych metod terapeutycznych. W wątpliwych przypadkach celowa może być konsultacja z doświadczonym specjalistą.

W podsumowaniu stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska lek. Krzysztofa Jaworskiego spełnia warunki określone w art. 13.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65 poz. 595 z późn. zmianami), a tym samym stawiane rozprawom doktorskim na stopień doktora nauk medycznych, a zaprezentowana przeze mnie ocena upoważnia mnie do skierowania do Wysokiej Rady wniosku o dopuszczenie lek. Krzysztofa Jaworskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na ogromne walory pracy doktorskiej, jej niezaprzeczalne implikacje kliniczne przedkładam Wysokiej Radzie wniosek o wyróżnienie.

Warszawa 28 września 2023 roku

prof. dr hab. n. med. Magdalena Łętowska
Specjalista chorób wewnętrznych
i transfuziologii
ZUS 2474797