Prof. dr hab.n.med. Marek Dabrowski
Ordynator Klinicznego Oddziału Kardiologicznego
Szpital Bielański im. Ks. J. Popiełuszki,
Ul. Cegłowska 80, 01-809 Warszawa

Recenzja pracy lek. med. Moniki Gawor pt. „Znaczenie kliniczne wybranych biomarkerów włóknienia mięśnia sercowego w kardiomiopatii przerostowej".

Praca została wykonana pod kierunkiem prof. dr hab.n.med. Jacka Grzybowskiego. Określenie ryzyka nagłego zgonu sercowego ma znaczenie pierwszoplanowe u chorych z kardiomiopatią przerostową. Na tej podstawie podejmowane są decyzje terapeutyczne dotyczące tych chorych. Istniały różne skale oceny klinicznej ryzyka nagłego zgonu sercowego (SCD) w zasadzie nie różniące się istotnie. Obecnie powszechnie stosuje się skalę Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, wg której można ocenić procentowe prawdopodobieństwo 5-letniego ryzyka SCD. Jest ona podstawą stosowania leczenia prewencyjnego przy pomocy kardiowertera-defibrylatora. Podważana jest jednak czułość stosowanej skali, ponieważ zdarzają się zgony u osób o szacowanym niskim ryzyku tego powikłania na jej podstawie. Wykazano zbieżność pomiędzy rozległością włóknienia śródmięśniowego w kardiomiopatii przerostowej, a ryzykiem występowania groźnych dla życia zaburzeń komorowych rytmu. Najdokładniejszą metodą oceny rozległości włóknienia śródmięśniowego jest rezonans magnetyczny serca z rejestracją wzmocnienia sygnału w późniejszej fazie badania po podaniu gadolinu (LGE). Ograniczenia w dostępności oraz przeciwwskazania do wykonania rezonansu magnetycznego skłaniają do poszukiwania łatwych do wykonania i powtarzalnych biomarkerów, które odzwierciedlałyby rozległość włóknienia stwierdzone w HCM. Dysponując badaniami chorych z HCM w rezonansie magnetycznym, doktorantka podjęła próbę zbadania, które z dotychczas stosowanych biomarkerów N-końcowy peptyd natriuretyczny typu B i wysokiej czułości troponina T oraz nowych, rzadziej stosowanych w praktyce klinicznej – rozpuszczalna forma receptora ST2 (sST2), galektyna 3 oraz czynnik różnicowania wzrostu 15, mogą być użyteczne w ocenie stopnia niewydolności serca chorych z HCM oraz czy mogą one odzwierciedlać rozległość włóknienia miokardium. W przypadku pozytywnego wyniku przeprowadzonych przez doktorantkę badań, markery te można by uznać za przydatne do oceny zagrożenia zaburzeniami rytmu, a także nagłym zgonem (SCD) chorych z HCM.

Choć w piśmiennictwie są dane potwierdzające przydatność nowych, wybranych przez doktorantkę markerów w różnych stanach kardiologicznych, na ogół związanych z chorobą niedokrwienną serca, to brakuje ich odniesienia do badania w MRI.
Ten ambitnie postawiony, ważny z klinicznego punktu widzenia cel pracy zasługuje na uznanie. Należy podkreślić, że w momencie rozpoczęcia projektu w 2014 r. nie było danych świadczących o jakimkolwiek znaczeniu wymienionych biomerkerów w HCM.

Opis pracy

Praca ma układ typowy dla tego typu opracowań. Jest sformułowana na 60 stronach. Uzupełnia ją 13 rycin i 8 tabel. Zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim i 141 pozycji piśmiennictwa odnoszącego się do omawianego tematu. Dobrze napisany, konkretny wstęp ściśle dotyczy przedmiotu badania. Jest pozbawiony niepotrzebnych, często spotykanych w podobnych pracach dygresji. Wprowadza czytelnika dokładnie w istotę problemu, któremu reszta pracy jest poświęcona. Niestety, oparty jedynie na ostatnich doniesieniach nie odwołuje się do historycznych badań ośrodka, w którym pracuje doktorantka, wykonanych w latach 80-tych i 90-tych XX wieku. Wypunktowane cele pracy i hipotezy badawcze w sposób właściwy precyzują badane zagadnienie. Są sformułowane przejrzyście i bardzo konkretnie. Punktem wyjścia pracy jest ocena wielkości włóknienia w badaniu rezonansem magnetycznym, jako czynnika ryzyka nagłego zgonu sercowego (SCD) w HCM. Projekt polega na zbadaniu, czy łatwiej dostępne w praktyce, badane przy pomocy gotowych zestawów laboratoryjnych, wybrane markery mogą odzwierciedlać rozległość włóknienia, a więc niejako zastąpić ocenę ryzyka SCD dokonywaną na podstawie MRI.
Opis metodyki zawiera precyzyjnie przedstawiony plan prowadzonych badań oraz szczegółowy sposób ich wykonania. Poza zwięzłym opisem rutynowo wykonywanych badań Holtera ekg i echokardiografii zawiera szczegółowy opis badania rezonansu z oceną późnego wzmocnienia pokontrastowego z wykorzystaniem metody 6SD (o 6 odchyleń standardowych większe wzmocnienie w fazie LGE niż w stosunku do prawidłowego mięśnia), co bardzo podnosi wiarygodność badania.
Opis metody kończy omówienie adekwatnie dobranych analiz statystycznych.

Wyniki badań

Uzyskane przez doktorantkę wyniki można streścić w 4 punktach:

1. Stwierdziła korelacje poziomu badanych białek ze stopniem niewydolności serca klasyfikowanej na podstawie NYHA.
2. Rozpuszczalna forma receptora ST2 (sST2) okazała się dobrym markerem komorowych zaburzeń rytmu oraz korelowała ze stopniem przerostu lewej komory w HCM. Jednocześnie autorka nie potwierdziła związku sST2 z ryzykiem SCD.
3. Stwierdziła związek poziomu galektyny 3 ze stopniem niewydolności serca wg NYHA i brak związku tego markera z przerostem mięśnia sercowego.
4. Doktorantka nie wykazała związku trzech nowych, badanych w pracy biomerkerów ze stopniem włóknienia miokardium i oceną ryzyka SCD. Potwierdziła natomiast taki związek dla tradycyjnie stosowanych biomarkerów NT-proBNP i hs-cTnT.

Dyskusja

Dyskusja jest interesującym podsumowaniem uzyskanych wyników i jednocześnie odwołaniem się do pojedynczych prac dotyczących badanego zagadnienia. Niewielkie piśmiennictwo dotyczące znaczenia badanych przez doktorantkę biomarkerów w kardiomiopatii przerostowej powoduje, że uzyskane przez nią wyniki są ważnym, znaczącym głosem w dyskusji dotyczącej oceny zagrożenia nagłym zgonem. Uznanie jakie znalazła także jej praca potwierdzają dotychczasowe publikacje fragmentów przeprowadzonych badań.

Podsumowaniem przeprowadzonych badań jest 8 wniosków. Zdaniem recenzenta jedynie 4 z nich są wartościowym podsumowaniem uzyskanych wyników.

Pierwszy wniosek jest fragmentem przeprowadzonej dyskusji i jest przesłaniem ogólnym. Podobnie wnioski 3 i 4. Wartościowe, będące rzeczywistym podsumowaniem badań są wnioski 2; 5; 6; 7. Wniosek 8 jest zbyteczny, jest powtórzeniem w części wniosku 1.

Podsumowanie

Mam kilka uwag krytycznych. Badaniem, doktorantka objęła 60 kolejnych – jak pisze, pacjentów kliniki. Spowodowało to, że ich średni wiek przekroczył 50 lat, a najmłodsi byli w wieku przekraczającym 40 lat. Wiadomo, że największe zagrożenie SCD dotyczy chorych z HCM w wieku młodym. Dotyczy to szczególnie chorych z obciążającym wywiadem rodzinnym oraz uprawiających sport. Dlatego

też chętnie widziałbym, może w przyszłości uzupełnienie grupy badanej o chorych w wieku 18-40 lat. Większość badanych byli to chorzy w pełni lub prawie w pełni wydolni (I i II NYHA). Jedynie 5/60 chorych było w III NYHA. Dobrana losowo badana grupa nie odzwierciedla więc rzeczywistego spektrum chorych z HCM. Oczywiście recenzent rozumie, że dobór badanej grupy był kwestią wyboru badacza – losowy lub świadomy. Jednakże sugerowałbym poszerzenie badań na grupę chorych młodszych oraz z wyraźniejszą manifestacją kliniczną niewydolności serca.

W omówieniu znaczenia NT-proBNP przy odwołaniu się do norm tego biomarkera badaczka nie uwzględnia wieku (str. 52) badanych. Inny jest zakres norm NT-proBNP dla 40 latków, inny dla 60 latków.

Drobna pomyłka w tekście na str. 38 – autorka odwołuje się do tab. 7, a w rzeczywistości tabela ta ma nr 6.

W piśmiennictwie autorka przytacza 4 prace własnego autorstwa, w tym 2 mają ten sam tytuł – opublikowane są w różnych czasopismach w 2017 i 2018 roku – pozostawiam to bez komentarza.

Na koniec chcę wyrazić swoje zdziwienie. Autorka, prawdopodobnie z inspiracji promotora, jest kontynuatorką badań nad kardiomiopatią przerostową, które w jej ośrodku były prowadzone już w latach 80 i 90 XX wieku. Instytut Kardiologii był jednym z pierwszych w Polsce badającym w sposób planowy takich chorych. Zespoły nad tym pracujące były znane w Europie i obecne w głównym nurcie badań nad kardiomiopatiami. Pierwszą w kraju i jedną z pierwszych klasyfikacji ryzyka nagłego zgonu zespoły kierowane przez prof. Witolda Rużyłło i prof. Wandę Rydlewską-Sadowską opublikowały w 1989 r. w Kardiologii Polskiej na podstawie własnych doświadczeń i obserwacji (Kard. Pol. 1989; 32: 57).

Tak więc doktorantka nie znalazła się w „próżni", a jest kontynuatorką prac swoich poprzedników. W recenzowanej pracy nie znalazłem żadnego nawiązania do tej tradycji badawczej, także wśród 141 pozycji bardzo aktualnego piśmiennictwa.

Reasumując

Recenzowana praca jest bardzo dobrze napisana, zwięzła i bardzo konkretna. Przeczytałam ją z dużym zaciekawieniem, oczekując, niemal jak w czytanej powieści , co wydarzy się w kolejnym rozdziale. Uzyskane wyniki są interesujące i

porządkują dotychczasową wiedzę. Uważam, że ten kierunek badań należy kontynuować uwzględniając szersze spektrum chorych z HCM.

Doktorantka sama doceniła wartość przeprowadzonych badań. Wyręczając recenzenta stwierdziła kilkakrotnie, że uzyskane wyniki są – cytuję „dużym wkładem do wiedzy na temat HCM i wpłyną na ukierunkowanie dalszych projektów naukowych", etc.

W tej sytuacji zgodnie doceniając wagę i znaczenie recenzowanej pracy zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego o dopuszczenie lek. med. Moniki Gawor do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab.n.med. Marek Dąbrowski

Ordynator-Kierownik Kliniki Kardiologii
Oddziału Fizjoterapii II Wydziału Lekarskiego
Prof. dr hab. n. med. Marek Dąbrowski

7.09.2018.