Prof. dr hab.n.med. Katarzyna Mizia-Stec
I Katedra i Klinika Kardiologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Ziołowa 45-47
40-635 Katowice

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Barbary Chybowskiej

Temat rozprawy: „Przydatność oceny czynności włókien podłużnych lewej komory w przewidywaniu występowania istotnych zwężeń tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu"

Przeszczep serca jest formą leczenia skrajnej skurczowej niewydolności serca. Jednym z powikłań w stosowanej po przeszczepie immunosupresji jest szybki rozwój choroby tętnic wieńcowych przeszczepionego serca (CAV). Rejestracja wczesnych zaburzeń kurczliwości jako wykładnika zmian zwężających naczynia wieńcowe jest ciekawą hipotezą badawczą o znaczeniu praktycznym.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska Barbary Chybowskiej dotyczy ww problemu. Praca ma charakter nowatorski, a wykazanie przydatności diagnostyki w oparciu funkcję włókien podłużnych stwarza nowe perspektywy na przyszłość. Ma to znaczenie praktyczne, bo dotyczy chorych po przeszczepie serca z wieloletnim wywiadem inwazyjnych badań diagnostycznych.

Warto podkreślić, że praca powstała **w ośrodku, który od lat zajmuje się zabiegami przeszczepu serca, co umożliwiło Doktorantce przeprowadzenie badań w unikalnej liczebnie grupie chorych po przeszczepie serca.**

Dysertacja przygotowana jest niezmiernie rzetelnie. Spełnia wszelkie wymogi stawiane tego rodzaju pracom - zawarta jest na 134 stronach – układ pracy jest typowy, praca zawiera następujące rozdziały: Wprowadzenie, Cele Pracy, Grupa badana, Metodyka badania, Wyniki, Omówienie wyników i dyskusja oraz Wnioski. Pracę uzupełniają Streszczenie, Spis tabel, Spis rycin, Bibliografia. Na wstępie pracy zamieszczony jest szczegółowy Wykaz skrótów. Redakcyjny podział pracy na rozdziały i ich wzajemne proporcje nie budzą zastrzeżeń.

Wstęp stanowi dobrze dopracowany materiał będący aktualnym przeglądem danych na temat choroby tętnic wieńcowych serca przeszczepionego. Autorka uwzględnia w tej części pracy epidemiologię, patogenezę, diagnostykę, zarówno biochemiczną – biomarkery oraz echokardiograficzną. Sposób prezentacji danych wskazuje na duże doświadczenie kliniczne Autorki. Najciekawszą moim zdaniem częścią wstępu jest rozdział poświecony diagnostyce CAV – Autorka

analizuje różne metody i ich ograniczenia. Poświęca dużo miejsca ocenie mechaniki mięśnia sercowego. Są to bardzo aktualne dane, przedstawione w sposób usystematyzowany, które mogą być podstawą monografii / pracy poglądowej.

Autorka wyznaczyła kilka celów pracy. Zasadniczy cel pracy to ocena możliwości wykorzystania analizy czynności włókien podłużnych w prognozowaniu istotnego zwężenia tętnic wieńcowych w sercu przeszczepionym. Równocześnie Doktorantka weryfikowała znaczenie klasycznych parametrów echokardiograficznych, wybranych biomarkerów, oraz elementów charakterystyki klinicznej, w tym czynników ryzyka jako czynników predykcyjnych.

Do badań Doktorantka włączyła łącznie 85 kolejnych chorych po przeszczepieniu serca. Kryteria wyłączenia – określone precyzyjnie (ostre odrzucanie w biopsji miokardium, LBBB, blok dwuwiązkowy, stymulacja komorowa, infekcja) - z wyjściowych 100 chorych 15 zostało wyłączonych z badania.

Protokół badania uwzględniał ocenę kliniczną, badania podstawowe (EKG, badania laboratoryjne), stężenia biomarkerów, wyniki badań obligatoryjnych wykonywanych u chorych z sercem przeszczepionym (biopsja miokardium, koronarografia) oraz badanie echokardiograficzne – metoda, której znaczenie weryfikuje dysertacja.

Rozdział Metodyka zawiera przede wszystkim rzetelny opis badania echokardiograficznego – Doktorantka definiuje analizowane parametry oceniane metodą tkankowej echokardiografii doplerowskiej (TDI) oraz metodą *„speckle tracking"* (STE). Zamieszcza w pracy dokumentację zdjęciową, w tym krzywe odkształcenia podłużnego z cechami skracania poskurczowego. Pozostałe elementy protokołu badania przedstawione są w sposób skrócony, co nie umniejsza jej wartości, a wręcz sprawia, że praca jest przejrzysta.

Analiza statystyczna uwzględnia szereg metod, które potem Doktorantka adekwatnie wykorzystuje prezentując wyniki pracy.

Wyniki pracy przedstawiono na 44 stronach z wykorzystaniem 21 tabel i 22 rycin, co stanowi bardzo rzetelną dokumentację.

Na wstępie Wyników zamieszczono charakterystykę kliniczną pacjentów – średni wiek pacjentów to 47 lat, badanie przeprowadzano ok. 6 lat po przeszczepieniu, koronarografia wykazała zmiany w naczyniach wieńcowych u 41 chorych – u 19 chorych stwierdzano obecność przynajmniej 1 istotnego zwężenia. Porównanie grup z i bez istotnego zwężenia wykazało większą częstość PCI i przewlekłej niewydolności nerek u chorych z istotnymi zwężeniami.

Analiza czynności włókien podłużnych lewej komory wykazała wartość diagnostyczną jedynie dla maksymalnego wskaźnika skracania poskurczowego (maxPSSI). Analiza segmentów odpowiadających unaczynieniu wieńcowemu wykazała porównywalną wartość diagnostyczną maxPSSI dla wszystkich 3 głównych tętnic wieńcowych. Analiza ta cechowała się bardzo dużą powtarzalnością (97%)

i umiarkowaną odtwarzalnością (80%). Autorka dokładnie podaje ilość ocenianych segmentów – aż u 81% chorych analiza obejmowała wszystkie segmenty lewej komory; u kolejnych 12% chorych z analizy wykluczono maksymalnie 2 segmenty. Powyższe dane świadczą o dokładności obrazowania, dobrym oknie akustycznym i dzięki temu możliwości właściwego wnioskowania.

Obecność nasilonego skracania poskurczowego wiązała się z obecnością odcinkowych zaburzeń kurczliwości. Standardowe parametry echokardiograficzne okazały się mało przydatne w przewidywaniu istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej. Podobnie nie stwierdzono znaczenia NT-proBNP i CRP. Spośród klasycznych czynników ryzyka jedynie przewlekła niewydolność nerek zwiększała ryzyko CAV. Z kolei analiza czynników ryzyka związanych z przeszczepieniem wykazała, że czas po przeszczepieniu oraz wiek dawcy mogą być przydatne w szacowaniu ryzyka CAV – łączna ich ocena miała dużą ujemną wartość prognostyczną.

Ostatecznie wyniki analizy wieloczynnikowej potwierdziły znaczenie skracania podkurczowego – nasilone skracanie poskurczowe i czas po przeszczepieniu były niezależnymi czynnikami predykcyjnymi występowania istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej.

Bardzo ciekawe dane przedstawiła Doktorantka porównując różne strategie diagnostyczne. Okazało się, że nasilone skracanie poskurczowe cechowało się optymalną kombinacją czułości i swoistości; łączna ocena tego parametru i czas po przeszczepieniu serca > 5,5 roku miały największą czułość i ujemną wartość predykcyjną dla przewidywania istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej. Doktorantka przedstawiła także opcję diagnostyczną dla chorych, u których nie oceniano czynności włókien podłużnych – wówczas spełnienie minimum jednego z trzech parametrów: wiek > 40rż, s'RV< 6,5cm/s, LVEDV > 100ml przemawiało za istotnymi zmianami w naczyniach wieńcowych. Wykorzystując powyższe wyniki Doktorantka przedstawiła schemat diagnostyczny u chorych z sercem przeszczepionym – schemat przejrzysty, użyteczny klinicznie zamieszczony i omówiony w Dyskusji.

Badania przedstawione w rozprawie wzbogacają wiedzę na temat diagnostyki przesiewowej w kierunku zmian w naczyniach wieńcowych u chorych po przeszczepie serca.

Powyższe wyniki zostały wyczerpująco omówione w Dyskusji. Autorka odniosła się do danych literaturowych i umiejętnie połączyła ze sobą poczynione obserwacje. W sposób usystematyzowany, logiczny Doktorantka analizuje kolejne tematy, korzystając z bardzo szerokich danych literaturowych, co dowodzi dogłębnego przestudiowania wielu doniesień naukowych. Najcenniejszą moim zdaniem częścią Dyskusji jest analiza czynności włókien podłużnych. Autorka podejmuje kontrowersyjny temat jakim jest mechanizm skracania podkurczowego i rozważa w jakim stopniu PSS reprezentuje aktywny skurcz czy pasywny odrzut. Zamieszcza świetny dydaktycznie schemat obrazujący mechanizm skracania poskurczowego. Odnosi się do danych na temat PSS w zawale serca i stabilnej chorobie wieńcowej. Ostatecznie w oparciu o wyniki Autorki, rzeczywiście brak nasilonego skracania poskurczowego dobrze

identyfikuje chorych bez zmian w naczyniach wieńcowych po przeszczepie serca i może potencjalnie zastąpić rutynową koronarografie w tej populacji.

Należy podkreślić, że jest to nowatorska praca – brak jest danych literaturowych na temat funkcji włókien podłużnych jako markera przedklinicznych zmian w naczyniach wieńcowych po przeszczepie serca. Bardzo wysoki procentowy odsetek analizowanych segmentów lewej komory, znacznie przekraczający dane literaturowe, świadczy o rzetelności i umiejętnościach echokardiografistów uczestniczących w projekcie.

W kolejnych częściach Dyskusji Autorka odnosi się do pozostałych parametrów echokardiograficznych, biomarkerów, charakterystyki klinicznej w odniesieniu do ryzyka CAV.

Warto zwrócić uwagę na zaproponowany przez Autorkę przejrzysty algorytm diagnostyczny do monitorowania choroby tętnic wieńcowych przeszczepionego serca. Algorytm oparty o dane literaturowe oraz wyniki Doktorantki ma szansę wykorzystania praktycznego i powinien być upowszechniony.

Dyskusja zawiera ograniczenia pracy uwzględniające ograniczoną liczebność grupy badanej oraz brak oceny IVUS i brak wyjściowego badania koronarograficznego.

Pracę kończy 5 wniosków będących odpowiedzią na wyznaczone cele pracy.

Właściwie dobrane piśmiennictwo ułożone według kolejności cytowań jest imponujące, gdyż liczy aż 130 pozycji, w tym większość z ostatnich 5 lat. Doktorantka właściwie wykorzystała te informacje, a jej nakład pracy w przygotowanie dyskusji swoich wyników z innymi publikacjami jest duży.

Z roli recenzenta wynikają poniższe drobne uwagi, które w niczym nie umniejszają wysokiej oceny pracy:

- Czynnikami zakłócającymi ocenę odkształcenia lewej komory był przebyty zabieg PCI po przeszczepieniu (w grupie z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych n=7 vs n=1 w grupie bez istotnych zwężeń, p<0,001) i zawał serca po przeszczepieniu (n=1 vs n=1) – te dane należy uwzględnić wśród ograniczeń pracy.
- Pewien niedosyt dotyczy danych na temat biomarkerów. Autorka ograniczyła się jedynie do CRP i NT-proBNP. Być może taki dobór markerów wynikał z faktu dostępności wyników standardowej oceny laboratoryjnej chorych po przeszczepie serca. Sądzę, że praca jest bardzo wartościowa, a dodanie aspektu dwóch standardowych biomarkerów nieswoistych dla niedokrwienia i wątpliwych, jeżeli chodzi o patogenezę CVA, nie wzbogaciło jej w istotny sposób.

Rozprawa doktorska

lek. Barbary Chybowskiej

temat rozprawy: „Przydatność oceny czynności włókien podłużnych lewej komory w przewidywaniu występowania istotnych zwężeń tętnic wieńcowych w przeszczepionym sercu"

stanowi dobrze opracowaną dysertację poświęconą bardzo aktualnemu problemowi w kardiologii. Praca spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych, a równocześnie stanowi materiał, który może być podstawą publikacji w wysokopunktowanym czasopiśmie naukowym. Praca ma istotne znaczenie praktyczne – jej wyniki można uznać za próbę wypracowania standardów oceny echokardiograficznej u chorych po przeszczepie serca.

Biorąc pod uwagę:

- nowatorski charakter pracy,
- jej wartość merytoryczną – wyniki pracy stwarzające możliwość wypracowania nowych standardów diagnostycznych u chorych po przeszczepie serca,
- nakład pracy Autorki

pracę oceniam bardzo wysoko i zgłaszam wniosek o jej wyróżnienie.

Równocześnie mam zaszczyt przedstawić **Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Kardiologii im. Prymasa Wyszyńskiego** wniosek o dopuszczenie **lek. Barbary Chybowskiej** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Katowice, 31.10.2016r.

KIEROWNIK
I Katedry i Kliniki Kardiologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Mizia-Stec