UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI
Katedra i Klinika Kardiologii
Woj. Szpital im. Wł. Biegańskiego
91-347 ŁÓDŹ, KNIAZIEWICZA 1/5
tel./fax 633-33-09, centr. 251-80-11

OCENA

rozprawy doktorskiej lekarz medycyny lekarz Małgorzaty Stępień-Wojno pod tytułem „Identyfikacja przyczyn nagłego zatrzymania krążenia u pacjentów bez jawnej choroby serca: ocena kliniczna, badania rodzinne i genetyczne sekwencjonowaniem następnej generacji"

Choroby układu krążenia zajmują pierwsze miejsce na liście przyczyn zachorowań i niestety również zgonów w krajach rozwiniętych. Nagła śmierć sercowa jest najbardziej dramatycznym, a nierzadko pierwszym objawem patologii sercowo-naczyniowych. Rocznie odnotowuje się ok. 1000 przypadków nagłych zgonów sercowych na milion osób. Występują one u ludzi w różnym wieku, często u bardzo młodych. Dotyczą zarówno pacjentów leczących się wcześniej z powodu problemów kardiologicznych jak i osób wcześniej na nic nie chorujących. Najczęstszą bezpośrednią przyczyną nagłej śmierci serowej jest groźna tachyarytmia komorowa. Dzięki podjętej w porę przez świadków zdarzenia akcji reanimacyjnej część ofiar nagłego zatrzymania krążenia udaje się uratować. Szacuje się jednak, że do ok. połowy tych incydentów dochodzi w momencie kiedy ich ofiary są same. Dysponujemy obecnie szeregiem działań zapobiegawczych w stosunku do pacjentów wysokiego ryzyka. Należy do nich farmakoterapia, zmiana stylu życia, modyfikacja substratu arytmicznego na drodze rewaskularyzacji czy ablacji oraz wszczepienie

kardiowertera – defibrylatora. Problemem jednak pozostaje właściwa identyfikacja pacjentów wysokiego ryzyka.

Jedyny dotychczas parametr wymieniany w wytycznych do wszczepienia ICD, czyli niska frakcja wyrzutowa lewej komory jest bardzo niedoskonałym wskaźnikiem i wiadomo, że zarówno nie wszystkie osoby z prawidłową EF są bezpieczne jak i nie wszystkie osoby z niską EF umierają nagle. W poszukiwaniach doskonalszych sposobów stratyfikacji ryzyka nagłego zatrzymania krążenia mogą być może pomóc metody genetyczne gdyż wielokrotnie opisywano przypadki rodzinnego występowania nagłych zgonów. Rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Stępień – Wojno bardzo dobrze wpisuje się w nurt badań nad tym zagadnieniem.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska ma typowy układ. Rozpoczyna się spisem treści i wykazem skrótów, po których następuje 9 rozdziałów pracy zakończonej streszczeniem w języku polskim i angielskim, spisem tabel i rycin oraz wykazem piśmiennictwa.

We Wstępie doktorantka wyczerpująco omawia aktualną wiedzę na temat epidemiologii oraz przyczyn nagłego zgonu sercowego i nagłego zatrzymania krążenia. Szczególnie dużo miejsca poświęca dziedzicznym pierwotnym zespołom arytmicznym co jest całkowicie zrozumiałe biorąc pod uwagę tematykę rozprawy. Wstęp wraz z kolejnym rozdziałem pt. „Postępowanie diagnostyczne u osób po wystąpieniu SCA" stanowi wartościowe kompendium wiedzy o nagłej śmierci sercowej, w którym przystępnym językiem opisano również wyniki badań genetycznych przeprowadzanych dotychczas w tej grupie pacjentów. Główne

założenia pracy w sposób logiczny wynikają z informacji w tym kompendium przedstawionych.

Lek. Małgorzata Stępień – Wojno wytyczyła 5 jasno sformułowanych celów swoich dociekań:

1. Zdefiniowanie przyczyny uSCA u pacjentów w oparciu o standardowy protokół badania z oceną okoliczności zdarzenia oraz dane z okresu obserwacji bezpośrednio po wystąpieniu uSCA
2. Rozszerzenie diagnostyki przyczyn uSCA o badanie rodziny pacjenta
3. Rozszerzenie diagnostyki przyczyn uSCA o badania genetyczne następnej generacji u probanta – wytypowanie rzadkich wariantów i ocena ich występowania w rodzinie
4. Ocena częstości występowanie znanych polimorfizmów genowych powiązanych z kanałopatiami oraz ocena znaczenia polimorfizmu p.LYS897Thr w genie KCNH2 u probantów z obecnym rzadkim wariantem
5. Ocena rokowania u pacjentów po uSCA i znaczenia kilkuletniej obserwacji klinicznej w identyfikacji przyczyn SCA

Wymienione cele doktorantka konsekwentnie realizowała stosując adekwatną do tego metodykę dokładnie opisaną w rozdziale 5. Jej zrozumienie ułatwia czytelny graficzny schemat. Uzyskane wyniki poddała analizie statystycznej przy użyciu właściwie dobranych testów.

Grupę badaną stanowiło 140 osób: w tym 44 pacjentów po epizodzie niewyjaśnionego nagłego zatrzymania krążenia i 96 ich krewnych (91 pierwszego i 5

drugiego stopnia). Pacjenci byli osobami stosunkowo młodymi (śr. 36 lat) dotychczas nie chorującymi, u których nagłe zatrzymanie krążenia było pierwszym objawem choroby. Kobiety stanowiły 48 % tej grupy.

W pracy podano migotanie komór jako najczęstszą przyczyną SCA (77%). Proszę doktorantkę o informację jakiemu szczęśliwemu przypadkowi te 44 osoby zawdzięczają przeżycie incydentu arytmicznego i w jaki sposób udało się zarejestrować EKG skoro nie byli to ludzie wcześniej diagnozowani ani leczeni, a u 18% SCA wystąpiło podczas odpoczynku/snu.

Lek. Małgorzata Stępień -Wojno zaplanowała przebadanie bardzo ciekawej grupy osób bez choroby strukturalnej serca. W celu jej wykluczenia przeprowadziła szereg badań nieinwazyjnych elektrokardiologicznych (12 odprowadzeniowy elektrokardiogram, przedłużona rejestracja ekg, próba wysiłkowa) i obrazowych (echokardiografia, CT, CMR). W tabeli 3 podano, że angioCT lub koronarografię wykonano u 100% badanych. Proszę o wyjaśnienie ilu pacjentom wykonano koronarografię i jakie były wskazania do diagnostyki inwazyjnej gdyż rozumiem, że nie wykazała ona u nikogo istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych dzięki czemu osoby te mogły zostać włączone do badania.

Na podstawie zebranych według przyjętego protokółu danych klinicznych, doktorantka zdołała ustalić przyczynę nagłego zatrzymania krążenia aż u 39 % badanych pacjentów. Uważam, że to bardzo ważne dokonanie podkreślające niezmiernie istotną rolę skrupulatnie i rzetelnie przeprowadzonego wywiadu lekarskiego i badania przedmiotowego, które wraz z wynikiem powszechnie

dostępnego badania dodatkowego jakim jest spoczynkowy elektrokardiogram doprowadza w znacznym odsetku przypadków do sukcesu diagnostycznego.

Dzięki wykonanym badaniom genetycznym doktorantka postawiła rozpoznanie u jednego pacjenta (CPVT) i potwierdziła rozpoznanie postawione na podstawie oceny klinicznej u dwóch pacjentek (LQTS). Zidentyfikowała aż 23 rzadkie warianty genetyczne w tym 16 nowych. Jeśli któryś z nich w przyszłości zostanie uznany za patogenny (co według doktorantki jest bardzo prawdopodobne np. w odniesieniu do wariantu p.Arg965His w genie SCN5A) to lek. Małgorzata Stępień-Wojno będzie mogła przypisać sobie pionierskie odkrycie w tej dziedzinie. Ciekawi mnie jednak w jaki sposób doktorantka wyjaśni trend do częstszego występowania SCD w rodzinie pacjentów bez rzadkiego wariantu genetycznego w stosunku do tych, u których taki wariant znaleziono. Czyżby miał on jakieś znaczenie ochronne?

Wartość naukową pracy lek. M. Stępień – Wojno niewątpliwie podnosi fakt poddania badanych pacjentów kilkuletniemu okresowi obserwacji, w którym doktorantka poczyniła kolejne ciekawe spostrzeżenia wskazujące np. na niekorzystne rokowniczo współistnienie niektórych wariantów i polimorfizmów w genie KCNH2 oraz stopniowy spadek wartości LVEF sugerujący rozwój kardiomiopatii rozstrzeniowej u pacjentów z wariantami FLNC.

Bardzo interesującą częścią pracy jest opis korelacji genotypowo- fenotypowych w badanych rodzinach. Ten rozdział, ilustrowany schematami rozrysowanych rodowodów czyta się nieomal jak powieść detektywistyczną, w której narrator

prowadzi dochodzenie analizując wydarzenia z przeszłości i szukając w nich wytłumaczenia dla incydentów z teraźniejszości. Tak drobiazgowe prześledzenie losów rodzin probandów wymagało wręcz benedyktyńskiej pracy ale zaowocowało m.in. wykryciem arytmii komorowej u ośmiu krewnych i postawieniem prawdopodobnego rozpoznania choroby arytmicznej u siedmiu. Potwierdzenie zasadności badań (również genetycznych) członków rodzin pacjentów którzy zmarli nagle bądź przeżyli incydent nagłego zatrzymania krążenia uważam za kolejne ważne i oryginalne dokonanie doktorantki.

Ciekawym i rzadko spotykanym w pracach doktorskich pomysłem jest wprowadzenie po rozdziale „Wyniki" krótkiego ich omówienia przygotowującego czytelnika do Dyskusji. Zajmuje ona 8 stron, na których doktorantka omawia uzyskane wyniki w sposób potwierdzający dogłębną znajomość tematu i przedstawia je na tle danych z literatury naukowej.

Na podstawie uzyskanych wyników lek. M. Stępień – Wojno wyciągnęła 5 wniosków w pełni korespondujących z postawionymi na wstępie celami badawczymi.

Praca doktorska lek. Małgorzaty Stępień – Wojno liczy 95 stron. Zawiera 134 dobrze dobrane i aktualne pozycje piśmiennictwa. Są to przede wszystkim doniesienia zagraniczne – doliczyłam się jedynie 3 publikacji polskich autorów. Praca doktorska jest ilustrowana jedenastoma rycinami i piętnastoma czytelnymi tabelami. Została przygotowana z zachowaniem ogromnej staranności edytorskiej, napisana ładnym, przystępnym językiem z zachowaniem akapitów.

Z obowiązku recenzenta muszę wspomnieć o pewnych niezręcznościach nomenklaturowych. Określenie „Holter EKG" wielokrotnie używane w pracy jest określeniem nieprawidłowym choć niestety potocznie często używanym. W pracy naukowej właściwsze byłoby zastosowanie nazwy „24 godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera". W aktualnym nazewnictwie nie istnieje też pojęcie „salwa" dla określenia arytmii komorowej czy nadkomorowej.

Powyższe drobne uwagi nie wpłynęły oczywiście na moją ogólną bardzo pozytywną ocenę pracy doktorskiej, którą uważam za ciekawą i posiadającą wiele nowatorskich elementów oraz implikacji klinicznych. Przekazana mi do recenzji praca dowodzi głębokiej znajomości omawianej przez doktorantkę dziedziny i stanowi samodzielne, autorskie rozwiązanie aktualnego problemu badawczego. Dlatego pragnę przedstawić Radzie Naukowej Instytutu Kardiologii wniosek o dopuszczenie lekarz medycyny Małgorzaty Stępień -Wojno do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Z uwagi na wysoką wartość naukową i praktyczną rozprawy doktorskiej wnioskuję o jej wyróżnienie

Łódź dnia 22. 12.2020

Prof. dr hab. n. med.
MAŁGORZATA KURPESA
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
5-76-0104-9

Małgorzata Kurpesa