

## Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. med. **Anny Kamili Woźnickiej** pt. **„Przydatność podłużnego odkształcenia mięśnia sercowego oraz markerów laboratoryjnych w prognozowaniu rozwoju zaburzeń tolerancji wysiłku u chorych po zawale serca z uniesieniem odcinka ST”**

Przedstawiona mi do oceny praca ma typowy dla rozprawy doktorskiej układ i zawiera następujące części: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie, ograniczenia pracy i wnioski. Rozprawa liczy 135 stron, zawiera 185 pozycji piśmiennictwa, 17 rycin, 12 tabel, co stanowi materiał adekwatny do zakresu poruszanych w pracy zagadnień. Praca przygotowana jest przejrzysto i nowocześnie – użyta w niej poprawna polszczyzna ułatwia lekturę, zrozumienie i analizę interesujących danych uzyskanych przez Autorkę.

Tematem rozprawy jest **Przydatność podłużnego odkształcenia mięśnia sercowego oraz markerów laboratoryjnych w prognozowaniu rozwoju zaburzeń tolerancji wysiłku u chorych po zawale serca z uniesieniem odcinka ST**. Temat jest niezwykle ciekawy, ponieważ dotyczy dwóch nowych parametrów, jakimi są: podłużne odkształcenie mięśnia sercowego (GLS) oraz nowy marker laboratoryjny (białko ST-2) u chorych po zawale serca.

Zawał serca jest powszechną chorobą prowadzącą w istotnym stopniu do powstania niewydolności krążenia. Liczba chorych po przeżytym zawale serca będzie niestety tylko wzrastać w naszym społeczeństwie wraz z narastającym rozpowszechnieniem otyłości, cukrzycy i palenia tytoniu. Co więcej, wraz z rozwojem nowoczesnego leczenia interwencyjnego i farmakologicznego liczba chorych, która przeżyje pierwszy i następny zawał będzie również rosła. Wprowadzenie nowych markerów, które pozwolą na zidentyfikowanie grupy o potencjalnie niekorzystnym przebiegu klinicznym, szczególnie we wczesnym okresie, w trakcie hospitalizacji, jest niezwykle ważne. Obecnie stosowane metody identyfikacji ww. chorych, i to zarówno echokardiograficzne, jak i biochemiczne, są niedoskonałe.

Zatem możliwość dodania nowych markerów zwiększających wartość prognostyczną

odkształcenia podłużnego oraz markerów laboratoryjnych, w szczególności białka ST-2, może stanowić niezwykle ważne zagadnienie kliniczne. Dodatkowo, również ze względu na łatwość oznaczania, zarówno odkształcenia podłużnego, jak i poziomego białka ST-2 w surowicy, wyniki tej pracy mogą mieć natychmiastowe implikacje kliniczne i terapeutyczne.

Współczesne rozpoznanie i leczenie pozawałowej niewydolności krążenia stanowi trudny i złożony problem kliniczny, ponieważ zazwyczaj w pierwszym okresie rozwoju choroby wywołuje niecharakterystyczne objawy, a nawet może przebiegać bezobjawowo. We wczesnej diagnostyce bierze się pod uwagę ocenę stanu klinicznego, wyniki badań obrazowych (Echokardiografia, CT, MRI) i laboratoryjnych (Troponina, BNP).

Szacuje się, że u ok. 40% chorych po zawale serca dochodzi do rozwoju niewydolności krążenia. W piśmiennictwie istnieją nieliczne publikacje na temat nowych obiektywnych metod selekcji pacjentów o wysokim ryzyku rozwoju niewydolności krążenia. Brakuje natomiast publikacji dotyczących badań nad zależnością między stopniem odkształcenia podłużnego połączonego z oznaczaniem poziomego białka ST-2 a skutkami klinicznymi.

Dlatego też temat pracy lek. med. **Anny Kamili Woźnickiej** należy uznać za poznawczo i twórczo istotny.

**Tytuł** pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy.

We **Wstępie** Autorka zapoznaje czytelnika z epidemiologią pozawałowej niewydolności serca oraz omawia mechanizmy immunologiczne, morfologiczne i hemodynamiczne przebudowy. Opisuje miejsce echokardiografii w ocenie funkcji skurczowej i rozkurczowej, a także przedstawia spiroergometrię jako narzędzie diagnostyczne i prognostyczne.

Następnie omawia troponiny sercowe, peptydy natriuretyczne i układ ST-2/II-33 jako niekwestionowane markery uszkodzenia komórek sercowych. W sposób przystępny, dydaktyczny i przemyślany opisuje czynniki wpływające na komórkowe mechanizmy pozawałowej przebudowy lewej komory.

Dużą część wstępu Doktorantka poświęca omówieniu układu ST-2/II-33 oraz ocenie echokardiograficznej funkcji rozkurczowej i odkształcenia podłużnego. Wstęp jest

obszerny i bardzo dobrze opracowany pod względem merytorycznym – stanowi wartościowy element rozprawy, a zarazem użyteczne wprowadzenie do poruszanych w pracy zagadnień. Na 41 stronach Autorka dokumentuje głęboką znajomość piśmiennictwa naukowego i orientację w zagadnieniach związanych z rolą odkształcenia mięśnia sercowego w kierunku podłużnym, ze szczególnym uwzględnieniem funkcji rozkurczowej lewej komory (tu Doktorantka załącza bardzo pomocne informacje o wadze spiroergometrii jako narzędzia diagnostycznego i prognostycznego) oraz zamieszcza charakterystykę wybranych markerów biochemicznych tj. troponin sercowych, peptydów natriuretycznych, układu ST-2/II-33.

**Cel badania** został przedstawiony jednoznacznie, a jego precyzyjny wybór jest wyczerpująco przedyskutowany i dobrze uzasadniony, zarówno pod względem poznawczym, jak i w aspekcie praktycznym analizowanego problemu.

**Materiał** badania jest prawidłowo dobrany. Grupę badaną stanowiło 105 chorych (27 kobiet i 78 mężczyzn – średnia wieku  $60 \pm 10,2$  lat) hospitalizowanych w Klinice Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w trybie nagłym z powodu świeżego, pierwszego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST. Opisy kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badania oraz wykonywania czynności diagnostycznych są wyczerpujące. Dobranie trzydziestu zdrowych ochotników pod względem płci i wieku jako grupy kontrolnej dla wartości referencyjnych białka ST-2 świadczy o głębokim naukowym doświadczeniu Doktorantki.

**Metody** badania opisane zostały bardzo dokładnie i przejrzysto, właściwie dla osiągnięcia zaplanowanego celu pracy. Na podkreślenie zasługuje dobranie grupy chorych leczonych wg najwyższego obowiązującego standardu leczenia (tzn. wszyscy chorzy poddani zostali zabiegowi udrożnienia tętnicy dozawałowej i pierwotnej angioplastyki z użyciem stentu uwalniającego lek antymitotyczny).

Zwraca uwagę dokładność zaplanowanego badania, tzn. rejestracja obrazów najwyższej klasy aparatem echokardiograficznym, niezależna analiza w trybie off line, pomiary parametrów struktury i funkcji serca zgodnie z rekomendacjami Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego i Europejskiej Asocjacji Obrazowania Serca i Naczyń, która świadczy między innymi o tym, że Autorka ma świadomość potencjalnych ograniczeń prac naukowych.

Opis analizy statystycznej, zarówno zmiennych ciągłych w rozkładzie normalnym, jak i innym niż normalny, jest prawidłowy i nowoczesny, co dowodzi opanowania przez Doktorantkę właściwych metod analitycznych.

**Wyniki** badań stanowią o dużej wartości poznawczej rozprawy. Są opisane klarownym językiem. Istotne dane zestawiono w przejrzystych 12 tabelach oraz adekwatnych 17 rycinach. Należy podkreślić niezwykłą dokładność i rzetelność analizy oraz umiejętność kwalifikacji chorych do grup ryzyka. Kwalifikacja chorych na podstawie wartości szczytowego zużycia tlenu uzyskanych w teście spiroergometrycznym po 6 tygodniach od zawału, obiektywizuje stan kliniczny badanego. Doktorantka m.in. stwierdziła, że wartość pola pod krzywą (AUC) określająca przydatność testu w identyfikacji zaburzeń tolerancji wysiłku dla odkształcenia podłużnego lewej komory była najwyższa wśród testowanych parametrów i wynosiła 0,70. GLS był parametrem najlepiej identyfikującym chorych z upośledzoną tolerancją wysiłku. Optymalny punkt odcięcia dla GLS identyfikujący upośledzoną tolerancję wysiłku wynosił 12,3%.

**Omówienie** stanowi klarowną prezentację wyników pracy Doktorantki. Autorka stwierdziła niekorzystny przebieg kliniczny u chorych po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, mimo nowoczesnego leczenia farmakologicznego i interwencyjnego, aż u 66% badanych. Niestety żaden z badanych markerów nie odzwierciedla wszystkich aspektów patofizjologicznych niewydolności serca. Najlepszym pojedynczym predyktorem upośledzenia tolerancji wysiłku okazało się odkształcenie mięśnia sercowego w kierunku podłużnym.

Z uzyskanych danych wynika, iż jedynie odkształcenie podłużne LK i oznaczenie białka ST-2 przyczynia się do poprawy predykcji rozwoju zaburzeń tolerancji wysiłku po zawale serca z uniesieniem odcinka ST. Uwzględnienie takich markerów laboratoryjnych jak BNP i ST-2 zwiększa skuteczność predykcyjną czynników klinicznych, natomiast dodanie markera obrazowego w postaci GLS nieprzekraczającego 12,3% powoduje dalszy wzrost potencjału prognostycznego modelu opartego na czynnikach klinicznych i laboratoryjnych.

Autorka dowodzi doskonałej znajomości literatury dostępnej w badanym zakresie i umiejętności jej krytycznej analizy w zestawieniu z wynikami własnymi. Dyskusja

stanowi bardzo wartościową część tej rozprawy, zaś podrozdział dotyczący ograniczeń pracy świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki.

**Ograniczenia pracy** odzwierciedlają rzetelność naukową Autorki, która akcentuje zarówno niewielką relatywnie grupę badaną, jak również brak seryjności wykonanych badań. Wskazuje na brak oznaczeń laboratoryjnych markerów zapalnych, które niewątpliwie odgrywają dużą rolę w mechanizmie powstania i przebudowy u chorych po zawale mięśnia sercowego.

**Wnioski** stanowią poprawne zamknięcie całości wyводу. Zawierają one najistotniejsze implikacje wykonanych badań:

1. Rozwój zaburzeń tolerancji wysiłku u chorych po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST jest w niezależny sposób determinowany przez mierzone we wczesnym okresie pozawałowym GLS i ST-2.
2. Obniżone wartości wczesnopozawałowego GLS nieprzekraczające 12,3% charakteryzują się wysoką specyficznnością i dodatnią wartością predykcyjną w identyfikacji zaburzeń tolerancji wysiłku w obserwacji 6-tygodniowej, przewyższając w tym aspekcie markery laboratoryjne ST-2, BNP i troponinę I.
3. Podejście diagnostyczne z wykorzystaniem szerokiego spektrum markerów przyczynia się do poprawy predykcji rozwoju zaburzeń tolerancji wysiłku po zawale serca z uniesieniem odcinka ST. Uwzględnienie markerów laboratoryjnych BNP i ST-2 zwiększa skuteczność predykcyjną czynników klinicznych, natomiast dodanie markera obrazowego w postaci GLS powoduje dalszy wzrost potencjału prognostycznego modelu opartego na czynnikach klinicznych i laboratoryjnych.

Wnioski ww. są istotnym głosem w dyskusji.

**Streszczenia** w języku polskim i angielskim prawidłowo podsumowują najważniejsze aspekty rozprawy.

**Wykaz stosowanych skrótów** zamieszczony w porządku alfabetycznym na początku pracy ułatwia jej lekturę, pozwalając na szybką orientację w terminologii używanej przez Doktorantkę.

**Piśmiennictwo** jest niezwykle obszerne i właściwie wybrane, a jego dobór potwierdza bardzo dobrą znajomość dostępnej literatury z zakresu tematyki rozprawy.

Należy podkreślić, że praca powstała pod kierunkiem Pana Profesora Wojciecha Kosmali, którego osoba jest gwarantem najwyższej naukowej jakości i doskonałego warsztatu badawczego.

Podsumowując, stwierdzam że przedstawiona mi do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktorantki i świadczy o doskonałym opanowaniu warsztatu pracy naukowej, oczekiwanym od kandydatki na stopień doktora nauk medycznych.

W mojej ocenie rozprawa **lek. Anny Kamili Woźnickiej** z pewnością spełnia, a nawet wykracza ponad standard wymogów stawianych analogicznym pracom. W związku z tym proszę Wysoką Radę Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie jej Autorki do dalszych części przewodu doktorskiego oraz wnoszę o wyróżnienie pracy za szczególną oryginalność badania oraz istotne znaczenie wyników dla rozwoju dyscypliny naukowej.

Prof. nadzw. dr. hab. n. med.  
Robert Olszewski  
Specjalista Chorób Wewnętrznych  
KARDIOLOG  
nr 1711607

Warszawa, 2018/07/16