



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

I KATEDRA I KLINIKA KARDIOLOGII

dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Ozierański

I Katedra i Klinika Kardiologii

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



RPW/22124/2023 P
Data: 2023-12-04

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY Przewodniczący	
wpt. dnia	04-12-2023
L. dz. RN-BM/	2186

Widi;

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY
Przewodniczący

Ahalon
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Recenzja

Rozprawy doktorskiej lek. Pawła Franczuka

pt. „Znaczenie gospodarki żelazowej w patofizjologii ostrego zapalenia mięśnia sercowego.”

Na rozprawę składają się trzy artykuły (dwie prace oryginalne i jeden artykuł przeglądowy) opublikowane w anglojęzycznych recenzowanych czasopismach ze współczynnikiem oddziaływania (IF – Impact Factor), którego łączna wartość wnosi 9,4 oraz łącznie 300 pkt. MEiN. Lek. Paweł Franczuk jest pierwszym Autorem we wszystkich artykułach.

Doktorant w rozprawie doktorskiej porusza tematykę patofizjologii zapalenia mięśnia sercowego, w tym związku zaburzeń gospodarki żelaza uczestniczących w regulacji odpowiedzi układu immunologicznego i ich wpływu na uszkodzenie kardiomiocytów.

Zapalenie mięśnia sercowego definiuje się jako chorobę zapalną mięśnia sercowego rozpoznawaną na podstawie ustalonych kryteriów histologicznych i immunohistochemicznych. Etiopatogeneza zapalenia mięśnia sercowego jest złożona,

ponieważ jest ono spowodowane przez różnorodne czynniki zakaźne (tj. wirusy, bakterie, grzyby, pasożyty) i niezakaźne (tj. (układowe) choroby o podłożu immunologicznym, leki, szczepionki, toksyny). Lata obserwacji klinicznych i badań eksperymentalnych doprowadziły do opracowania trójfazowego modelu zapalenia mięśnia sercowego składającego się z fazy bezpośredniego uszkodzenia mięśnia sercowego (przez wirusy, toksyny, itp), fazy mediowanej odpowiedzi immunologiczną (wyzwalanie cytokin, przeciwciał i komórek zapalnych, mimikra molekularna) oraz fazy przewlekłego zapalenia bądź ustąpienia tego procesu. Kluczową rolę dla przebiegu zapalenia mięśnia sercowego, a tym samym manifestacji klinicznej i rokowania pacjenta, ma faza druga obejmująca indywidualną odpowiedź organizmu na czynnik wyzwalający, pojawiający się w fazie pierwszej. Szczególnie, że coraz szerzej podważana jest rola konkretnych czynników etiologicznych (np. wirusów) w kontekście rozwoju zapalenia mięśnia sercowego, a ciężar znaczenia i zainteresowanie badaczy przesuwają się w stronę istotności automechanizmów umożliwiających rozpoczęcie, przebieg (w tym jego gwałtowność) i utrzymywanie się procesu zapalnego. Głównymi argumentami przeciwko istotności samego czynnika etiologicznego w rozwoju zapalenia mięśnia sercowego na przykładzie wirusów to: i) powszechność występowania wirusów (szczególnie Parwowirusa B19) vs stosunkowo niski odsetek klinicznego zapalenia mięśnia sercowego; ii) bardzo niski odsetek występowania wirusów w biopsji serca; iii) utrzymywanie się procesu zapalnego pomimo eliminacji wirusa; iv) brak cech procesu zapalnego pomimo obecności wirusa w miokardium.

W ostatnich latach wiedza na temat zapalenia mięśnia sercowego znacznie się poprawiła, lecz wiele pytań nadal pozostaje bez odpowiedzi. Na chwilę obecną nie jest jasne, dlaczego u niektórych pacjentów następuje piorunujące zapalenie mięśnia sercowego lub stopniowa progresja do kardiomiopatii rozstrzeniowej, a u innych powrót do zdrowia następuje samoistnie. Znaczenie terapeutyczne i użyteczność prognostyczna etiopatogenezy, podłoża genetyczne pacjentów i mechanizmy biorące udział w odpowiedzi immunologicznej nadal nie są do końca poznane. Dane takie są jednak niezbędne do dokładnej oceny ryzyka i spersonalizowanej opieki. Co więcej, do opracowania nowych strategii terapeutycznych konieczne jest głębokie zrozumienie mechanizmów rządzących początkiem i postępem choroby.

Lek. Paweł Franczuk jako główne cele rozprawy doktorskiej porusza bardzo ważne i aktualne zagadnienia istotne z punktu widzenia wiedzy o patofizjologii oraz codziennej praktyki klinicznej zapalenia mięśnia sercowego, w tym dotyczące:

- 1) oceny występowania oraz scharakteryzowania zaburzeń gospodarki żelaza u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego;
- 2) określenia wpływu zaburzeń gospodarki żelaza na przebieg kliniczny zapalenia mięśnia sercowego.

Doktorant wybrał odpowiednie narzędzia do uzyskania odpowiedzi na jasno zdefiniowane pytania badawcze.

Doktorant w pracy przeglądowej przybliżył szerokie spektrum powikłań sercowo-naczyniowych oddechowych infekcji wirusowych ze szczególnym uwzględnieniem COVID-19 oraz w tym przedstawił istotne miejsce zapalenia mięśnia sercowego, którego według dotychczasowej wiedzy najczęstszym czynnikiem etiologicznym są wirusy.

Doktorant przeprowadził także oryginalne prospektywne badanie obserwacyjne zgodnie ze standardami prowadzenia badań naukowych. Schemat badania został zaplanowany właściwie i przejrzysto obejmując fazę rekrutacji pacjentów oraz ich obserwacji. Co ważne dla interpretacji wyników była również zebrana grupa kontrolna, a wizyty kontrolne odbyły się w istotnych ramach czasowych (6 tygodni i 6 miesięcy) z punktu widzenia przebiegu klinicznego zapalenia mięśnia sercowego. Zastosowano odpowiednie środki do scharakteryzowania i oceny znaczenia zaburzeń gospodarki żelaza na przebieg kliniczny zapalenia mięśnia sercowego.

Badania wykazały, że u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego częściej występowały nieprawidłowości w parametrach gospodarki żelaza (pomimo braku różnic w parametrach czerwono-krwinkowych) w porównaniu do grupy kontrolnej. Zaobserwowano, że parametry te ulegają normalizacji w ciągu 6 tygodni. Co ciekawe, niedobór żelaza korelował z większą aktywacją neurohormonalną w trakcie hospitalizacji oraz przetrwałą dysfunkcją lewej komory.

Stężenie ferrytyny, czyli białka ostrej fazy, korelowało z obrzękiem i rozległością obszarów późnego wzmocnienia pokontrastowego (LGE) ocenianych metodą rezonansu magnetycznego serca (CMR). Co więcej, niedobór żelaza korelował z rozległością

przetrwalego LGE oraz wzrostu objętości pozakomórkowej (ECV) w CMR po 6 miesiącach od ostrego zapalenia mięśnia sercowego.

Są to prawdopodobnie jedne z niewielu danych, które oceniałyby występowanie i znaczenie zaburzeń gospodarki żelaza na przebieg zapalenia mięśnia sercowego. Stanowią wartościowy punkt wyjściowy do dalszych badań nad znaczeniem gospodarki żelaza w patofizjologii (rozległość stanu zapalnego i uszkodzenia) oraz terapii (potencjalny cel terapeutyczny) zapalenia mięśnia sercowego. Dodatkowo, wyniki badań wydają się potwierdzać dotychczasowe doniesienia o istotności niedoboru żelaza (nawet pomimo niewystępowania anemii) dla przebiegu klinicznego i rokowania pacjentów z niewydolnością serca.

Należy jednocześnie zwrócić uwagę na niewielką grupę badawczą (40 pacjentów) oraz niski odsetek przeprowadzonych wizyt kontrolnych, co z pewnością mogło istotnie wpłynąć na wyniki i jakość analiz. Co więcej, należy zauważyć, że choć metodologicznie spójnie, to jednak diagnoza zapalenia mięśnia sercowego nie była postawiona na podstawie biopsji serca, która jest złotym standardem diagnostyki tej jednostki chorobowej (choć w praktyce w wielu ośrodkach biopsja serca wciąż jest rzadko stosowana oraz bywa klinicznie nieuzasadniona, szczególnie w przypadkach niepowikłanego zapalenia mięśnia sercowego).

Po analizie rozprawy doktorskiej nasuwają się następujące pytania:

1. Czy Doktorant mógłby zdefiniować jakie wartości mogłyby stanowić punkt odcięcia parametrów gospodarki żelaza, które mogłyby stanowić marker gorszego przebiegu zapalenia mięśnia sercowego?
2. Czy doktorant widzi celowość oznaczania parametrów gospodarki żelaza w codziennej praktyce klinicznej i opiece nad pacjentami z zapaleniem mięśnia sercowego?
3. Czy Doktorant widzi możliwość oraz celowość zastosowania terapii specyficznej dla gospodarki żelaza u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego?
4. Jaki zdaniem Doktoranta może być bezpośredni patofizjologiczny wpływ gospodarki żelaza na przebieg i utrzymywanie się zapalenia mięśnia sercowego?
5. Jaki był udział Doktoranta w przeprowadzonych badaniach?

Rozprawa doktorska przekonuje o pasji badawczej i doświadczeniu klinicznym lek. Pawła Franczuka oraz o jakości klinicznej i naukowej ośrodka macierzystego. Należy również podkreślić szczególne znaczenie Pani Promotor Profesor Ewy Jankowskiej, która jest światowym ekspertem z zakresu niewydolności serca, a szczególnie gospodarki żelaza w patofizjologii niewydolności serca.

Pytania, które skłoniły Doktoranta do aktywności naukowej przekonują o rozwiniętej świadomości i umiejętności wyselekcjonowania nowatorskich problemów współczesnej kardiologii oraz poszukiwania odpowiedzi przy pomocy odpowiednio zaprojektowanych badań. Opracowana rozprawa doktorska potwierdza umiejętność samodzielnego rozwiązywania problemów badawczych oraz zdolność logicznego i krytycznego rozumowania. Co więcej, uzyskane przez Doktoranta doświadczenie i wartościowe wyniki stanowią znakomitą podstawę do dalszych badań w tym niezwykle istotnym temacie, stąd zdecydowanie zachęcam do ich kontynuowania.

Uważam zatem, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska odpowiada wymaganiom stawianym rozprawie na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668). Z całym przekonaniem wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Pawła Franczuka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie rozprawy z uwagi na wysoką jakość opublikowanych prac w uznanych czasopismach o międzynarodowym zasięgu.

Uniwersytet Opole

dr hab. n. med. Krzysztof Olszanowski

Lekarz

specjalista kardiologii