

Klinika Kardiologii, Lipidologii
i Chorób Wewnętrznych
z Oddziałem Intensywnego
Nadzoru Kardiologicznego
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Żurawia 14
15-540 Białystok

cz. dz. RN-BM/ 48



Department of Cardiology, Lipidology,
and Internal Medicine with Intensive
Cardiac Care Unit

Medical University of Białystok
Zurawia Street 14
15-540 Białystok

Tel. (+48 600044992)

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Anna Tomaszuk-Kazberuk

Białystok, 30.12.2023r.

Prof. Anna Tomaszuk-Kazberuk

**Recenzja rozprawy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych
i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. Pawła Franczuka
pt. "Znaczenie gospodarki żelazowej w patofizjologii ostrego zapalenia mięśnia
sercowego"**

Niedobór żelaza w kardiologii zwykle rozpatrywany jest w kontekście niewydolności serca (HF). Może występować niezależnie od niedokrwistości lub prowadzić do jej powstania. Udowodniono, że niedobór żelaza może powodować dysfunkcję kardiomiocytów. W wieloośrodkowym badaniu dotyczącym pacjentów z HF wykazano występowanie niedoboru żelaza prawie u 60% pacjentów, podczas gdy niedokrwistość rozpoznano jedynie u około 1/3 chorych. Objawy niedoboru żelaza nie muszą być typowe, dlatego jedynie ocena parametrów gospodarki żelaza pozwala na wykrycie niedoboru żelaza. Niedokrwistość z niedoboru żelaza może zostać nierozpoznana w zwykłym badaniu morfologicznym krwi. Dlatego też ESC zaleca oznaczanie gospodarki żelazowej u każdego pacjenta z HF niezależnie od obecności cech niedokrwistości. Według wytycznych ESC niedobór żelaza u pacjenta z HF stwierdza się przy stężeniu ferrytyny poniżej 100µg/l lub ferrytyny wynoszącej 100–299µg/l przy wysyceniu transferryny żelazem poniżej 20%. Suplementacja dożylna preparatami żelaza uzyskała wysoką klasę wskazań, dlatego, że wiąże się z lepszą jakością życia oraz mniejszą liczbą hospitalizacji związanych z zaostrzeniem HF.

Bardzo niewiele wiadomo na temat patofizjologii zapalenia mięśnia sercowego i udziału gospodarki żelazem w przebiegu tej choroby. Ze względu na to, że zapalenie mięśnia sercowego dotyczy ludzi młodych, a jego przebieg jest bardzo zróżnicowany, każda

U101;
Ataloni
prof. dr hab. Agnieszka Halon

informacja dotycząca mechanizmów, które mogą stanowić potencjalny punkt uchwytu nowych terapii, jest bardzo ważna.

Przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską czytałam z żywym zainteresowaniem i prawdziwą przyjemnością. Temat pracy lek. Pawła Franczuka uważam za bardzo aktualny i mający ważne znaczenie kliniczne, ponieważ dotyka ludzi młodych, aktywnych zawodowo.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska jest oparta o monotematyczny cykl 2 prac oryginalnych oraz pracy przeglądowej, artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed oraz w czasopiśmie polskim Folia Cardiologica. Łączna punktacja IF 9,4, liczba punktów MNiSW 300.

Doktorant jest pierwszym Autorem we wszystkich 3 publikacjach. Wskazuje to na znaczący wkład Doktoranta w opracowanie koncepcji badań, analizę i interpretację danych oraz przygotowaniu tekstu manuskryptów. Pragnę dodać na marginesie, że Paweł Franczuk jest współautorem 4 innych publikacji, a jego łączny IF wynosi 25,535, a liczba punktów MNiSW 630.

Rozprawa zawiera wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, spis treści, streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz stosowanych skrótów, wstęp, opis celów pracy, materiał i metody, kopie opublikowanych prac, podsumowanie wyników i wnioski, bibliografię oraz załączniki, dorobek naukowy, zgodę Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia o współautorstwie. Rozprawa liczy 88 stron. Całość została zredagowana bardzo przejrzyście i starannie.

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy. We wstępie Doktorant w zwięzły sposób przedstawia najważniejsze z punktu widzenia jego rozprawy doktorskiej fakty dotyczące gospodarki żelazem w kontekście patofizjologicznych mechanizmów dotyczących zapalenia mięśnia sercowego. Ten fragment trafnie identyfikuje luki w aktualnym stanie wiedzy, uzasadniając podjęcie tematu badawczego.

Piśmiennictwo w poszczególnych publikacjach jest bardzo bogate, starannie dobrane i odnosi się bezpośrednio do poruszanej w rozprawie problematyki. Liczba pozycji piśmiennictwa do tekstu wynosi 58, natomiast w pracy przeglądowej aż 107. Założenia i cele pracy zostały sformułowane jednoznacznie. Głównym celem badania była ocena związku gospodarki żelaza z przebiegiem ostrego zapalenia mięśnia sercowego.

Pragnę podkreślić, że praca doktorska została przeprowadzona pod okiem Pani Promotor Prof. dr hab. n. med. Ewy Jankowskiej – wybitnego krajowego i międzynarodowego eksperta w dziedzinie gospodarki żelazem, współautorki standardów ESC postępowania w niewydolności serca. Praca powstała w znakomitym, czołowym ośrodku leczenia chorób serca w Polsce, kierowanym przez światowej sławy kardiologa Pana Prof. Piotra Ponikowskiego.

Metodyka badań została szczegółowo przedstawiona w poszczególnych publikacjach. Badania zostały przeprowadzone w Ośrodku Chorób Serca 4. Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, Oddziale Kardiologii Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka - Centrum Medycyny Ratunkowej we Wrocławiu, Centrum oraz Instytucie Chorób Serca Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Prospektywny rejestr pacjentów z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego, którego wyniki zostały przedstawione w publikacjach pt. *“Iron Status and Short-Term Recovery after Non-Severe Acute Myocarditis: A Prospective Observational Study”* oraz *“Iron status and myocardial injury while recovering from acute myocarditis”*, objął pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zapalenia mięśnia sercowego. Chorzy byli oceniani w 3 punktach czasowych: podczas hospitalizacji oraz podczas 2 wizyt ambulatoryjnych – po 6 tygodniach i 6 miesiącach od wypisu ze szpitala. W każdym z punktów czasowych przeprowadzono kompleksową ocenę wskaźników stanu gospodarki żelaza oraz biomarkerów odpowiedzi neurohormonalnej, martwicy kardiomiocytów i stanu zapalnego. Podczas hospitalizacji i po upływie 6 miesięcy wykonywano MRI. Dodatkowo utworzono grupę kontrolną, do której włączono zdrowych ochotników. Szczegółowy opis przeprowadzonych badań oraz zastosowanych testów statystycznych został ujęty w odpowiednich sekcjach wyżej wymienionych publikacji. Metody statystyczne zostały dobrane prawidłowo.

Pierwsza praca oryginalna wchodząca w skład rozprawy doktorskiej to: *Cardiovascular Complications of Viral Respiratory Infections and COVID-19*. Franczuk P, Tkaczyszyn M, Kulak M, Domenico E, Ponikowski P, Jankowska EA. *Biomedicines*. 2023. doi: 10.3390/biomedicines11010071

Cykl przedstawiony do recenzji rozpoczyna praca pogładowa, w której zostały przedstawione sercowo-naczyniowe powikłania oddechowych infekcji wirusowych. Do najważniejszych z nich zalicza się niedokrwienie miokardium, incydenty zakrzepowozatorowe, choroby osierdzia, arytmie, a także zapalenie mięśnia sercowego i kardiomiopatię pozapalną. Wirusy oddechowe są uważane za główną przyczynę zapalenia mięśnia sercowego. W publikacji podkreślono wagę dalszych badań nad przyczynami rozwoju

zapalenia mięśnia sercowego w trakcie infekcji oddechowych. Dodam tylko, że praca jest łatwa w odbiorze, zawiera bowiem kilka kolorowych, czytelnych wykresów i rycin.

Druuga publikacja to praca oryginalna: *Iron Status and Short-Term Recovery after Non-Severe Acute Myocarditis: A Prospective Observational Study*. Franczuk P, Tkaczyszyn M, Kosiorek A, Kulej-Łyko K, Kobak KA, Kasztura M, Sołtowska A, Jaroch J, Ponikowski P, Jankowska EA. *Biomedicines*. 2023. doi: 10.3390/biomedicines11082136.

Druuga praca jest także bardzo interesująca. Potwierdzono, że stan gospodarki żelaza u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zapalenia mięśnia sercowego jest zaburzony. Wśród tych chorych obserwowano wyższe stężenie ferrytyny i hepcydny oraz niższe stężenie żelaza i saturację transferyny w porównaniu do osób zdrowych. Normalizacja wskaźników żelazowych następowała w ciągu 6 tygodni obserwacji. Niskie stężenie żelaza i saturacja transferyny korelowały z bardziej nasiloną aktywacją neurohormonalną oraz z utrzymującą się po 6 tygodniach od zakończenia hospitalizacji łagodną dysfunkcją lewej komory w ocenie echokardiograficznej.

Trzecia publikacja to również praca oryginalna: *Iron status and myocardial injury while recovering from acute myocarditis*. Franczuk P, Sokolska J, Tkaczyszyn M, Gać P, Kosiorek A, Kulej-Łyko K, Kobak KA, Kasztura M, Sołtowska A, Jaroch J, Ponikowski P, Jankowska EA. *Folia Cardiologica*. 2023. doi: 10.5603/fc.96888

W publikacji przedstawiono analizę szczegółowych parametrów MRI u 60 pacjentów z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego. Do zidentyfikowanych nieprawidłowości należały: globalne podwyższenie czasów relaksacji T1, T2 oraz objętości pozakomórkowej, obecność ognisk LGE, obrzęku i regionalnych nieprawidłowości w zakresie czasów relaksacji T1, T2 oraz objętości pozakomórkowej. Stężenie ferrytyny korelowało z nasileniem obrzęku oraz rozległością ognisk LGE. U chorych 6 miesięcy po zapaleniu mięśnia sercowego utrzymywały się ogniska LGE, regionalne nieprawidłowości w czasach relaksacji T1 i podwyższenie objętości pozakomórkowej. Ponadto, po 6 miesiącach od zakończenia hospitalizacji, wskaźniki niedoboru żelaza były związane z rozległością ognisk LGE. Prace oryginalne są bogato ilustrowane, zawierają liczne tabele, co ułatwia przyswojenie zawartych w nich treści.

Wyniki powyższych prac dostarczają dowodów na udział gospodarki żelaza w patofizjologii zapalenia mięśnia sercowego oraz następczego zdrowienia. Znajduje to uzasadnienie w patogenezie procesu zapalnego, który ściśle łączy się z metabolizmem żelaza.

Dlatego rola żelaza w rozwoju zapalenia mięśnia sercowego i kardiomiopatii pozapalne stanowi obiecujący kierunek dla dalszych badań w celu poprawy możliwości diagnostyczno-terapeutycznych w tej populacji pacjentów. Wnioski zostały przedstawione w sposób przejrzysty i nawiązujący do sformułowanych wcześniej celów rozprawy doktorskiej.

Przy okazji chciałabym zadać Doktorantowi następujące pytania:

1. Jakie potencjalne implikacje terapeutyczne mogą mieć Pańskie badania ?
2. Jakie czynniki mają wg Pana najważniejsze znaczenie w rokowaniu u pacjentów z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego?

Streszczenia w języku polskim i angielskim prawidłowo podsumowują najważniejsze wyniki badań i wnioski całej rozprawy. W pracy występują drobne potknięcia interpunkcyjne, o których nie warto wspominać, ponieważ nie wpływają na moją ocenę pracy doktorskiej. Poza tym na liście na stronie 5 nie zamieszczono wszystkich skrótów.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktoranta i świadczy o jego dużej dojrzałości naukowej i klinicznej oraz o świetnym opanowaniu warsztatu pracy naukowej. Chciałabym podkreślić, że uzyskane wyniki, wymagające ogromnego nakładu pracy, stanowią cenne źródło wiedzy na temat zapalenia mięśnia sercowego, choroby, która może mieć bardzo ciężki przebieg, a występuję przeważnie u ludzi bardzo młodych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018, poz. 1668 z późn. zmianą)”. Mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z prośbą o dopuszczenie lek. Pawła Franczuka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto z wielką przyjemnością wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej. Prośbę swoją motywuję tym, że praca doktorska składa się z 2 wartościowych i wnikliwych publikacji o charakterze prac oryginalnych. Całości dopełnia bardzo interesująca praca przeglądowa opublikowana w wartościowym czasopiśmie. Łączny IF publikacji jest wysoki 9,4, a liczba punktów MNiSW wynosi 300. Sam temat ma duże znaczenie kliniczne. Placówka, w której powstała praca doktorska, należy do najlepszych w kraju zarówno pod względem pozycji naukowej, jak również diagnostyki i leczenia pacjentów z chorobami serca.

Anna Tomaszuk-Kosbunde

Dlatego też szuka w rozwoju zapobiegania miernictwa szeregu i korekcyjnych porównań
stanowi zbiorczy zbiorek dla danych badań w celu poprawy możliwości diagnostycznych
teoretycznych w tej dziedzinie. Wnioski zostały porównane w sposób
praktyczny i odnoszący do sformułowanych wcześniej celów w pracy doktorskiej.

Przy okazji zbierania danych Doktorantowi nastąpiło zapytanie:

1. Jaki jest cel badania i jakie jest jego znaczenie dla Państwa?

2. Jaki jest Państwa udział w tym najwęższym zakresie w rozumieniu Państwa z

dotykiem zaplanowanego kierunku?

Stwierdziłem w języku polskim i angielskim pewne różnice w podjęciu i wyrażeniu
wyników badań i wartości całej pracy. W pracy naukowej chodzi o naukowe
interpretowanie o których nie warto wspominać, ponieważ nie wpływa na moją ocenę pracy
doktorskiej. Poza tym nie ma sensu nie wspominać o tym, co jest przedmiotem badań.

Podsumowując, przedstawione do rozprawy dane są wynikiem oryginalnego badania
doktoranta i świadczy o jego dobrej znajomości literatury i umiejętności oraz o świadomości
opracowania własnej pracy naukowej. Chciałbym podkreślić, że napisanie artykułu
wymagającego ogromnego poświęcenia czasu i wiedzy na temat zapobiegania
miernictwa szkodliwego, choroby, która może mieć bardzo złe i niebezpieczne
przewroty i skutki zdrowotne.

Rozprawa doktorska została oceniona pozytywnie w dniu 14 lutego 2018 r. i dnia
20 lipca 2018 r. w Państwie w zakresie wydziału i gromadzi (Dokt. 2018, poz. 1008 x 2018
zainteres. W tym zakresie i praktycznie zostało się do Wydziału Nauk Ogólnych / Nauk
Medycznych. W tym zakresie i praktycznie zostało się do Wydziału Nauk Ogólnych / Nauk
dopuszczenie lek. Pawła Francuza do dalszych etapów i rozwoju doktorskiego.

Forma i sposób przedstawienia wyników i wartości naukowej i wartości doktorskiej.
Pracę swoją przygotował w ramach doktorskiej składa się z 1. wstępu, 2. wstępu, 3. wstępu, 4.
publikacji o charakterze prac ogólnych. Całość została bardzo interesująca, przez
szczegółowe opublikowanie w wartościowym opracowaniu. Liczę, że publikacja jest wysoce
cenna i liczę punkty 200 w tym zakresie. Jestem przekonany, że ta praca zostanie
publikowana i będzie posiadała dużą wartość naukową, do napisania w tym zakresie
względnie porządku, jak również diagnostyki i leczenia pacjentów z chorobami.

[Handwritten signature]