

## Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Joanny Relewicz

**Temat rozprawy: „Mechanizmy subklinicznej dysfunkcji lewej komory serca  
u chorych na łuszczycę”**

Dysfunkcja komory lewej może być różnie definiowana. Najczęściej korzysta się z metod obrazowych w połączeniu z oceną markerów biochemicznych – tak jest w przypadku rozpoznawania niewydolności serca, kiedy ocena echokardiograficzna w powiązaniu z oceną stężeń peptydów natriuretycznych stanowi element rozpoznania u chorych objawowych. Wczesne zmiany w funkcji komory lewej u chorych bezobjawowych jedynie obciążonych czynnikami ryzyka stanowią wyzwanie diagnostyczne.

W ten temat dobrze wpisuje się praca doktorska dr Joanny Relewicz poświęcona ocenie potencjalnych mechanizmów dysfunkcji lewej komory serca u chorych na łuszczycę.

Dysertacja przygotowana jest zgodnie z wymogami stawianymi tego rodzaju pracom - zawarta jest na 80 stronach – układ pracy jest typowy, praca zawiera: Wstęp, Cele badań, Materiał i metody badań, Wyniki badań, Omówienie wyników i Wnioski. Pracę uzupełnia Wykaz Skrótów zamieszczony na wstępie, Streszczenia w języku polskim i angielskim oraz Piśmiennictwo.

Lektura Wstępu przygotowuje czytelnika do analizy dalszej części rozprawy – Doktorantka przedstawia podstawowe informacje na temat łuszczycy i jej związku z chorobami układu sercowo-naczyniowego. W sposób usystematyzowany wprowadza dane na temat dysfunkcji mięśnia sercowego rozróżniając mechanizmy uszkodzenia lewej komory na poziomie narządu, tkanki i komórki. Definiuje subkliniczną dysfunkcję lewej komory z uwzględnieniem różnych narzędzi diagnostycznych – obrazowych i biochemicznych. Wstęp zawiera także szczegółowe dane na temat galektyny-3 – markera, którego znaczenie jest weryfikowane w dysertacji.

Zagadnienia zawarte we wstępie stanowią podstawę dla określenia celu pracy.

Celem pracy jest analiza funkcji skurczowej i rozkurczowej komory lewej oraz stężenia galektyny-3 oraz określenie jej potencjalnej roli w patogenezie zaburzeń czynnościowych lewej komory u chorych na łuszczycę ze współistniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego: nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, otyłością i zaburzeniami lipidowymi.

Budzi wątpliwość dobór populacji badanej – skąd dobór populacji obciążonej licznymi czynnikami ryzyka, które a priori mają wpływ na funkcję komory lewej? Czy nie był możliwy dobór grupy badanej bez tych dodatkowych obciążeń?

Do badań Doktorantka włączyła 63 chorych z łuszczycą, u których występował co najmniej 1 czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Z badania wyłączone chorych z wcześniej rozpoznawanymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, rytmem pozazatokowym, zaostrzeniem łuszczycy w ciągu ostatnich 6 miesięcy, innymi ciężkimi przewlekłymi schorzeniami. Kryterium wyłączenia było także stosowanie leków ogólnoustrojowych z powodu łuszczycy (ostatnie 6 miesięcy), stosowanie leków biologicznych i betaadrenolityków. Proszę o wyjaśnienie dlaczego stosowanie betaadrenolityków było kryterium wyłączenia? Czy stanowiło to ograniczenie w rekrutacji do badanych do grupy kontrolnej?

Grupę kontrolną stanowiło 61 chorych bez łuszczycy z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego.

Na rycinie 1 przedstawiono częstość występowania czynników ryzyka w grupach badanych – w tekście odnoszącym się do ryciny podane są wartości liczbowe, a nie procentowe. Tę rozbieżność należy wyjaśnić / poprawić.

Dokładnie opisano metodykę badania podmiotowego, m.in. ocenę stopnia nasilenia łuszczycy wg punktacji PASI. Przedstawiono zakres badań laboratoryjnych i parametrów wyliczanych (LDL-Ch, eGRF, HOMA-IR). Zakres badania echokardiograficznego uwzględnił ocenę parametrów morfologii, funkcji skurczowej i rozkurczowej komory lewej. Poza standardowymi markerami ocenianym wskaźnikiem był: GLS – skurczowe odkształcenie lewej komory w kierunku podłużnym.

Analiza statystyczna została opisana bardzo rzetelnie i dostosowana do postawionego celu badań.

Wyniki pracy zamieszczono na 18 stronach – stanowią dużą część dysertacji. Na wstępie *Wyników* zamieszczono charakterystykę kliniczną badanych.

Wyniki pracy wskazują na istotne różnice niektórych parametrów biochemicznych i echokardiograficznych między badanymi grupami. U chorych z łuszczycą wykazano istotnie większe stężenie białka CRP, wyższe OB, wyższe stężenie galektyny-3. Tym różnicom towarzyszył mniejszy GLS, większy stosunek E/e' i mniejsza prędkość przegrodowa e'.

Analiza regresji miała określić zależności mające wpływ na wartość GLS, E/e' i e' - wykazała zależności między GLS a wartościami ciśnienia tętniczego, BMI, insulinoopornością i stężeniem galektyny-3. Z kolei wskaźniki funkcji rozkurczowej – E/e' i e' zależały od wieku pacjentów, BMI, obecności nadciśnienia tętniczego i insulinooporności. Zatem obie grupy wskaźników – funkcji skurczowej i rozkurczowej komory lewej miały związek z markerami zespołu metabolicznego.

W analizie wieloczynnikowej stężenie galektyny-3 stanowiło niezależny czynnik warunkujący zmniejszenie GLS i zwiększenie E/e'. Zależność między GLS i stężeniem galektyny-3 była istotnie modyfikowana przez obecność tłuszczycy. Nasilenie tłuszczycy nie wpływało na stopień dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej komory lewej.

Powyższe wyniki zostały omówione w kolejnej części dysertacji. Konsekwentnie ta część pracy podzielona jest na podrozdziały, które odnoszą się kolejno do podrozdziałów prezentujących wyniki. Uwzględnia omówienie różnic w zakresie funkcji skurczowej, rozkurczowej komory lewej, parametrów stanu zapalnego oraz markera jakim jest galektyna-3.

Dyskusję kończą podrozdziały Ograniczenia pracy i Implikacje kliniczne. Wśród ograniczeń Doktorantka wymienia m.in. brak weryfikacji inwazyjnej / koronarograficznej i nieinwazyjnej choroby wieńcowej oraz brak danych na temat typów tłuszczycy. Pierwsze z ograniczeń ma znaczenie, z uwagi na fakt, że sama tłuszczycyca zwiększa ryzyko występowania typowych zmian miażdżycowych.

Praca ma znaczenie kliniczne – wskazuje na konieczność regularnych badań echokardiograficznych i być może biochemicznych w celu wykrycia subklinicznej dysfunkcji komory lewej u chorych z tłuszczycą i czynnikami ryzyka. Należy jednak dodać, że w praktyce muszą temu towarzyszyć badania nieinwazyjne pozwalające wykluczyć niedokrwienie jako przyczynę ww zmian.

Pracę wieńczą 3 wnioski. Odnoszą się one do wyników pracy – są napisane ostrożnie z uwzględnieniem faktu, że grupa badana to chorzy nie tylko z tłuszczycą, ale także z czynnikami ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego.

Właściwie dobrane piśmiennictwo ułożone według kolejności cytowań liczy 117 pozycji, w tym większość z ostatnich 5 lat. Oceniana rozprawa doktorska została dobrze opracowana pod względem estetycznym i technicznym.

Z roli recenzenta wynikają poniższe dodatkowe, drobne uwagi, które nie umniejszają pozytywnej oceny pracy:

- Czy tytuł pracy nie powinien uwzględniać dokładniejszej charakterystyki populacji badanej tj. „Mechanizmy subklinicznej dysfunkcji lewej komory serca u chorych na tłuszczycę obciążonych czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych”?
- Jakie (z którego roku?) wytyczne dot. rozpoznawania i stopnia zaawansowania nadciśnienia tętniczego były stosowane w pracy?
- Sugerowałabym, aby w przyszłych pracach wykorzystać wskaźnik jakim jest LAVi zamiast wymiaru lewego przedsionka.
- Czy możliwe jest zaplanowanie badania prowadzonego według tego samego protokołu u chorych z tłuszczycą bez czynników ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych?

Rozprawa doktorska

**lek. Joanny Relewicz**

**Temat rozprawy: „Mechanizmy subklinicznej dysfunkcji lewej komory serca  
u chorych na łuszczycę”**

stanowi dobrze opracowaną dysertację naukową. Praca dotyczy trudnego problemu jakim są zmiany w układzie krążenia – w zakresie funkcji komory lewej u chorych z łuszczycą i czynnikami ryzyka schorzeń układu sercowo-naczynowego. Weryfikuje znaczenie zarówno wskaźników echokardiograficznych jak i biochemicznych – ostateczne wnioski pracy mają znaczenie praktyczne.

Praca spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych, a równocześnie stanowi materiał, który może być podstawą publikacji w czasopiśmie naukowym.

Mam zaszczyt przedstawić **Wysokiej Radzie Naukowej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu** wniosek o dopuszczenie **lek. Joanny Relewicz** do dalszych etapów przewodu doktorskiego. **Równocześnie zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy.**

Katowice, 28.12.2018r.