

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Michała Tkaczyszyna „Niedobór żelaza a dysfunkcja mięśni szkieletowych i oddechowych u mężczyzn z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory”

W ostatnich latach przedmiotem rosnącego zainteresowania są badania dotyczące epidemiologii, diagnostyki i leczenia niewydolności serca. Wyniki tych badań są szczególnie ważne w aspekcie procesu starzenia się populacji, co nieuchronnie przekłada się na liczbę chorych z niewydolnością serca.

Badania populacyjne pochodzące ze Stanów Zjednoczonych wskazują, że przyrost liczby osób po 65 roku życia jest szybszy niż tempo zmniejszania się ryzyka zgonu z powodu chorób serca. Pomimo zmniejszenia się skorygowanego względem wieku ryzyka zgonu o 5,0% w latach 2011-2017, w tym samym okresie liczba zgonów z powodu chorób serca uległa zwiększeniu o 8,5%. W odniesieniu do choroby wieńcowej śmiertelność ulega zmniejszeniu. Natomiast w przypadku niewydolności serca (jako przyczyny zgonu) zwiększeniu uległa zarówno umieralność (o prawie 21% w obrębie całej populacji) jak i liczba zgonów (o 38%). Podobne trendy obserwowano, gdy analizowano niewydolność serca jako czynnik współistniejący (odpowiednio 8 i 24%). Na znaczenie obserwowanych tendencji umieralności i liczby zgonów z powodu chorób serca wpływ ma również fakt, że 80% zgonów z powodu chorób serca dotyczy osób w wieku 65 lat i więcej.

Dane pochodzące ze Stanów Zjednoczonych są szczególnie ważne dla Polski z uwagi na fakt, że proces starzenia się populacji jest również obserwowany w naszym kraju. Liczba osób w wieku 65 lat i więcej w Polsce w latach 1989-2013 uległa zwiększeniu o prawie 1,9 mln osób. Prognoza przygotowana przez Główny Urząd Statystyczny zakłada, że liczba osób w wieku 65 lat i więcej ulegnie do 2050 roku zwiększeniu o 5,4 mln osób. Przebieg zmian w liczebności populacji osób w wieku 65 lat i więcej w Polsce pokrywa się z występowaniem wyżów urodzeń w II połowie ubiegłego stulecia.

Wyniki analizy przedstawionych powyżej analiz wskazują, że pomimo istotnego postępu w prewencji i leczenia chorób serca, starzenie się populacji działa przeciwstawnie, zwiększając obciążenie społeczne i ekonomiczne chorobowością i śmiertelnością z powodu chorób serca, a zwłaszcza z powodu niewydolności serca.

Wyniki badań klinicznych przeprowadzone na przestrzeni ostatnich lat, w tym pionierskie badania prowadzone przez zespół prof. Piotra Ponikowskiego i prof. Ewy Jankowskiej wskazują na znaczenie niedoboru żelaza w patogenezie i leczeniu niewydolności serca. Najnowsze badania kliniczne z zastosowaniem sakubitrylu z walsartanem i inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2, a

także badania oceniające korzyści z terapii resynchronizującej i suplementacji żelaza, przełożyły się na znaczący postęp w leczeniu niewydolności serca, oceniany poprawą rokowania w tej grupie chorych.

Pomimo istotnego postępu w leczeniu niewydolności serca, ta grupa chorych obciążona jest wciąż bardzo niekorzystnym rokowaniem. Dane pochodzące z Narodowego Funduszu Zdrowia wskazują, że przeżycie 5-letnie u chorych z rozpoznaniem niewydolności serca tylko nieznacznie przekracza 50%.

Wobec tak aktualnej tematyki jaką w szerokim pojęciu stanowi leczenie niewydolności serca, badania przeprowadzone przez lekarza Michała Tkaczyszyna interesująco wpisują się w dotychczasowe opracowania w tej dziedzinie i posiadają znaczenie poznawcze. Należy podkreślić, że badania zostały przeprowadzone pod kierunkiem prof. Ewy Jankowskiej w uznanym ośrodku naukowym prowadzącym szeroko zakrojone badania naukowe dotyczące patofizjologii, diagnostyki i leczenia niewydolności serca – Ośrodka Chorób Serca 4. Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu i Centrum Chorób Serca Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

Lekarz Michał Tkaczyszyn jako główny cel badań będących przedmiotem pracy doktorskiej założył weryfikację hipotezy zakładającej, że u mężczyzn z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca niedobór żelaza związany jest z dysfunkcją mięśni szkieletowych i oddechowych. Uzasadnieniem podjęcia projektu są badania wskazujące na gorszą wydolność fizyczną u chorych na niewydolność serca z niedoborem żelaza w porównaniu z chorymi bez niedoboru żelaza oraz fakt, że dożylne podanie żelaza związane jest istotną poprawą tolerancji wysiłku.

Rozprawa doktorska lekarza Michała Tkaczyszyna ma formę spójnego tematycznie zbioru dwóch oryginalnych publikacji ogłoszonych w międzynarodowych, recenzowanych czasopismach naukowych. W obu artykułach Doktorant jest pierwszym autorem. Należy podkreślić, że łączna punktacja publikacji włączonych do rozprawy doktorskiej - współczynnik oddziaływania Impact Factor – jest wysoka i wynosi 12,423. Ponadto należy odnotować, że lekarz Michał Tkaczyszyn jest autorem lub współautorem 17 publikacji w czasopismach z Impact Factor (łączna punktacja - współczynnik oddziaływania Impact Factor 55,986). Lekarz Michał Tkaczyszyn jest także autorem rozdziału w monografii oraz doniesień zjazdowych przedstawianych na zjazdach krajowych i zagranicznych. Podsumowując dotychczasowy dorobek naukowy lekarza Michała Tkaczyszyna należy uznać go za wyróżniającego się i budzący nadzieję na dalszy rozwój naukowy, który będzie owocować dalszymi publikacjami w recenzowanych pismach.

Rozprawa doktorska lekarza Michała Tkaczyszyna liczy 69 strony i ma układ klasyczny dla prac doktorskich w formie cyklu publikacji. Składa się ze: spisu treści, wykazu publikacji stanowiących rozprawę doktorską, streszczeń w języku polskim i angielskim, wprowadzenia, przedstawienia celów pracy, kopii publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, omówienia prac składających się na rozprawę doktorską wraz z wnioskami, piśmiennictwa oraz oświadczeń współautorów dotyczących udziału w przygotowaniu publikacji stanowiących rozprawę doktorską.

Rozprawa napisana jest jasno, pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń a proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami są odpowiednio zachowane.

W części „Wprowadzenie” Doktorant w spójny sposób przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący wybranych aspektów patogenezy niewydolności serca, główną uwagę skupiając na zagadnieniach dotyczących badań będących przedmiotem rozprawy doktorskiej. Doktorant w omawianej części doktorskiej omawia znaczenie kliniczne miopatii i niedoboru żelaza u chorych z niewydolnością serca.

W kolejnej części rozprawy Doktorant przedstawił jasno sformułowany główny cel, którym była weryfikacja hipotezy zakładającej, że u mężczyzn z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca niedobór żelaza związany jest z dysfunkcją mięśni szkieletowych i oddechowych. Przed przedstawieniem poszczególnych publikacji Doktorant omówił szczegółowe cele poszczególnych publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej. Uzyskane wyniki oraz dyskusja zostały zawarte w przykładowo napisanych publikacjach, które składają się na rozprawę doktorską lekarza Michała Tkaczyszyna.

Pierwszą z prac: „Depleted iron stores are associated with inspiratory muscle weakness independently of skeletal muscle mass in men with systolic chronic heart failure” opublikowano w *Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle*. W omawianej pracy wykazano, że u mężczyzn chorych na niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową obniżone stężenie ferrytyny we krwi (odzwierciedlające niskie zapasy żelaza w organizmie) jest związane z osłabieniem siły mięśni wdechowych. Obserwowany związek był niezależny od charakterystyki klinicznej chorych, w tym parametrów opisujących masę mięśniową pacjentów. Wykazano również, że osłabienie mięśni wdechowych skorygowane względem parametrów masy mięśni koreluje z obniżoną sprawnością fizyczną chorych. Sprawność chorych oceniana była za pomocą testów sprawnościowych dedykowanych pacjentom w podeszłym wieku.

Druga praca z cyklu „Iron status, catabolic/anabolic balance, and skeletal muscle performance in men with heart failure with reduced ejection fraction” została opublikowana w 2020 roku w

Cardiology Journal. W badaniu udowodniono, że u mężczyzn chorych na niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową zaburzenia metaboliczne związane z nieprawidłową energetyką komórek i tkanek – niedobór żelaza oraz brak równowagi procesów katabolicznych i anabolicznych - mogą wiązać się z obiektywnym zmniejszeniem efektywności pracy mięśni szkieletowych. Warto podkreślić, że autorzy ponadto wykazali, że istnieje związek pomiędzy parametrami gospodarki żelazem i hormonalnymi u mężczyzn z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

Doktorant przedstawił w publikacjach uzyskane wyniki w sposób przejrzysty. Artykuły wzbogacone są tabelami i rycinami ułatwiającymi czytelnikowi zrozumienie omawianych zagadnień i uzyskanych wyników. Analizy statystyczne zostały wykonane poprawnie co podnosi wartość publikacji. Dyskusje w artykułach oryginalnych napisane są w sposób logiczny i merytorycznie poprawnie. Doktorant celnie porównuje uzyskane przez siebie wyniki z danymi z literatury. Doktoranta cechuje krytyczne podejście do przeprowadzonych badań, co świadczy o jego dojrzałości naukowej.

Uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantowi na ich podsumowanie, a następnie wysunięcie najważniejszego wniosku, że niedobór żelaza traktowany jako osobna i niezależna jednostka chorobowa, jest związany z dysfunkcją mięśni szkieletowych i oddechowych.

Po zapoznaniu się z pracą doktorską lekarza Michała Tkaczyszyna należy - niezależnie od podkreślenia bardzo wysokich jej walorów poznawczych - odnotować należy kilka faktów i szerzej je skomentować. Do niewątpliwych osiągnięć Doktoranta - nadających rozprawie oryginalność - należy podjęcie badań na zagadnieniu ważnym z klinicznego punktu widzenia, którego patofizjologia nie jest jednoznacznie wyjaśniona. Tematyka będąca przedmiotem pracy doktorskiej pozwoliła na uzyskanie wysoce oryginalnych wyników i co ważne - kolejne badania były wynikiem realizacji dobrze zaplanowanych protokołów oraz uważnej analizy uzyskiwanych wyników.

Prace stanowiące przedmiot rozprawy doktorskiej nie są wolne od pewnych ograniczeń wynikających między innymi z samej natury i złożonej patogenezy i obrazu klinicznej przewlekłej niewydolności serca - pragnę w tym miejscu nadmienić, że w każdej z publikacji Doktorant przedstawia w sposób wyczerpujący ograniczenia prowadzonych przez niego badań.

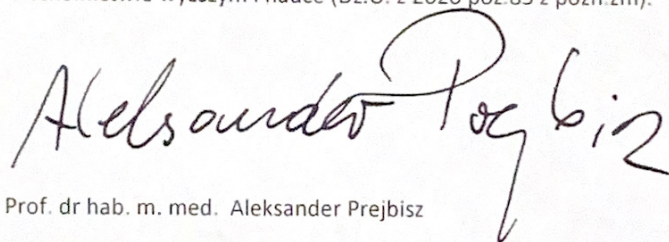
Lektura publikacji wchodzących w skład cyklu nasunęła mi również pytanie, będące również propozycją kontynuacji badań – czy zdaniem Doktoranta niedobór żelaza może wpływać w podobny sposób na przebieg innych chorób kardiologicznych, np. przewlekłych zespołów wieńcowych? czy może mieć także związek z dolegliwościami mięśniowymi, które chorzy wiążą ze stosowaniem statyn? – czy są takie obserwacje w literaturze?

Chciałbym podkreślić, że powyższe uwagi wynikają z dociekliwości naukowej recenzenta, dla którego publikacje będące przedmiotem cyklu stanowią niezwykle interesujący substrat do rozważań i analiz. Nie wpływają w żaden sposób na fakt, że przedstawioną do recenzji rozprawę uważam za znakomitą pracę doktorską.

Na zakończenie chciałbym podkreślić, że badania będące przedmiotem rozprawy doktorskiej były prowadzone w ramach grantów Narodowego Centrum Nauki – SONATA-BIS i PRELUDIUM. Lekarz Michał Tkaczyszyn był kierownikiem grantu PRELUDIUM.

Podsumowując, wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza Michała Tkaczyszyna do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy. Wniosek o wyróżnienie motywuję wysoką jakością przeprowadzonych badań naukowych co wskazuje na biegłe opanowanie przez Doktoranta warsztatu pracy naukowej. Ponadto wyniki badań zostały opublikowane w międzynarodowych czasopismach naukowych.

Rozprawa doktorska spełnia wszystkie warunki określone w art.187 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 poz.85 z późn. zm).



Prof. dr hab. m. med. Aleksander Prejbisz

Warszawa, 25 lutego 2021 r.