Zakład Medycyny Populacyjnej
i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Białystok 7.06.2022

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. Ewy Marii Dziewięckiej p.t.:

„Historia naturalna kardiomiopatii rozstrzeniowej – profil kliniczny, echokardiograficzny i laboratoryjny."

Wśród chorób układu krążenia to niewydolność serca jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji w naszym kraju, powodując poważne obciążenia systemu ochrony zdrowia, a także powodując powikłania i zwiększoną śmiertelność. Kardiomiopatia rozstrzeniowa należy do głównych przyczyn niewydolności serca z upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory. Z tego względu badania mające na celu lepsze poznanie mechanizmów wpływających na rokowanie, rozwój i progresję kardiomiopatii rozstrzeniowej mają istotne znaczenie dla stanu zdrowia populacji.

Z tego względu uważam temat podjęty przez doktorantkę, pod opieką promotora, za wspaniały przykład dobrze zaprojektowanych badań obserwacyjnych, które będą mogły wpłynąć na codzienne postępowanie w ochronie zdrowia.

Przedstawiona praca ma układ rozprawy doktorskiej opartej na opublikowanych pracach. Jest napisana na 129 stronach maszynopisu, zawiera kopie 5 opublikowanych wcześniej artykułów, 3 ryciny przybliżającą metodologię badań oraz 44 pozycje piśmiennictwa. Praca obejmuje następujące rozdziały: spis treści, wprowadzenie, wykaz skrótów, wstęp, cel, metodyka i materiały, kopie prac będących podstawą rozprawy, zgoda komisji bioetycznej, omówienie prac, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo. Załączono również oświadczenia autorów potwierdzające ich zgody na użycie prac w rozprawie doktorskiej oraz opisujące udział każdego z nich w badaniach.

Wstęp zawiera wprowadzenie do tematu badań, przedstawiając problemy spotykane w pracy klinicznej z pacjentami z kardiomiopatią rozstrzeniową, jednocześnie w logiczny sposób proponując ich rozwiązania, będące w kolejnych etapach częścią rozprawy doktorskiej. Całość

doskonale ukazuje kontekst projektu i jego znaczenie dla nauki i praktyki klinicznej, a równocześnie udowadnia wysoką biegłość Doktorantki w poruszaniu się wśród tych zagadnień.

Autorka podaje, iż celem pracy było:

1. Zbadanie w grupie pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową przydatności skal rokowniczych stosowanych w ogólnej populacji pacjentów z niewydolnością serca.

2. Opracowanie i zewnętrzna walidacja własnego modelu rokowniczego dedykowanego kardiomiopatii rozstrzeniowej.

3. Określenie epidemiologii i znaczenia prognostycznego nadciśnienia płucnego w kardiomiopatii rozstrzeniowej.

4. Analiza roli mikroRNA w kontekście przewidywania wystąpienia odwrotnego remodelingu lewej komory.

5. Analiza geometrii lewej komory (indeksu sferyczności) podczas odwrotnego remodelingu lewej komory i jej znaczenia predykcyjnego dla tego procesu.

Dalej Doktorantka opisuje populację badaną oraz użyte metody. Warto podkreślić dużą i jednorodną populację obserwowanych pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową, a także fakt iż praca obejmuje zarówno badania retrospektywne jak i prospektywne. Z uwagi na znaczenie badania echokardiograficznego dla przeprowadzonego badania Autorka szczegółowo opisuje jego protokół badania wraz z niezwykle przydatnymi rycinami. Większość opisu metod oraz analizy statystycznej nie budzi wątpliwości, jednakże należałoby dokładniej opisać metody oceny laboratoryjnej, w szczególności warunki pobierania (np. typ wirowania krwi żylnej w celu izolacji micro-RNA. Podobnie istotny byłby czas przechowywania próbek w temperaturze -20, co może mieć znaczenie dla stabilności oznaczeń.

Po odbitkach opublikowanych prac wchodzących w skład dysertacji autorka opisuje je w skrócie. Warto podkreślić, iż wszystkie prace są publikacjami oryginalnymi. Przedstawiona seria publikacji jest spójnym tematycznie i metodycznie oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego, wnosi istotny wkład do nauki światowej, a także jest świadectwem wysokiego poziomu wiedzy teoretycznej oraz umiejętności praktycznych Doktorantki w zakresie nauk

medycznych. Równocześnie udowadnia Jej umiejętności w zakresie samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Co prawda nie ma w rozprawie wyodrębnionej dyskusji, jednak wyniki każdej prac były szczegółowo dyskutowane w odpowiednich publikacjach.

Swoją pracę Autorka podsumowała w 5 wnioskach:

1. Testowane modele prognostyczne pochodzące z badań w HFrEF użyte w populacji pacjentów wyłącznie z kardiomiopatią rozstrzeniową mają umiarkowany potencjał diagnostyczny.

2. Stworzony model Krakow DCM Risk Score ma bardzo dobrą wartość prognostyczną w DCM, a przyjęty punkt odcięcia 6% dla 2-letniego ryzyka zgonu skutecznie identyfikuje pacjentów ze złym rokowaniem.

3. Występowanie podwyższonego ryzyka nadciśnienia płucnego (PH) na podstawie badania echokardiograficznego jest częste i dotyczy ponad połowy pacjentów z DCM. Wyższe ryzyko PH wiąże się z dłużej trwającymi i bardziej zaawansowanymi objawami niewydolności serca, częściej występującymi arytmiami oraz bardziej nasilonym remodelingiem serca. Podwyższone ryzyko PH wiązało się większym 4,5-letnim ryzykiem zgonu na poziomie 18%.

4. Spośród analizowanych mikroRNA, tkankowy miR-133a okazał się być istotnym niezależnym predyktorem wystąpienia LVRR u pacjentów z DCM, przy zwiększonym prawdopodobieństwie wystąpienia LVRR dla wartości powyżej przyjętego punktu odcięcia na poziomie 1.016ΔCq (czułość 63%, specyficzność 77%).

5. Grupy pacjentów z i bez LVRR nie różniły się wyjściowo geometrią LV, jednak podczas 12-miesięcznej obserwacji wskaźnik kulistości LV (indeks sferyczności) istotnie pogorszył się w grupie pacjentów bez LVRR i poprawił u pacjentów z LVRR, różnicując obie grupy po 3 i 12 miesiącach. Zmiany geometrii LV były spowodowane jedynie zmianami wymiaru poprzecznego, podczas gdy wymiar podłużny w obu grupach nie zmienił się.

Dysertację kończą: dwa streszczenia – w języku polskim i angielskim, a także oświadczenia współautorów.

Z obowiązku recenzenta chciałbym w sposób krytyczny odnieść się do niektórych, mniej istotnych, elementów rozprawy.

- Doktorantka opisując echokardiograficzne prawdopodobieństwo nadciśnienia płucnego wymiennie posługuje się określeniem „ryzyko nadciśnienia płucnego", co nie jest stwierdzeniem precyzyjnym, gdyż nie bierze pod uwagę czynników klinicznych określających

ryzyko wystąpienia tego stanu, a jedynie wynik badania echokardiograficznego wskazującego prawdopodobieństwo obecności nadciśnienia płucnego.

- We wniosku 3 Doktorantka pisze „...bardziej zaawansowanymi objawami LV..." zapewne mając na myśli bardziej zaawansowane objawy niewydolności lewej komory

Wzmiankowane niedociągnięcia nie wpływają istotnie na moją bardzo wysoką ocenę wartości merytorycznej pracy doktorskiej lek. Ewy Dziewięckiej, a mają charakter jedynie techniczny i redakcyjny.

Chciałbym ze wszech miar podkreślić wyjątkowy zakres wykonanych prac badawczych i wysoką jakość uzyskanych wyników. Nie mam wątpliwości, iż prace będące podstawą pracy doktorskiej w najbliższej przyszłości będą wielokrotnie cytowane. Na wielkie uznanie zasługuje opublikowanie wyników w wiodących periodykach o zasięgu międzynarodowym. Sumaryczny współczynnik oddziaływania tych czasopism przekracza 16, a punktacja MNiSW wynosi 310, co nie zawsze jest osiągane nawet w przypadku prac habilitacyjnych.

Przedstawiona do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. Ewy Dziewięckiej p.t.: „Historia naturalna kardiomiopatii rozstrzeniowej – profil kliniczny, echokardiograficzny i laboratoryjny." jest, moim zdaniem, oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego, świadczy o wysokim poziomie wiedzy teoretycznej Doktorantki w zakresie nauk medycznych oraz udowadnia Jej umiejętności w zakresie samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, przez co spełnia warunki stawiane przed rozprawami na stopień doktora. Mam zatem zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki medyczne Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Ewy Dziewięckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Równocześnie biorąc pod uwagę wyjątkowo wysoką jakość rozprawy, bez wątpienia mieszczącą się w najlepszych 10%, z jakimi miałem do czynienia, wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. n. med. Karol Adam Kamiński