

**Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Sebastiana Sobczaka pt. : „Ocena
wybranych wskaźników zapalnych u chorych ze zwyrodnieniowym
zwężeniem zastawki aortalnej”**

Przedstawiona do oceny praca doktorska lek. med. Sebastiana Sobczaka pt.: „Ocena wybranych wskaźników zapalnych u chorych ze zwyrodnieniowym zwężeniem zastawki aortalnej” liczy 88 stron maszynopisu i ma układ typowy dla tego typu opracowań.

W interesującym i obszernym wstępie autor dysertacji opisuje wyczerpująco aspekty kliniczne zwężenia zastawki aortalnej (AS), odnosząc się do epidemiologii, elementów anatomicznych poprzez patogenezę, opis zespołu objawowego aż do próby nakreślenia współczesnych metod postępowania terapeutycznego. Warto w tym miejscu podkreślić iż w tej części pracy znalazł się podrozdział dotyczący rokowania u chorych z AS. W świetle doniesień o systematycznie rosnącej średniej długości życia populacji, zwłaszcza w krajach półkuli północnej oraz starzenia się społeczeństw w krajach rozwiniętych, podejmowanie prób precyzyjnej analizy ryzyka w tej szczególnej grupie chorych ma istotne znaczenie, także w kontekście ekonomicznym. Zwłaszcza, że uwzględniając teorię zapalną powstawania AS, autor odnosi się do aktualnej wiedzy o roli wybranych markerów stanu zapalnego w odniesieniu do ich możliwego znaczenia jako potencjalnych predyktorów w chorobach układu sercowo-naczyniowego, w tym również w zwężeniu zastawki aortalnej. Opierając się na dostępnych źródłach autor rozprawy podejmuje wysiłek nakreślenia roli wskaźnika rozkładu objętości krwinek czerwonych (RDW) jako użytecznego czynnika prognostycznego w chorobach układu krążenia, który wykazuje korelację ze zwiększoną śmiertelnością choćby u chorych po incydencie wieńcowym czy z niewydolnością serca.

Na tym etapie recenzji wydaje się być wskazane rozważenie, czy poruszana przez doktoranta tematyka jest istotna.

Otóż z całym przekonaniem należy odpowiedzieć twierdząco. Zwyrodnieniowe zwężenie zastawki aortalnej jest współcześnie trzecią co do częstości występowania chorobą układu krążenia w Europie, po nadciśnieniu tętniczym i dławicy piersiowej. Umiarkowane zwężenie występuje u blisko 5% populacji po 75. roku życia. Należy podkreślić, że częstość występowania AS rośnie z wiekiem. Zaś wszystkie dostępne rejestry prognozują systematyczny przyrost tej populacji chorych. Zatem, w dającej się przewidzieć perspektywie, system opieki zdrowotnej w wielu krajach zostanie zmuszony do konfrontacji, głównie ekonomicznej ale także logistycznej z poważnym problemem wzrastającej grupy chorych z AS. W ocenie autora dysertacji, celowym wydaje się poszukiwanie wskaźników rokowniczych pomocnych, zwłaszcza na wczesnych etapach postępowania diagnostycznego AS. Trudno nie zgodzić się z takim założeniem.

Lek med. Sebastian Sobczak, biorąc pod uwagę rolę procesu zapalnego jako podłoża dla rozwoju zwyrodnieniowego zwężenia zastawki aortalnej, zaproponował model badawczy oparty na badaniu wybranych biomarkerów stanu zapalnego tj. Il-6, białka sST2 oraz RDW w grupie chorych z ciężką postacią AS i LVEF $\geq 45\%$.

Wyznaczając szczegółowe cele pracy, lek. med. Sebastian Sobczak, postanowił poddać ocenie rokowanie dwuletnie w badanej grupie chorych z AS, niezależnie od metody leczenia oraz co szczególnie cenne, poszukiwanie czynników prognostycznych niekorzystnego rokowania w populacji chorych z ciężką postacią AS i LVEF $\geq 45\%$.

Autor dysertacji przyjął założenie, że zwyrodnieniowe zwężenie zastawki aortalnej jest chorobą o podłożu zapalnym. Dla obrony tej koncepcji przeprowadził sprawny wywód, omawiając wyniki dostępnych acz nielicznych badań innych autorów. Il-6 jak też białko sST2 są uznanymi markerami oznaczanymi w przebiegu chorób układu krążenia o podłożu miażdżycowym jak zawał czy niewydolność serca. Oba czynniki, a zwłaszcza białko sST2, mają

dobrze udokumentowane znaczenie rokownicze w grupie chorych z AS leczonych zabiegowo. Z kolei, prognostyczna rola RDW w chorobach układu sercowo-naczyniowego jest postulowana od wielu lat. Jednak, jak podkreśla autor, w ostatnim okresie ukazało się niewiele doniesień w czasopismach naukowych z tego zakresu. W tym kontekście, podjęcie prac nad określeniem znaczenia rokowniczego RDW w grupie chorych z ciężkim AS jest dodatkowym atutem przeprowadzonych badań.

Rozważania te zostały także poparte czytelnymi rycinami i tabelami, znacznie ułatwiającymi zrozumienie poruszanych zagadnień.

Aby sprawdzić postawione hipotezy autor sformował grupę badaną, którą stanowiło 92 chorych z rozpoznaniem ciężkiej zwyrodnieniowej AS planowo hospitalizowanych w Klinice Kardiologii Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

W części poświęconej metodyce prowadzonych badań autor w sposób wyczerpujący sformułował kryteria włączenia i wyłączenia z badania. Szczegółowo opisał zastosowaną procedurę kwalifikowania chorych do badania. Ponadto autor w sposób systematyczny i uporządkowany opisał zastosowane metody badań laboratoryjnych co świadczy o dogłębnej znajomości poruszanego tematu i wskazuje na dobre merytoryczne przygotowanie doktoranta. Charakterystykę badanej populacji przedstawiono w tabeli 6.

Wyniki opracowane w oparciu o zastosowanie optymalnego modelu statystycznego zawarto w 8 rycinach oraz 8 tabelach. Ryciny jak i tabele przygotowane są w sposób prawidłowy jednakże duże nagromadzenie wartości liczbowych, zwłaszcza w tabelach 7, 8 i 9 oraz wyjaśnienie określenia pierwszorzędowy punkt końcowy w tekście pracy utrudnia nieco precyzyjną analizę danych. To niewielkie zdaniem recenzenta niedociągnięcie nie wpływa w istotny sposób na wartość prezentowanych danych. Otrzymane wyniki w sposób jasny i klarowny pozwoliły na uzyskanie odpowiedzi na postawione założenia badawcze i sformułowanie trzech wniosków.

Do najważniejszych wniosków uzyskanych w dysertacji pozwalam sobie zaliczyć następujące zależności:

- spośród trzech badanych markerów zapalenia o ważnym znaczeniu w przebiegu chorób układu krążenia jedynie RDW okazał się niezależnym czynnikiem prognostycznym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w obserwacji dwuletniej w populacji chorych z ciężką AS niezależnie od metody postępowania leczniczego.

- wieloczynnikowa analiza z użyciem modelu regresji logistycznej udowodniła, że wiek chorych i NT-proBNP są niezależnymi czynnikami prognostycznymi pozwalającymi na ocenę ryzyka zgonu w badanej populacji chorych z AS

Dysertacja doktorska lek. med. Sebastiana Sobczaka zawiera rozdział ciekawej dyskusji, oraz 93 pozycje dobrze dobranej piśmiennictwa, głównie anglojęzycznego. W tekście pracy zamieszczono łącznie 16 rycin i 14 tabel. Praca posiada ponadto wymagane streszczenia w języku polskim i angielskim.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. med. Sebastiana Sobczaka pt.: „Ocena wybranych wskaźników zapalnych u chorych ze zwyrodnieniowym zwężeniem zastawki aortalnej” stanowi bardzo interesującą obserwację kliniczną dotyczącą próby poszukiwania niezależnych zmiennych związanych z wystąpieniem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z ciężką AS oraz oceny użyteczności wybranych markerów procesu zapalnego jako predyktorów wystąpienia zgonu w badanej grupie chorych.

Praca została prawidłowo zaplanowana, oraz przeprowadzona w kontekście krytycznej analizy uzyskanych wyników z zastosowaniem optymalnego modelu statystycznego.

Szczegółowa analiza przedstawionej do oceny pracy upoważnia recenzenta do wyrażenia następujących uwag: założenia pracy powinny zostać omówione we wprowadzeniu do rozprawy. Niekoniecznie założenia pracy

muszą stanowić osobny podrozdział w rozdziale „Materiał i metody”. Jednak ta sugestia ma charakter subiektywny i jest wyrazem osobistych preferencji recenzenta. I druga uwaga: z powodu występowania istotnych odchyleń podczas wykonywania badania echokardiograficznego przez różne osoby, w trakcie przygotowania publikacji warto zaznaczyć, że ta ocena serca była dokonywana przez tego samego badacza. Wymienione zastrzeżenia nie umniejszają w żadnym stopniu wartości merytorycznej pracy - mają jedynie znaczenie redakcyjne.

Po analizie wyników pracy doktorskiej nasuwają się pewne uwagi, co do których warto może odnieść się w toku dyskusji:

1. Białko ST2 jest uznanym biomarkerem w ostrej i przewlekłej niewydolności serca. Czy Doktorant może wyjaśnić, dlaczego w badanej grupie mimo objawów niewydolności serca białko to nie miało znaczenia prognostycznego dla wystąpienia zgonu s-n w obserwacji 2-letniej.

2. Czy udokumentowano w literaturze znaczenie prognostyczne wskaźnika RDW dla populacji z istotną AS i obniżoną frakcją wyrzutową oraz czy migotanie przedsionków może wpływać na wartość tego wskaźnika w niewydolności serca?

Dysertacja doktorska lek. med. Sebastiana Sobczaka odpowiada wszelkim wymogom stawianym rozprawie doktorskiej, posiada duże znaczenie naukowe i kliniczne. Co więcej, stanowi samodzielne rozwiązanie przez autora stawianego w założeniu problemu badawczego i posiada charakter badania oryginalnego.

Wnioskuje do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. med. Sebastiana Sobczaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego, a także o wyróżnienie.

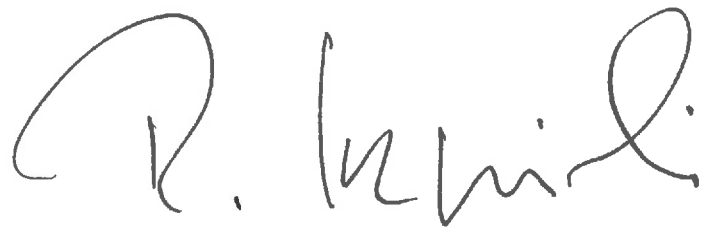
Łódź, 27.02.17

Robert Irzmański

Dr hab. n. med., prof. nadzw. UM

Klinika Chorób Wewnętrznych

i Rehabilitacji Kardiologicznej UM w Łodzi

A handwritten signature in black ink, appearing to read "R. Irzmański". The signature is written in a cursive, flowing style with a large initial "R" and a distinct "Irzmański" following.