



I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski



PODPIS ZAUFANY
PIOTR
SCISŁO
15.09.2024 12:49:39 (GMT+2)
Dokument podpisany ciekliwym
podpisem zaufanym

Warszawa, 12 września 2024 roku

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Magdaleny Misztal-Teodorczyk:

Współczesna ocena kliniczna chorych z infekcyjnym zapaleniem wsierdza

Infekcyjne zapalenie wsierdza (IZW) jest ciężką i potencjalnie zagrażającą życiu chorobą. Krajowe dane wskazują, że pomimo postępu profilaktyki, na IZW zapada w Polsce około 3000 osób rocznie. Wśród chorych obserwuje się dwukrotną przewagę płci męskiej, a zapadalność wzrasta w kolejnych dekadach życia.

Infekcyjne zapalenie wsierdza może pierwotnie lokalizować się na zastawkach własnych serca lewego i prawego, sztucznych i urządzeniach wszczepialnych. Przeważa etiologia bakteryjna, tylko u 10% chorych przyczyną choroby są grzyby, riketsje lub mykoplazmy. Wśród bakterii wywołujących IZW pod względem częstości występowania dominują gronkowce, rzadziej obserwujemy IZW wywołane przez paciorkowce, enterokoki i bakterie Gram-ujemne czy bakterie z grupy HACEK.

Prezentacja kliniczna IZW może być zróżnicowana, a diagnostyka choroby, pomimo stosowania najnowocześniejszej techniki obrazowej, bakteriologicznej i biochemicznej, może stanowić istotne wyzwanie diagnostyczne. Rozpoznanie oraz obraz kliniczno-diagnostyczny umożliwiają dobranie optymalnej farmakoterapii, a u niektórych chorych implikują postępowanie zabiegowe. Niestety, nawet stosowanie tak szerokiego wachlarza metod diagnostyczno-terapeutycznych, pozwoliło na redukcję śmiertelności wewnątrzszpitalnej jedynie do poziomu 15-30%, a 1-roczej śmiertelności poszpitalnej do 10-20 procent.

W świetle powyższej wiedzy niezwykle ważne jawią się być analizy dotyczące klinicznej oceny chorych z infekcyjnym zapaleniem wsierdza, co stanowi istotę pracy lek. med. Magdaleny Misztal-Teodorczyk i sprawia, że temat rozprawy doktorskiej jest aktualny, ważny poznawczo i mający istotne znaczenie kliniczne.

Praca posiada typowy dla rozprawy doktorskiej układ i obejmuje następujące rozdziały: listę skrótów, streszczenie polskie, streszczenie angielskie, wstęp, cele pracy, materiał i metody, analizę statystyczną, wyniki, dyskusję, ograniczenia badania, wnioski, bibliografię, spis tabel, spis rycin oraz załączniki. Łącznie praca posiada 109 stron, 23 tabele i 17 rycin. Bibliografia zawiera 125 prawidłowo dobranych pozycji aktualnego piśmiennictwa. Całość została zredagowana starannie i przejrzysto.

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść dzieła.

Streszczenia polskie i angielskie zbudowane są z 5 podrozdziałów i właściwie podsumowują dzieło.

Wstęp, zawiera 5 podrozdziałów w sposób jasny i zrozumiały podkreśla wagę problemu i wprowadza rzeczowo w zagadnienie.

Cele naukowe pracy zostały sformułowane zwięźle i jednoznacznie. Doktorantka wyodrębniła 3 główne cele pracy:

- „1. identyfikacja profilu klinicznego pacjentów z infekcyjnym zapaleniem wsierdza współcześnie leczonych w jednym z ośrodków kardiologicznych w Polsce;
2. przeprowadzenie analizy porównawczej grup pacjentów leczonych farmakologicznie i operacyjnie (z oceną skuteczności leczenia opartą na śmiertelności wewnątrzszpitalnej);
3. identyfikacja czynników mających wpływ na ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji, wystąpienie powikłań późnych oraz rokowanie.”

Uzasadnienie wyboru tematu pracy opisane jest właściwie.

Materiał i metodykę opisano rzeczowo i przejrzysto. Obserwację prowadzono na grupie kolejnych 50 chorych, a postępowanie terapeutyczne w każdym przypadku określał Zespół „Heart Team”, zgodnie z aktualnymi europejskimi wytycznymi.

Należy podkreślić, że praca prowadzona była w bardzo dobrych ośrodkach o najwyższym stopniu referencyjności - w II Klinice Kardiologii oraz Klinice Kardiochirurgii Centralnego Szpitala Klinicznego w Łodzi.

Metodykę przedstawiono starannie ze szczegółowym omówieniem analizowanych parametrów. Na wykonanie badania uzyskano zgodę Lokalnej Komisji Bioetycznej działającej

przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi nr RNN/110/19/KE 12.02.2019 r. Badanie przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską z 2013 roku, z zachowaniem tajemnicy dotyczącej danych osobowych pacjenta.

Kryteria włączenia do badania zgodne były z obowiązującymi w trakcie jego trwania zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Warunkiem koniecznym udziału w badaniu była świadoma zgoda pacjenta. Nie kwalifikowano do badania kobiet w ciąży, osób ubezwłasnowolnionych i chorych z zapaleniem wsierdza na urządzeniach wszczepialnych. W przypadku obecności poza sercowych aktywnych ognisk zapalnych dążono do ich eliminacji. Protokół badania obejmował pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz badania bakteriologiczne i wybrane biochemiczne. Wykonywano standardowe 12 odprowadzeniowe EKG. Diagnostykę obrazową oparto na przezklatkowym i przezprzetykowym badaniu echokardiograficznym zgodnie z protokołami ASE/EAE i ESC. W przypadkach, w których konieczne było leczenie zabiegowe wykonywano koronarografię lub tomografię komputerową naczyń wieńcowych.

Analizie poddano czynniki demograficzne, zastosowane leczenie, potencjalne czynniki zgonu w trakcie hospitalizacji oraz dokonano czynników powikłań późnych.

Analiza statystyczna została przeprowadzona za pomocą pakietu statystycznego PQSTAT 1.8.6. Dobór metod statystycznych jest odpowiedni do zadań.

Wyniki. Średni wiek badanej grupy wynosił $60,2 \pm 16,1$ lat, a pacjenci cechowali się wielochorobowością: dominowało nadciśnienie tętnicze i choroba wieńcowa. Objawy rozpoczynały się na około 20 dni przed hospitalizacją. Zwraca uwagę wysoki odsetek pacjentów po przebytej operacji kardiologicznej (42%), a aż 26% grupy miało wymienioną wcześniej zastawkę serca. Większość, bo 64% chorych cechowało się wysokim ryzykiem EuroSCORE II (>8%). Dominowało lewostronne zapalenie wsierdza, tylko u 6% chorych stwierdzono lokalizację prawostronną. U dużego odsetka chorych w trakcie badań echokardiograficznych opisano perforację płatków / przetoki wewnątrzsercowe (36%) oraz ropień / tętniak rzekomy (18%).

Wyjściowo do leczenia zachowawczego zakwalifikowano 38% pacjentów, do zabiegowego 62%. W obu grupach najczęstszym uchwytym patogenem były gronkowce. W grupie leczonej zachowawczo zgon wewnątrzszpitalny wystąpił u 47,4% pacjentów, w grupie leczonej zabiegowo u 12,9%.



Ważną obserwacją było wykazanie, że wzrost stężenia kreatyniny o 1 umol/l zwiększa ryzyko zgonu o prawie 1% (OR=1,009), wzrost stężenia CRP o 1 mg/l zwiększa ryzyko zgonu o 2,1% (OR=1,021), wzrost stężenia prokalcytoniny o 1 ug/l zwiększa ryzyko zgonu prawie 4 - krotnie (OR=3,839), wzrost stężenia NT - proBNP o 1000 pg/ml zwiększa ryzyko zgonu o prawie 9% (OR=1,086), wzrost wartości RDW o 1% zwiększa ryzyko zgonu 1,3-krotnie (OR=1,315), wzrost stężenia hemoglobiny o 1 g/dl zmniejsza ryzyko zgonu o prawie 58% (OR=0,423), a wzrost punktacji w skali EuroSCORE II o 1% zwiększa ryzyko zgonu o ponad 9% (OR=1,097). W badanej grupie prawie 92% chorych przeżyło 1 rok od wypisu. Ryzyko wystąpienia powikłań odległych wiązało się z etiologią gronkowcową (10x). Rokowanie roczne było pięciokrotnie lepsze w grupie chorych leczonych zabiegowo. Wystąpienie wstrząsu redukowało 13-krotnie szanse przeżycia chorych. Wartość prokalcytoniny >0,73 ug/l wskazywała na istotnie (HR 8,8) niższe przeżycie.

W analizie wyników Recenzentowi nasunęły się pytania i w tym miejscu pragnę je postawić:

Pytanie 1 dotyczy Tabeli 7 (str. 50). Jaka lokalizacja IZW predysponowała do wystąpienia zaburzeń przewodzenia?

Pytanie 2. Dotyczy Tabela 8 (str. 51). W jakim mechanizmie doszło do równoczesnego IZW zastawki aortalnej i trójdzielnej (naciek na pierścień, przegrodę, IZW u chorego przyjmującego dożylnie substancje psychoaktywne)?

Pytanie 3. Dotyczy podrozdziału 8.1.4. (str. 51). Czy obserwowano zależność pomiędzy przebyłym zabiegiem kardiochirurgicznym a wystąpieniem powikłań o charakterze perforacji/przetok/ropni?

Pytanie 4. Dotyczy podrozdział 8.1.6.2 (str.53). Z której 1 zastawki usunięto jedynie wegetacje w czasie zabiegu kardiochirurgicznego?

Dyskusja. Doktorantka prowadzi dyskusję w sposób dojrzały i świadczący o bardzo dobrej znajomości i dogłębnym zrozumieniu omawianych zagadnień. Widać tu niewątpliwie wpływ Promotora Pana prof. dr. hab. n. med. Jarosława Drożdża - znakomitego naukowca, klinicysty i dydaktyka.

Ograniczenia pracy stanowią ważny fragment Dyskusji, a ich identyfikacja świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki. Pragnę podkreślić, iż pomimo faktu, że badania miały charakter jednoosrodkowy to jednak zostały przeprowadzone prospektywnie, na relatywnie adekwatnej grupie pacjentów, a wnioski z nich wypływające mają istotne znaczenie naukowe.

Wnioski odnoszą się do sformułowanych wyjściowo celów badania i zostały poprawnie sformułowane. Cytuję:

- „1. Współcześnie leczeni pacjenci z IZW są relatywnie młodzi i w umiarkowanym stopniu obciążeni dodatkowymi czynnikami ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego.
2. Śmiertelność wśród chorych z IZW pozostaje wysoka – w badanej grupie 26% pacjentów zmarło podczas hospitalizacji, a kolejne 6% w okresie 12 - miesięcznej obserwacji po wypisaniu ze szpitala.
3. Podjęcie leczenia operacyjnego IZW wiązało się z niemal czterokrotnie niższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną w porównaniu z chorymi leczonymi zachowawczo. Pacjenci poddani leczeniu operacyjnemu cechowali się niższym wiekiem, wyższymi wartościami GFR oraz niższymi stężeniami troponiny T i niższymi wynikami w skali EuroSCORE II niż pacjenci leczeni zachowawczo.
4. Czynniki kliniczne związane z podwyższonym ryzykiem zgonu wewnątrzszpitalnego to: przebyty zawał mięśnia sercowego, przewlekła choroba nerek, wstrząs (kardiogeny i septyczny), leczenie zachowawcze oraz obecność zabiegów towarzyszących w trakcie leczenia operacyjnego.
5. Do czynników laboratoryjnych wskazujących na podwyższone ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji należą podwyższone wartości: kreatyniny, CRP, prokalcytoniny, hemoglobiny, NT-proBNP, RDW oraz wynik w skali EuroSCORE II. Jedynym czynnikiem zwiększającym ryzyko powikłań w obserwacji odległej jest zakażenie *Staphylococcus aureus*.”

Wnioski recenzji.

Przedstawioną do recenzji pracę oceniam wysoko. Nieliczne, wymienione wyżej pytania dotyczące wyników nie umniejszają wysokiego poziomu merytorycznego rozprawy i jej dużych walorów poznawczych. Na szczególną uwagę zasługuje niezwykła staranność w zebraniu dużej ilości danych, klarowność w przedstawieniu wyników pracy i właściwa interpretacja uzyskanych wyników w odniesieniu do rzeczywistości klinicznej. Wyniki rozprawy Doktorantki wzbogacają naszą wiedzę na temat infekcyjnego zapalenia wsierdza w Polsce, i mogą stanowić podstawę do planowania przyszłych badań w tej populacji pacjentów.

Podsumowując, rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktorantki i świadczy o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej, wymaganym od kandydata na stopień doktora nauk medycznych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789 ze zm.) w związku z art. 179 ust 1. Ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 ze zm.).

Mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z prośbą o dopuszczenie lek. med. Magdaleny Misztal-Teodorczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, uwzględniając wysoką wartość merytoryczną rozprawy i jej ważne implikacje dla praktyki klinicznej, wnoszę o wyróżnienie pracy.

dr hab. n. med. Piotr Scisło

I Katedra i Klinika Kardiologii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

