

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. Anny Chudej-Więtczak p.t.:

„Czynniki niekorzystnego rokowania u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną vs. pośrednią i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory.”

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. W zależności od frakcji wyrzutowej lewej komory wyróżniamy niewydolność serca z obniżoną (HF_rEF) $\leq 40\%$, łagodnie obniżoną (HF_mrEF) 41-49% i zachowaną (HF_pEF) $\geq 50\%$ frakcją wyrzutową lewej komory. Podział ten pozwala na usystematyzowanie podejścia diagnostycznego i terapeutycznego, które znajduje swoje odzwierciedlenie w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Jednakże wciąż brakuje narzędzi, które rzetelnie prognozują indywidualny przebieg choroby, co w kontekście rekomendacji terapii personalizowanej istotnie poprawiłoby jakość opieki nad pacjentami. Ważnym aspektem jest również odpowiednio wczesne przewidywanie kolejnych dekomensacji oraz kwalifikacja do możliwej terapii pozafarmakologicznej, z uwzględnieniem urządzeń wszczepialnych oraz leczenia operacyjnego lub przeszczepu serca, jak również opieki paliatywnej. Poszukiwanie nowych parametrów oceny pacjentów z niewydolnością serca może istotnie pomóc w stworzeniu protokołów spersonalizowanej opieki medycznej. W związku z tym uważam temat podjęty przez Doktorantkę, pod opieką promotora prof. dr hab. Agaty Bieleckiej-Dąbrowy, za doskonały przykład dobrze zaprojektowanych badań, które będą mogły wpłynąć na praktykę diagnostyczną i terapeutyczną pacjentów z niewydolnością serca.

Praca lek. Anny Chudej-Więtczak ma układ rozprawy doktorskiej opartej na opublikowanych pracach. Jest napisana na 115 stronach maszynopisu, zawiera kopie 3 opublikowanych wcześniej artykułów (1 praca poglądowa i 2 prace oryginalne), 3 tabele i 5 rycin przybliżających metodologię badań oraz 57 pozycji piśmiennictwa.

Praca obejmuje następujące rozdziały: spis treści, informacje ogólne, wykaz stosowanych skrótów i słowa kluczowe, streszczenie w języku polskim i streszczenie w języku angielskim, wstęp, część badawczą, w skład której wchodzi założenia i cele pracy, materiał i metody, podsumowanie wyników, dyskusja, wnioski końcowe i ograniczenia badania, kopie prac będących podstawą rozprawy, załączniki, w tym zgodę komisji bioetycznej, dorobek naukowy, bibliografię oraz spis tabel i rycin. Praca zawiera także oświadczenia autorów potwierdzające ich zgody na wykorzystanie prac w rozprawie doktorskiej oraz opisujące udział każdego z nich w przygotowaniu pracy.

Wstęp zawiera wprowadzenie do tematyki badań, przedstawiając informacje dotyczące niewydolności serca, epidemiologii, znaczenia predyktorów tej choroby oraz hospitalizacji z nią związanych. W dalszej części wstępu Doktorantka w jasny sposób uzasadnia temat rozprawy doktorskiej. Reasumując, wstęp wyjaśnia kontekst projektu i jego znaczenie dla rozwoju wiedzy i praktyki klinicznej, a równocześnie wykazuje wysoką biegłość autorki w poruszaniu się wśród tych zagadnień.

W części badawczej pracy Doktorantka przedstawia cele pracy, do których należą:

1. Identyfikacja czynników niekorzystnej prognozy u dorosłych pacjentów hospitalizowanych z powodu niewydolności serca (HF);
2. Identyfikacja czynników predysponujących do wystąpienia migotania przedsionków (AF) u dorosłych pacjentów hospitalizowanych z powodu HF;
3. Stworzenie nowego personalizowanego modelu predykcyjnego niepomyślnego rokowania u dorosłych pacjentów hospitalizowanych z powodu HF, w oparciu o analizy jedno- i wieloczynnikowe.

Następnie w rozprawie opisane są szczegółowe cele badania, które dokładnie obrazują zakres prac badawczych.

W dalszej części Autorka przedstawia grupę badaną oraz kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów, jak również protokół badania. Warto tu podkreślić prospektywny charakter badań oraz klarowność prezentacji pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych. Następnie Doktorantka opisuje szczegółowo protokół badania, w tym wykorzystanie kwestionariusza oceny jakości życia kardiomiopatii Kansas City (KCCQ, Kansas City

Cardiomyopathy Questionnaire), parametry oceny elektrokardiograficznej, echokardiograficznej oraz składu ciała z wykorzystaniem impedancji bioelektrycznej, niezwykle istotne dla przeprowadzonego badania. Ponadto Doktorantka szczegółowo opisuje protokół badania ergospirometrycznego, co obrazuje umiejętność planowania i adekwatnego wykorzystania metod badawczych.

Analizę statystyczną Autorka przeprowadziła z wykorzystaniem programu STATISTICA PL 13.1, co stanowi uznaną i często wykorzystywaną metodę pracowania danych. Wskazuje tutaj na wykorzystanie różnych metod statystycznych w zależności od normalności rozkładu danych, co przemawia za rzetelnością opracowania statystycznego. Ponadto w badaniu została wykorzystana analiza wieloczynnikowa do określenia istotnych niezależnych czynników prognostycznych. Zidentyfikowane czynniki zostały następnie wykorzystane do utworzenia modelu prognostycznego nazwanego w pracy akronimem GLVC, a ich wartość predykcyjna została oceniona z wykorzystaniem krzywych ROC.

W dalszej części rozprawy doktorskiej Autorka prezentuje w skrócie publikację: *Chuda A, Kaszkowiak M, Banach M, Maciejewski M, Bielecka-Dabrowa A. The Relationship of Dehydration and Body Mass Index With the Occurrence of Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2021 May 20;8:668653. doi: 10.3389/fcvm.2021.668653*, będącą realizacją celu badawczego numer 2 rozprawy doktorskiej. Uzupełnienie opisu publikacji stanowi tabela przedstawiająca kluczowe parametry wpływające na występowanie migotania przedsionków u pacjentów z niewydolnością serca. Następnie Doktorantka prezentuje w skrócie publikację: *Chuda-Wietczak A, Sakowicz A, Tycinska A, Bytyci I, Bielecka-Dabrowa A. The GLVC scoring system: a single-center model for predicting survival and hospitalization in patients with heart failure. Irish Journal of Medical Science. doi: 10.1007/s11845-023-03343-4*, stanowiącą realizację celu badawczego numer 1 i 3 rozprawy doktorskiej uzupełnioną o tabelę 2 i 3 oraz ryciny 2-5, które obrazują przeprowadzoną analizę, która pozwoliła na stworzenie nowatorskiego systemu „GLVC”, który pozwala na przewidywanie zdarzeń klinicznych i zgonu w populacji pacjentów z niewydolnością serca. Zastrzeżenie może budzić tu stosunkowo niewielka liczebność populacji badanej, na podstawie której został opracowany system punktacji.

Warto podkreślić, iż wymienione prace są publikacjami oryginalnymi spójnymi tematycznie i metodycznie. Powyższe badania wnoszą istotny wkład do poszerzenia wiedzy

dotyczącej oceny stratyfikacji ryzyka pacjentów z niewydolnością serca. Rozprawy doktorska przedstawia Autorkę jako badacza o ugruntowanej wiedzy teoretycznej oraz umiejętnościach konstruowania i przeprowadzania projektów naukowych w zakresie nauk medycznych. Niemniej należy tutaj również uwzględnić spójną pracę pogładową Chuda A, Banach M, Maciejewski M, Bielecka-Dabrowa A (2022) *Role of confirmed and potential predictors of an unfavorable outcome in heart failure in everyday clinical practice. Ir J Med Sci* 191(1):213–227. <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02477-z>. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33595788; PMCID: PMC8789698, która doskonale wpisuje się w całość tematyki rozprawy doktorskiej.

Klarowne podsumowanie wyników Doktorantka zawarła w 4 wnioskach:

1. Niezależne czynniki predysponujące do wystąpienia migotania przedsionków u dorosłych pacjentów hospitalizowanych z powodu HF to podwyższony wskaźnik masy ciała (BMI), powiększenie lewego przedsionka (LAVI), dysfunkcja skurczowa prawej komory (TAPSE), oraz stan nawodnienia pacjenta (zawartość TBW% w analizie składu masy ciała).
2. Spersonalizowany proces diagnostyczny wykorzystujący CPET, echokardiografię i analizę składu masy ciała w celu zbadania hemodynamicznych i klinicznych konsekwencji AF może pomóc zidentyfikować pacjentów, którzy odniosą większe korzyści ze strategii kontroli rytmu.
3. Nowy spersonalizowany model predykcyjny „GLVC” oparty jest na ocenie czynników niepomyślnego rokowania u dorosłych pacjentów hospitalizowanych z powodu HF: obecność aktywnego stanu zapalnego (hs-CRP>2,38 ug/ml), większy wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory (LVEDD>56mm), obniżona wartość odkształcenia podłużnego lewej komory (GLPS<13,9%) w badaniu echokardiograficznym oraz cechy obniżonej wydolności metabolicznej mięśnia sercowego (puls tlenowy VO₂/HR <10) w badaniu spiroergometrycznym.
4. Nowatorski i kompleksowy spersonalizowany system punktacji „GLVC||” jest łatwo dostępnym i skutecznym narzędziem do przewidywania niepożądanych zdarzeń klinicznych i zgonu w populacji pacjentów z HF.

Dyskusja oraz wnioski końcowe stanowią rzetelne przedstawienie najważniejszych aspektów i wyników przeprowadzonych badań wraz ze wskazaniem implikacji klinicznych, co przemawia za wysoką jakością rozprawy doktorskiej. Ponadto Doktorantka przedstawia

ograniczenia pracy, które wynikają z małej liczebności oraz heterogenności populacji badanej oraz braku grupy kontrolnej.

Po podsumowaniu publikacji Doktorantka zamieściła przedruki publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, zgody współautorów wraz z udziałem procentowym, zgodę komisji bioetycznej, informację oraz formularz zgody dla pacjenta biorącego udział w badaniu.

Ponadto Doktorantka zawarła informację o pozostałych publikacjach naukowych z punktacją ministerialną oraz IF.

Piśmiennictwo stanowi szeroki i adekwatny przegląd publikacji związanych z tematyką rozprawy doktorskiej.

Jako recenzent jestem zobowiązana zwrócić uwagę na pewne nieścisłości oraz w sposób krytyczny odnieść się do niektórych, mniej istotnych, elementów rozprawy.

- Doktorantka opisując badanie ergospirometryczne w sekcji opisującej metodykę w obu publikacjach używa zwrotu „blood gas analyses were recorded at rest..., at AT...”, co sugeruje pobrania i analizy krwi (gazometrię) podczas badania ergospirometrycznego, co nie znajduje odzwierciedlenia w wynikach. Z kontekstu pracy wynika, iż są to standardowe analizy gazowe powietrza wydychanego podczas badania.
- W metodyce brakuje informacji dotyczącej spirometrii będącej podstawą do dalszego badania ergospirometrycznego.
- Przedstawione dane dotyczące leczenia pacjentów z niewydolnością serca, w szczególności w grupie pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, pokazują suboptymalną farmakoterapię, szczególnie w zakresie terapii antagonistami receptora mineralokortykosteroidowego, co może istotnie wpływać na parametry oceny czynnościowej i laboratoryjnej. Ponadto doktorantka w publikacjach nie przedstawiła informacji dotyczącej terapii inhibitorami SGLT2, które stanowią podstawę terapii chorych z niewydolnością serca.

Wymienione ograniczenia nie wpływają istotnie na moją wysoką ocenę wartości merytorycznej pracy doktorskiej lek. Anny Chudej-Więtczak.

Podsumowując, pragnę podkreślić wysoką jakość wykonanych prac badawczych i uzyskanych wyników. Należy się spodziewać, iż prace będące podstawą pracy doktorskiej będą

w przyszłości cytowane i wykorzystywane w praktyce. Na uznanie zasługuje publikacja prac w wydawnictwach o zasięgu międzynarodowym. Sumaryczny współczynnik oddziaływania tych czasopism to 10,026, a punktacja MNiSW wynosi 120, co jest wysokim wynikiem w kontekście publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej.

Przedstawiona do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. Anny Chudej-Więtczak p.t.: „Czynniki niekorzystnego rokowania u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną vs. pośrednią i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory.” jest w mojej opinii, oryginalnym, dobrze zaplanowanym i przeprowadzonym rozwiązaniem problemu naukowego, świadczy o wysokim poziomie wiedzy Doktorantki w zakresie nauk medycznych. W związku z tym spełnia warunki stawiane przed rozprawami na stopień doktora. Mam zatem zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie lek. Anny Chudej-Więtczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Równocześnie biorąc pod uwagę wyjątkowo wysoką jakość rozprawy, wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Dr hab. n. med. Katarzyna Ptaszyńska

dr hab. n. med.
Katarzyna Ptaszyńska
kardiolog
2508025