Dr hab. n. med. Marek Gierlotka, Prof. UO
Klinika Kardiologii Instytutu Nauk Medycznych
Wydział Lekarski, Uniwersytet Opolski
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu
Al. Wincentego Witosa 26, 45-401 Opole

Opole, 25 październik 2020 r.

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lekarz Moniki Ewy Gil-Klimek
pt.: „Pentraksyna 3 jako marker rozwoju i stopnia zaawansowania choroby wieńcowej"

Choroby układu krążenia, w tym między innymi choroba wieńcowa wraz z jej najgroźniejszą postacią jaką jest zawał serca, stanowią nadal najczęstszą przyczynę umieralności w Polsce. Dzięki rozwojowi technik inwazyjnych, wraz z 24-godzinnym dostępem do koronarografii i angioplastyki, a także nowoczesnej intensywnej terapii kardiologicznej, udało się znacząco obniżyć śmiertelność szpitalną i poszpitalną z powodu ostrych zespołów wieńcowych. Podjęte w ostatnich latach działania intensyfikujące i koordynujące profilaktykę wtórną po zawale serca prowadzą do dalszej poprawy rokowania odległego po zawale serca. Tym niemniej zapadalność na ostre zespoły wieńcowe, jak również śmiertelność przedszpitalna, nadal utrzymują się na wysokim poziomie. W związku z tym niezwykle ważna jest identyfikacja czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i markerów, które pozwoliłyby na wyłonienie osób szczególnie zagrożonych jeszcze przed incydentem wieńcowym i wprowadzenie w konsekwencji odpowiednio wcześnie działań prewencyjnych. Dlatego też temat podjęty przez Doktorantkę jest bardzo aktualny i ważny w kontekście ciągłego postępu jaki widzimy w medycynie prewencyjnej.

Chciałbym podkreślić, że macierzysty ośrodek Doktorantki, kierowany przez Panią Profesor Bożenę Sobkowicz, w którym także pracuje Promotor niniejszej rozprawy Pani Docent Małgorzata Knapp, posiada ugruntowane, wieloletnie doświadczenie naukowe i kliniczne, udokumentowane licznymi publikacjami także w obszarze badań dotyczących choroby wieńcowej, stanowiąc doskonałe miejsce rozwoju dla młodych naukowców.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska liczy 165 strony i zawiera typowy dla tego rodzaju opracowań układ rozdziałów: wstęp, cel pracy, materiał i metodykę, wyniki wraz z ich omówieniem w formie dyskusji oraz wnioski. Rozprawa zawiera również 36 dobrze wykonanych, kolorowych rycin oraz 5 czytelnych tabel, a także liczący 237 pozycji wykaz dobrze dobranego, aktualnego piśmiennictwa z ostatnich lat. Całość przygotowana jest starannie i bardzo klarownie.

W obszernie napisanym wstępie Doktorantka przedstawia aktualne dane dotyczące epidemiologii i patofizjologii miażdżycy, rzeczowo omawia najważniejsze informacje dotyczące poszczególnych klasycznych i nieklasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W oddzielnym podrozdziale szczegółowo przedstawia aktualną wiedzę na temat pentraksyny 3 (PTX3) oraz jej znaczenie w aspekcie miażdżycy, czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz choroby wieńcowej. Wstęp jest napisany przejrzyście, a sposób przedstawienia problemu wskazuje na właściwą wiedzę i wyraźnie sygnalizuje zainteresowania badawcze Doktorantki. Autorka potrafi stosownie selekcjonować informacje o istotnym znaczeniu dla analizowanego problemu i odpowiednio dobiera pozycje piśmiennictwa.

Skonstruowany w logiczny sposób wstęp doprowadza do wysunięcia szczegółowego celu podjętych przez Doktorantkę badań, czyli:

- oceny związku PTX3 z klasycznymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym z grubością kompleksu intima-media (IMT) oraz obecnością blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych;
- weryfikacji roli PTX3 jako niezależnego czynnika obecności miażdżycy;
- analizy przydatności stężenia PTX3 w prognozowaniu zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych oraz ryzyka wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego.

Następnie lek. Monika Gil-Klinek przedstawia założenia metodyczne pracy wraz z charakterystyką kliniczną badanych grup chorych. W szczególności, do prospektywnej analizy włączyła ona 114 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS; 51 STEMI i 63 NSTEMI) oraz 98 pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym (CCS) hospitalizowanych i leczonych inwazyjnie w Klinice Kardiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku w latach 2014-2017. Warto podkreślić, że w grupie ACS nie znajdowali się chorzy z niestabilną dławicą piersiową (co stanowiło kryterium wykluczenia), tak więc analiza dotyczy chorych z

zawałem serca. Grupę kontrolną stanowiło 40 odpowiednio dobranych przez nią pod względem płci i wieku pacjentów, bez zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Doktorantka dużo miejsca poświęca skrupulatnemu opisowi metodyki badań, ale w sposób przystępny i przejrzysty. Dobór grup badawczych, metodykę oraz zastosowane w pracy metody statystyczne należy uznać za poprawne.

W oparciu o przeprowadzone analizy Doktorantka wykazała między innymi, iż u pacjentów z miażdżycą tętnic wieńcowych (CCS i ACS) obserwuje się istotnie wyższe stężenia PTX3 w porównaniu do pacjentów bez zmian w naczyniach wieńcowych. Co więcej, najwyższe stężenia PTX3 obserwowano u tych, którzy mieli również najwyższe stężenie LDL-C oraz największą zmierzoną wartość grubości kompleksu intima-media (IMT) w tętnicy szyjnej wspólnej. Dlatego też PTX3 może być przydatna w prognozowaniu obecności miażdżycy, ale Doktorantka nie wykazała jej przydatności w różnicowaniu stopnia zaawansowania choroby wieńcowej. Tym niemniej trudno tu o jednoznaczny wniosek przy niewielkiej liczebności badanych grup. Ponadto u pacjentów z ACS obserwowano istotnie wyższe stężenia PTX3 w porównaniu do pozostałych analizowanych grup, niezależnie od markerów uszkodzenia mięśnia sercowego (CRP, CK, CK-MB, troponina I) oraz parametrów funkcji nerek.

Lek. Monika Gil-Klimek przedstawia temat w sposób wyczerpujący. W dyskusji Doktorantka wnikliwe omawia każdy z analizowanych czynników ryzyka. Analiza własnych w odniesieniu do tych uzyskanych przez innych badaczy wyników, świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym w zakresie prezentowanego tematu rozprawy. Sposób, w jaki przedstawia i interpretuje zagadnienie dotyczące podobieństw i różnic w uzyskanych wynikach jest logiczny i przejrzysty, oparty o właściwie dobraną literaturę, co dodatkowo podnosi wartość pracy.

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka sformułowała sześć szczegółowych wniosków, które odpowiadają na postawione w pracy cele i znajdują odzwierciedlenie w uzyskanych wynikach:

1. Pentraksyna 3 jest obiecującym niezależnym biomarkerem diagnostycznym w identyfikacji pacjentów z obecnością miażdżycy w tętnicach wieńcowych. Jednak nie okazała się być użyteczna w ocenie stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.
2. Białko to może odzwierciedlać stopień zaawansowania miażdżycy w organizmie, gdyż wyższe stężenia PTX3 zaobserwowano u badanych z potwierdzoną

miażdżycą naczyń wieńcowych, najwyższymi wartościami IMT tętnicy szyjnej wspólnej oraz najwyższymi stężeniami cholesterolu LDL. W grupie kontrolnej nie zaobserwowano takiej zależności.

3. Pentraksyna 3 jest niezależnym markerem wystąpienia zawału mięśnia sercowego, ale gorszym, niż IMT tętnicy szyjnej wspólnej.
4. Wyższe stężenia PTX3 obserwowano u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi w stosunku do pacjentów ze stabilnymi zespołami wieńcowymi i badanych bez zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Indywidualnie osiągane wartości PTX3 nie zależą od wieku, płci ani masy ciała.
5. Wśród pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi stężenia PTX3 były osiągane niezależnie od stopnia wydolności nerek. Może to dawać jej przewagę nad innymi markerami uszkodzenia miokardium, których stężenia zależą od funkcji nerek. Jednakże białko to charakteryzuje się niską czułością i umiarkowaną swoistością w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych.
6. Pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi i bardziej nasilonymi objawami niewydolności serca mają istotnie wyższe stężenia PTX3, w porównaniu do badanych bez objawów niewydolności krążenia.

Na koniec Doktorantka uczciwie i krytycznie przedstawia ograniczenia badania jednoośrodkowego o stosunkowo niewielkiej liczebności, co świadczy o jej dojrzałości naukowej. Lektura pracy doktorskiej lek. Moniki Gil-Klimek nasuwa mi dwa pytania:

- Czy planowane jest w dalszym etapie badań określenie i przeanalizowanie rokowania odległego chorych włączonych do poszczególnych grup (np. zgon, zawał serca, udar, ponowne zabiegi rewaskularyzacji wieńcowej), co mogłoby dodatkowo wzmocnić przedstawione analizy przed ich publikacją? Zdecydowanie brakuje mi tego aspektu w rozprawie.
- I jednocześnie, jeśli uzyskalibyśmy informacje o losach odległych – czy w ostrych zespołach wieńcowych wartość rokowniczą będzie miał poziom oznaczany w pierwszej dobie, czy ten oznaczany w 5 dobie, czy może dynamika zmiany PTX3?

Tym niemniej, brak obserwacji odległej nie umniejsza wartości naukowej pracy. Po zapoznaniu się z całością pracy doktorskiej lekarz Moniki Gil-Klimek pragnę stwierdzić, że rozprawa dotyczy dobrze zdefiniowanego, ważnego problemu medycznego, a jej wyniki mogą mieć zastosowanie praktyczne. Badanie jest dobrze zaplanowane i starannie

przeprowadzone. Jego realizacja doprowadziła do wyciągnięcia interesujących wniosków. W opinii recenzenta, rozprawa stanowi oryginalne i samodzielne rozwiązanie problemu naukowego i potwierdza dużą wiedzę Doktorantki w zakresie ostrych i przewlekłych zespołów wieńcowych. Dzięki zaangażowaniu Doktorantki oraz doskonałemu przygotowaniu jej w ośrodku, w którym pracuje, przeprowadzone badania mają duże znaczenie poznawcze. Doktorantka wykazała się umiejętnością wyboru aktualnego zagadnienia naukowego, dobrała właściwą metodykę pracy i przeprowadziła badania stosując prawidłowo dobrane metody.

Podsumowując, w mojej ocenie przedstawiona rozprawa doktorska lek. Moniki Gil-Klimek spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Dlatego wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarz Moniki Gil-Klimek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.