Ocena rozprawy doktorskiej lekarz Elżbiety Młodawskiej „Czynniki wpływające na skuteczność kardiowersji elektrycznej, nawrót arytmii oraz występowanie utrwalonej postaci migotania przedsionków ze szczególnym uwzględnieniem funkcji nerek".

W ostatnich latach postępowanie w migotaniu przedsionków jest przedmiotem rosnącego zainteresowania. Związane jest to bez z wątpienia z faktem, że jest to najczęściej występujący typ nadkomorowych zaburzeń rytmu serca. Częstość występowania migotania przedsionków roście wraz z wiekiem, co wobec starzenia się populacji, powoduje, że arytmia ta jest istotnym problem nie tylko medycznym ale również społeczno-ekonomicznym.

Wystąpienie migotania przedsionków pociąga za sobą szereg konsekwencji istotnych z punktu widzenia chorego i opieki medycznej. Po pierwsze napady arytmii związane są u części chorych z istotnie wyrażonymi objawami, ograniczającymi codzienną aktywność chorych. Prowadzi to do hospitalizacji, często wielkokrotnych. Po drugie kilkukrotnie wzrasta ryzyko wystąpienia udaru mózgu. Udary mózgu w przebiegu migotania przedsionków mogą mieć ciężki charakter, śmiertelność w ich przebiegu jest dwukrotnie większa niż w przebiegu udarów mózgu o innej etiologii.

Grupą chorych w której migotanie przedsionków jest szczególnie ważnym problemem są chorzy z przewlekłą chorobą nerek. W tej grupie chorych migotanie przedsionków występuje częściej niż w populacji ogólnej. U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek migotanie przedsionków występuje aż u 20-30% chorych. Współistnienie migotania przedsionków i przewlekłej choroby nerek wiąże się ponadto z gorszym rokowaniem. U chorych z migotaniem przedsionków niższa wartość przesączania kłębuszkowego związana jest z wyższym ryzykiem wystąpienia zgonu i powikłań sercowo-naczyniowych.

Inną grupą chorych w której migotanie przedsionków stawi również istotny problem są chorzy z otyłością. Otyłość związana jest nie tylko z częstszym występowaniem migotania przedsionków ale również z szybszą progresją choroby i gorszym rokowaniem.

Pomimo postępu wiedzy dotyczącego patogenezy i epidemiologii migotania przedsionków nadal nasza wiedza jest niewystarczająca w odniesieniu do optymalnego sposobu postępowania w tej grupie chorych. Poszukuje się, m. in. biomarkerów mogących mieć zastosowanie w postępowaniu u chorych z migotaniem przedsionków.

Wobec tak aktualnej tematyki jaką w szerokim pojęciu stanowi postępowanie w migotaniu przedsionków, badania przeprowadzone przez lekarz Elżbietę Młodawską ciekawie wpisują się w dotychczasowe opracowania w tej dziedzinie i posiadają znaczenie poznawcze. Należy podkreślić, że badania zostały przeprowadzone pod kierunkiem dr hab. n. med. Anny Tomaszuk-Kazberuk w uznanym

ośrodku naukowym i klinicznym, prowadzącym szeroko zakrojone badania naukowe dotyczące migotania przedsionków - kierowanej przez prof. dr hab. n. med. Włodzimierza Musiała Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Rozprawa doktorska lekarz Elżbiety Młodawskiej ma formę spójnego tematycznie cyklu czterech publikacji ogłoszonych w międzynarodowych, recenzowanych czasopismach naukowych. Trzy artykuły są pracami oryginalnymi napisanymi w języku angielskim. Cykl zamyka artykuł poglądowy opublikowany w języku angielskim w jednym z najbardziej renomowanych polskich czasopism – w „Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej". We wszystkich artykułach doktorantka jest pierwszą autorką. Należy podkreślić wysoką łączna punktację publikacji włączonych do rozprawy doktorskiej (współczynnik oddziaływania Impact Factor 7,4 oraz 100 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego). Ponadto należy odnotować, że lekarz Elżbieta Młodawska jest także autorką 14 publikacji, które nie zostały włączone do rozprawy doktorskiej (łączna punktacja - współczynnik oddziaływania Impact Factor 10,8 oraz 184 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego). Lekarz Elżbieta Młodawska jest także autorką 7 doniesień zjazdowych. Podsumowując dotychczasowy dorobek naukowy lekarz Elżbiety Młodawskiej należy uznać go za wyróżniający się i budzący nadzieję na dalszy rozwój naukowy, który będzie owocować dalszymi publikacjami w recenzowanych pismach.

Rozprawa doktorska lekarz Elżbiety Młodawskiej liczy 86 stron i ma układ klasyczny dla prac doktorskich w formie cyklu publikacji. Składa się ze: spisu treści, wykazu stosowanych skrótów, wykazu publikacji stanowiących rozprawę doktorską, zestawienia publikacji Doktorantki, wstępu, omówienia prac składających się na rozprawę doktorską wraz z wnioskami, kopii publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, streszczeń w języku polskim i angielskim, piśmiennictwa oraz oświadczeń współautorów dotyczących udziału w przygotowaniu publikacji stanowiących rozprawę doktorską.

Rozprawa napisana jest jasno, pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń a proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami są odpowiednio zachowane.

W części Wstęp Doktorantka w spójny sposób przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący epidemiologii migotania przedsionków, główną uwagę skupiając na zagadnieniach dotyczących następstw migotania przedsionków oraz współistnienia migotania przedsionków z przewlekłą chorobą nerek i otyłością. W część Wstęp Doktorantka szczegółowo omawia również skuteczność wykonywania kardiowersji elektrycznej w celu przywrócenia rytmu zatokowego oraz czynniki predykcyjne skuteczności tego zabiegu. Doktorantka w omawianej części rozprawy doktorskiej sporo miejsca poświęciła również zagadnieniu poszukiwana biomerkerów, które mogą mieć wartość predykcyjną w odniesieniu do wyboru optymalnego sposobu postępowania w migotaniu przedsionków.

W kolejnej części rozprawy Doktorantka przedstawiła jasno sformułowany cel, który stanowi "ocena czynników wpływających na skuteczność kardiowersji elektrycznej, przewidywanie nawrotu arytmii oraz występowanie utrwalonej postaci migotania przedsionków ze szczególnym uwzględnieniem funkcji nerek w badanej populacji". Materiał i metodyka prowadzonych badań, uzyskane wyniki oraz dyskusja zostały zawarte w przykładnie napisanych publikacjach, które składają się na rozprawę doktorską lekarz Elżbiety Młodawskiej.

Pierwszą z prac: „Is there association between changes in eGFR value and the risk of permanent type of atrial fibrillation? - Analysis of valvular and non-valvular atrial fibrillation population" opublikowano w Kidney & Blood Pressure Reseach w 2014 roku. Badanie jest retrospektywną analizą 1523 kolejnych chorych z migotaniem przedsionków hospitalizowanych w Klinice Kardiologii i Klinice Kardiologii Inwazyjnej w Białymstoku w latach 2012-2014. W badaniu oceniono wpływ funkcji nerek w odniesieniu do różnych typów migotania przedsionków na śmiertelności wewnątrzszpitalną. Wykazano, że przewlekła choroba nerek stawi istotny problem w populacji chorych z migotaniem przedsionków – stwierdzono ją u 31% chorych. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że ryzyko utrwalonego typu omawianej arytmii u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek było 1,8 razy większe w porównaniu z chorymi z zachowaną funkcją nerek. Ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek było 2,7 razy wyższe w porównaniu do pacjentów z zachowaną funkcją nerek.

Druga praca z cyklu „CHA2DS2VASc score predicts unsuccessful electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation" została opublikowana w 2016 roku w International Medical Journal. W badaniu, którym objęto 258 chorych z przetrwałym migotaniem przedsionków poddawanych kardiowersji elektrycznej, poddano ocenie czynniki związane z nieskuteczną kardiowersją, w tym punktację w skali CHA2DS2VASc (elementy skali: wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, choroba naczyniowa, przebyty udar mózgu/zator systemowy, cukrzyca), która stosowana była dotychczas wyłącznie do oceny ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu i zatoru systemowego. Wykazano, że czynnikiem związanym z brakiem skuteczności kardiowersji była liczba punktów w skali CHA2DS2VASc. W modelu wieloczynnikowym wykazano, że wzrost wyniku w skali CHA2DS2VASc o 1 punkt wiązał się z 39% wzrostem ryzyka braku skuteczności kardiowersji.

Trzecia praca włączona do cyklu „Matrix Metalloproteinase Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Complex predicts atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion in obese patients" została opublikowana w Cardiorenal Medicine w 2017 roku. Badaniem o charakterze prospektywnym objęto 83 chorych z przetrwałym migotaniem przedsionków poddawanych kardiowersji elektrycznej.

Oceniono wartość predykcyjną szeregu biomarkerów takich jak NGAL (lipokalina związana z żelatynazą neutrofili), MMP-2 (metaloproteinaza 2), TIMP-1 (inhibitor metaliproteinazy), kompleks MMP-NGAL, cystatyna C, interleukina-6, wysokoczułe CRP (białko C-reaktywne), kopeptyna, czynnik von Willebranda oraz BNP (peptyd natriuretyczny) w przewidywaniu nawrotu migotania przedsionków po skutecznej kardiowersji elektrycznej w 3-miesięcznej obserwacji. Wykazano związek pomiędzy kompleksem MMP-NGAL oraz otyłością jako czynnikami wpływającymi na nawrót migotania przedsionków. W podgrupie chorych z otyłością stwierdzono, że kompleks MMP-NGAL jest czynnikiem predykcyjnym nawrotu migotania przedsionków.

Cykl publikacji zamyka artykuł poglądowy „Management of patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease in light of the latest guidelines" opublikowany w Polskim Archiwum Medycny Wewnętrznej w 2015 roku. Praca jest sumiennym i merytorycznie doskonałym podsumowaniem wiedzy dotyczącej odrębności patogenezy, epidemiologii, postępowania i rokowania w migotaniu przedsionków u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Należy podkreślić, że w pracy wykorzystano wyniki badań własnych Doktorantki, jak również badań prowadzonych na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku. Podkreśla to znaczenie prowadzonych przez Doktorantkę i Ośrodek badań.

Doktorantka przedstawiła w publikacjach uzyskane wyniki w sposób przejrzysty. Artykuły zawierają tabele i rycinami ułatwiające czytelnikowi zrozumienie omawianych zagadnień i uzyskanych wyników. Analizy statystyczne zostały wykonane poprawnie co podnosi wartość publikacji. Dyskusje w artykułach oryginalnych napisane są w sposób logiczny i merytorycznie poprawnie. Doktorantka celnie porównuje uzyskane przez siebie wyniki z danymi z literatury. Doktorantkę cechuje krytyczne podejście do przeprowadzonych badań, co świadczy o jej dojrzałości naukowej.

Uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantce na ich podsumowanie, a następnie wysunięcie najważniejszych wniosków:

- w populacji chorych z migotaniem przedsionków obniżone przesączanie kłębuszkowe związana jest z częstszym występowaniem utrwalonego migotania przedsionków oraz z wyższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną,
- u chorych z migotaniem przedsionków wysoki wynik punktacja w skali CHA2DS2VASc, stosowanej jak dotąd wyłącznie do oceny ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu i zatoru systemowego, związany jest z wyższym odsetkiem chorych, u których kardiowersja elektryczna jest nieskuteczna,
- kompleks MMP-NGAL może służyć jako predyktor nawrotu migotania przedsionków po skutecznej kardiowersji elektrycznej u chorych z otyłością.

Po zapoznaniu się z pracą doktorską lekarz Elżbiety Młodawskiej należy - niezależnie od podkreślenia bardzo wysokich jej walorów poznawczych - odnotować należy kilka faktów i szerzej je skomentować.

Do niewątpliwych osiągnięć Doktorantki - nadających rozprawie oryginalność - należy podjęcie badań na zagadnieniem ważnym z klinicznego punktu widzenia, a będącego przedmiotem jeszcze niewielkiej liczby doniesień. Tematyka będąca przedmiotem pracy doktorskiej pozwoliła na uzyskanie wysoce oryginalnych wyników i co ważne - kolejne badania były wynikiem realizacji dobrze zaplanowanych protokołów oraz uważnej analizy uzyskiwanych wyników.

Prace stanowiące przedmiot rozprawy doktorskiej nie są wolne od pewnych ograniczeń wynikających między innymi z samej natury i złożonej patogenezy migotania przedsionków - pragnę w tym miejscu nadmienić, że w każdej z publikacji Doktorantka przedstawia w sposób wyczerpujący ograniczenia prowadzonych przez nią badań.

Jedynie z obowiązku recenzenta muszę wspomnieć o wątpliwościach. Moje wątpliwości budzi przedstawianie wyników skal CHA2DS2VASc w postaci średniej i odchylenia standardowego. Z uwagi na naturę tych zmiennych (zmienne dyskretne porządkowe), preferował bym przedstawienie ich jako mediana i rozstęp międzykwartylowy. Lektura publikacji wchodzących w skład cyklu nasunęła mi również pytania, będące również propozycją rozszerzenia analiz, które z racji wymagań czasopism naukowych muszą być przedstawione w sposób ograniczony:

- w publikacji „ Is there association between changes in eGFR value and the risk of permanent type of atrial fibrillation? - Analysis of valvular and non-valvular atrial fibrillation population" [1-sza w cyklu] – w analizie wieloczynnikowej dotyczącej czynników ryzyka zgonu Doktorantka uwzględniła wiek jako zmienną kategoryczną „wiek >75 lat – tak/nie", zmienna ta dominowała w modelu – bardzo wysokie OR. Warto byłoby przeprowadzić dodatkowe analizy, w których uwzględniono by wiek jako zmienną ciągłą (zmiana o 1 rok lub 10 lat);
- w publikacji „CHA2DS2VASc score predicts unsuccessful electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation" [2-ga w cyklu] – Doktorantka przedstawiła prawdopodobieństwo nieskuteczność kardiowersji dla kwartyli wyników w skali CHA2DS2VASC. Warto byłoby również przeprowadzić analizę typu „pole powierzchni pod krzywą" która pozwoliłaby na określenie czułości i specyficzność dla poszczególnych wyników w skali CHA2DS2VASC;
- w publikacji Matrix Metalloproteinase Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Complex predicts atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion in obese patients" [3-cia w

cyklu] – warto byłoby również ocenić wpływ obecności cukrzycy na stężenia ocenianych biomarkerów;

Chciałbym podkreślić, że powyższe uwagi wynikają z dociekliwości naukowej recenzenta, dla którego publikacje będące przedmiotem cyklu stanowią niezwykle interesujący substrat do rozważań i analiz. Nie wpływają w żaden sposób na fakt, że przedstawioną do recenzji rozprawę uważam za znakomitą pracę doktorską.

Wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarz Elżbiety Młodawskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy. Wniosek o wyróżnienie motywuję wysoką jakością przeprowadzonych badań naukowych co wskazuje na biegłe opanowanie przez Doktorantkę warsztatu pracy naukowej. Ponadto wyniki badań zostały opublikowane w prestiżowych międzynarodowych czasopismach naukowych.

Aleksander Prejbisz
17 sierpnia 2017
Warszawa

dr hab. n. med.
Aleksander Prejbisz
specjalista chorób wewnętrznych
PWZ 28 72