



Warszawa, 19 marca 2021 roku

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Natalii Anny Ojrzyńskiej-Witek:

Rola rezonansu magnetycznego w diagnostyce etiologii niewydolności serca

Niewydolność serca stanowi prawdziwą „epidemię” XXI wieku, nawet w czasach, kiedy to pandemia COVID-19 jest głównym tematem zainteresowania z obszaru ochrony zdrowia. Wydłużenie średniej długości życia, wzrastające rozpowszechnienie czynników ryzyka chorób cywilizacyjnych oraz - paradoksalnie - skuteczne leczenie ostrych zespołów wieńcowych prowadzą do wzrostu zapadalności na niewydolność serca. Mimo ogromnych postępów farmakoterapii i leczenia interwencyjnego niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF), rokowanie w tej chorobie pozostaje bardzo poważne. Do tej pory nie dysponujemy skutecznym leczeniem niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF). U każdego pacjenta z niewydolnością serca kluczowe jest poszukiwanie jej przyczyny, ponieważ w części przypadków niewydolności serca z obniżoną (HFrEF) lub pośrednią (HFmrEF) frakcją wyrzutową (niewydolność serca o etiologii niedokrwiennej, kardiomiopatia toksyczna, kardiomiopatia tachyarytmiczna, niewydolność serca na podłożu wady zastawkowej, niektóre przypadki zapalenia mięśnia sercowego) możliwe jest leczenie przyczynowe lub usunięcie czynnika wywołującego, co może spowodować poprawę funkcji lewej komory, zmniejszenie objawów i poprawę rokowania. Co więcej, ostatnie lata przyniosły przełom w leczeniu przyczynowym niektórych chorób związanych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, tj. amyloidoza transtyretynowa (tafamidis) czy kardiomiopatia przerostowa (mavacamten).

W świetle powyższych rozważań, **temat pracy** lek. Natalii Ojrzyńskiej-Witek oceniam jako bardzo aktualny, istotny poznawczo i mający duże implikacje kliniczne.

Praca posiada typowy dla rozprawy doktorskiej układ, obejmuje 73 strony, 8 tabel i 24 ryciny. Bibliografia zawiera 82 dobrze dobrane pozycje piśmiennictwa. Całość została zredagowana wyjątkowo starannie i przejrzyście.

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy.

Wstęp jest zwięzły i rzeczowy, i stanowi dobre wprowadzenie do dalszych części pracy doktorskiej. Drobne potknięcia stylistyczne (np. „przeżycie pięcioletnie z powodu niewydolności serca”) czy nieścisłości merytoryczne (do podstawowych leków w HFrEF należą inhibitory konwertazy angiotensyny [ACEi], a antagoniści receptora dla angiotensyny [ARB] stosowane są w przypadku nietolerancji bądź przeciwwskazań do ACEi; inhibitory neprylizyny nie są stosowane jako odrębna grupa leków, ale jako ARNI w postaci połączenia sakubitрил-walsartan) nie umniejszają wartości tej części rozprawy. W opinii Recenzentki dobrym uzupełnieniem Wstępu byłby fragment dotyczący rokowania i leczenia niewydolności serca w zależności od etiologii.

Cele pracy i hipotezy badawcze są sformułowane jednoznacznie.

Materiał i metody zostały dobrane prawidłowo i opisane w sposób przejrzysty i jednoznaczny. Bardzo cennym i dydaktycznym fragmentem tej części rozprawy, zwłaszcza dla osób niewykonyjących rezonansu magnetycznego serca (CMR), jest Rycina 2, przedstawiająca różne rodzaje późnego wzmocnienia pokontrastowego oraz Rycina 3, przedstawiająca schemat diagnostyczny w oparciu o wynik CMR.

Metody statystyczne zostały dobrane prawidłowo.

Wyniki zostały przedstawione bardzo starannie. Do badania włączono ostatecznie 243 chorych z niewydolnością serca o nieznanym etiologii, wyselekcjonowanych spośród 8630 pacjentów, u których w latach 2008-2017 wykonano rezonans magnetyczny serca (CMR). Średnia wieku badanej grupy wynosiła 44 lata, większość (71%) stanowili mężczyźni. Średnia frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 28%, pacjenci z HFrEF stanowili 82% badanej grupy. Najczęstszą przyczyną niewydolności serca w badanej grupie okazała się kardiomiopatia rozstrzeniowa, której obraz w CMR stwierdzono u ponad połowy chorych (59%). Zapalenie mięśnia sercowego (najczęściej aktywne) ostatecznie rozpoznano u 7% pacjentów, natomiast u kolejnych 10% podejrzewano zapalenie mięśnia sercowego, jednak obraz CMR nie spełniał kryteriów Lake-Louise i wymagał różnicowania z kardiomiopatią rozstrzeniową. Pomimo wykluczenia z badania pacjentów, u których wyjściowo za pewną lub prawdopodobną przyczynę niewydolności serca uznano chorobę wieńcową, obraz CMR wskazywał na

niedokrwinną etiologię niewydolności serca aż u 10% chorych. Co ciekawe, w kilku przypadkach przyczyną niewydolności serca okazała się wada zastawkowa, niedoszacowana wcześniej w badaniu echokardiograficznym, a w przypadku HFrEF - kardiomiopatia przerostowa w fazie rozstrzeni lewej komory, czy wreszcie - kardiomiopatia restrykcyjna. Wskazuje to na dużą rolę CMR w przypadkach, kiedy wynik badania echokardiograficznego pozostaje nierozstrzygujący, a przyczyna niewydolności serca - nieoczywista.

Bardzo wartościowa jest analiza etiologii niewydolności serca w odniesieniu do poszczególnych typów niewydolności serca, zwłaszcza porównanie pacjentów z HFrEF (u których dominowała kardiomiopatia rozstrzeniowa) i HFmrEF (u których do ważnych przyczyn niewydolności serca oprócz kardiomiopatii rozstrzeniowej należało pewne lub prawdopodobne zapalenie mięśnia sercowego, a także choroba wieńcowa). Bardzo istotne z klinicznego punktu widzenia było także porównanie pacjentów z najczęstszymi rozpoznaniem (tj. kardiomiopatią rozstrzeniową, zapaleniem mięśnia sercowego, kardiomiopatią rozstrzeniową/zapaleniem mięśnia sercowego i kardiomiopatią niedokrwinną) pod względem wieku, objętości lewej komory i jej frakcji wyrzutowej. Ani objętości lewej komory ani wartość frakcji wyrzutowej nie różnicowały tych grup chorych. Jak można się było spodziewać, pacjenci z chorobą wieńcową byli najstarsi (choć i tak młodszy od większości pacjentów z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej), natomiast mediana wieku pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową wynosiła 43 lata, a chorych z zapaleniem mięśnia sercowego - 35 lat.

Przedstawione przez Doktorantkę wyniki niosą ze sobą niezwykle istotne implikacje praktyczne. Po pierwsze, potwierdzają rolę CMR jako badania niejednokrotnie pozwalającego na ustalenie ostatecznego rozpoznania, nie tylko w przypadkach niewydolności serca o nieznannej etiologii, ale także wówczas, kiedy pozornie wydawałoby się, że niektóre możliwe przyczyny niewydolności serca (np. wada zastawkowa) zostały wykluczone w badaniu echokardiograficznym. Po wykonaniu CMR do zmiany pierwotnego rozpoznania doszło aż u 39% chorych, a u 17% zmiana ta wiązała się ze zmianą dalszego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Po drugie, wyniki pracy wzbogacają naszą wiedzę na temat przyczyn niewydolności serca w populacji polskich pacjentów z niewydolnością serca o wyjściowo nieznanym podłożu.

Wyniki zostały przedstawione jasno i przejrzysto, chociaż w Tabeli 4 brakuje informacji, że przedstawione objętości są objętościami indeksowanymi na BSA, a w Tabeli 6 wartości procentowe nie odpowiadają odsetkom danych rozpoznań w grupie kobiet i mężczyzn

(np. dla kardiomiopatii rozstrzeniowej podano częstość 17% wśród kobiet, podczas gdy prawdziwy odsetek to 60% [42 pacjentki spośród 70 kobiet]). Na stronie 37 Doktorantka pisze: „Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy tymi grupami [grupą zapalenia mięśnia sercowego oraz grupą „kardiomiopatia rozstrzeniowa/zapalenie mięśnia sercowego”] a pacjentami z kardiomiopatią rozstrzeniową”, podczas gdy wcześniej, na stronie 28 w Tabeli 5 Doktorantka jednoznacznie wykazała obecność tych różnic. Ponadto w opinii Recenzentki nie ma potrzeby przedstawiać danych (zwłaszcza danych procentowych) z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku (np. 59% niesie ze sobą taką samą wartość informacyjną co 58,85%). Powyższe drobne uwagi nie umniejszają jednak wysokiej wartości merytorycznej rozprawy.

W oparciu o przedstawione wyniki nasuwają mi się następujące **pytania**:

- 1) Czy (i jeśli tak to u ilu osób) u pacjentów z obrazem pewnego lub możliwego zapalenia mięśnia sercowego w CMR rozpoznanie to zostało ostatecznie potwierdzone przy pomocy „złotego standardu” - biopsji endomiokardialnej?
- 2) Czy - w opinii Doktorantki - w grupie pacjentów opisanych jako „zapalenie mięśnia sercowego do różnicowania z kardiomiopatią rozstrzeniową” któreś z tych dwóch rozpoznań było bardziej prawdopodobne (biorąc także pod uwagę, że średnia wieku w tej grupie była zbliżona do średniej wieku pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego)?
- 3) Czy udało się ustalić inne, oprócz amyloidozy, przyczyny kardiomiopatii restrykcyjnej w badanej grupie?
- 4) Jaka była korelacja wyników frakcji wyrzutowej lewej komory mierzonej w CMR i szacowanej echokardiograficznie? Czy po wykonaniu CMR duży odsetek pacjentów zmieniłby kategorię niewydolności serca (HF_rEF vs HF_mrEF vs HF_pEF) w porównaniu do kategorii na podstawie wyniku badania echokardiograficznego? Biorąc pod uwagę, że większość pacjentów diagnozowana była przed 2016 rokiem (a zatem przed wprowadzeniem przez europejskie wytyczne pojęcia „HF_mrEF”) są to oczywiście rozważania czysto akademickie.

Powyższe pytania wynikają jedynie z ciekawości Recenzentki w obliczu niezwykle ważnych i interesujących wyników uzyskanych przez Doktorantkę, i nie powinny być w żadnym przypadku traktowane jako uwagi do metodologii pracy czy sposobu prezentacji danych.

Kolejny fragment rozprawy („**Szczególne grupy chorych**”) należałoby w opinii Recenzentki przenieść raczej do Dyskusji. Jest to jednak niezmiernie ciekawy i dydaktyczny fragment rozprawy, wzbogacony licznymi obrazami z CMR, dowodzący doskonałej znajomości tematu przez Doktorantkę.

W **Dyskusji** Doktorantka analizuje uzyskane wyniki w kontekście wcześniejszych badań, odwołując się przy tym do aktualnego piśmiennictwa. Wskazuje na implikacje kliniczne wyników swojej pracy. Odnosi się także do ograniczeń badania. Ta część rozprawy doktorskiej pokazuje dużą dojrzałość naukową i kliniczną Doktorantki.

Wnioski są przedstawione w sposób syntetyczny i klarowny, odnoszą się do wcześniej przedstawionych celów badania i wskazują na implikacje kliniczne uzyskanych wyników.

Streszczenia w języku polskim i angielskim prawidłowo podsumowują najważniejsze aspekty rozprawy.

Przedstawioną do recenzji pracę oceniam bardzo wysoko. Nieliczne, przedstawione wyżej uwagi nie umniejszają wysokiego poziomu merytorycznego rozprawy. Doktorantka jako pierwsza podjęła temat znaczenia badań CMR u pacjentów z niewydolnością serca o nieznannej etiologii. Zebrany przez Doktorantkę materiał jest unikalny nie tylko w skali kraju, ale także w porównaniu do publikacji zagranicznych, a uzyskane wyniki mają wysoki walor poznawczy i praktyczny. Nie dziwi to, biorąc pod uwagę, że Doktorantka wywodzi się ze znakomitego ośrodka kardiologicznego, a Promotorem pracy jest Pan Profesor Mateusz Śpiewak - wybitny kardiolog i naukowiec, jeden z czołowych polskich Ekspertów z zakresu obrazowania serca metodą rezonansu magnetycznego. Promotor pomocniczy, Pani Doktor Magdalena Marczak jest znakomitym radiologiem i Kierownikiem wiodącej w kraju Pracowni Rezonansu Magnetycznego Narodowego Instytutu Kardiologii.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktorantki i świadczy o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej, wymaganym od kandydatki na stopień doktora nauk medycznych. Uzyskane wyniki wzbogacają obecny stan wiedzy na temat etiologii niewydolności serca i niosą ze sobą ważny aspekt praktyczny.

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 w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii z prośbą o dopuszczenie lek. Natalii Ojrzyńskiej-Witek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, uwzględniając wysoką wartość merytoryczną rozprawy, unikalny charakter zebranych danych i ich istotne implikacje dla praktyki klinicznej wnoszę o wyróżnienie pracy.

A. Kapłon-Cieślicka

dr hab. n. med. Agnieszka Kapłon-Cieślicka
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego