



Gdański Uniwersytet Medyczny

I Katedra i Klinika Kardiologii

Kierownik: Prof. dr hab. med. Marcin Gruchała

ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

tel./fax (0 58) 346 12 01; tel. 349 25 00, 349 25 04 - sekretariat

e-mail: mgruch@gumed.edu.pl

Gdańsk 02.06.2018 r.

Dr hab. n. med. Miłosz Jarosław Jaguszewski, FESC

Profesor nadzwyczajny

I Katedra i Klinika Kardiologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

ul. Skłodowskiej-Curie 3a, 80-210 Gdańsk

Recenzja rozprawy doktorskiej

**"Ocena wybranych parametrów funkcji śródbłonka w schorzeniach
układu sercowo-naczyniowego"**

lek. Michała Peller

Współczesne zdobycze nauki w medycynie pomagają w zrozumieniu wielu mechanizmów oraz dostarczają informacji o najbardziej optymalnych strategiach leczenia pacjentów kardiologicznych. Nadto, należy zauważyć konsekwentny proces implementowania innowacyjnych metod diagnostycznych i terapeutycznych chorób sercowo-naczyniowych, a w szerszym kontekście zmianę postrzegania kardiologii i ewolucję tej specjalizacji od domeny zachowawczej - po zabiegową. Niestety, mimo znacznego rozwoju technik oraz stosowania coraz bardziej optymalnych metod terapeutycznych, choroby sercowo-naczyniowe stanowią nadal najczęstszą przyczynę zgonów na świecie. Skuteczna prewencja, zwłaszcza poprzez poprawę kontroli czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz zwiększenie świadomości społecznej odnoszącej się do samego zagadnienia jest bezwzględnie konieczna. W swej rozprawie doktorskiej, lek. Michał Peller podjął się trudnego, ale jakże ważnego tematu dotyczącego oceny wybranych parametrów funkcji śródbłonka

w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego. Temat jest niezwykle istotny, szczególnie, gdyż zaburzenia funkcji śródbłonka często poprzedzają wystąpienie powikłań chorób układu sercowo-naczyniowego, a mają charakter odwracalny. Jak słusznie zauważa doktorant, w ostatniej dekadzie automatyczne metody pomiaru zmian przepływu krwi przez naczynia mikrokrążenia oraz poszukiwanie biomarkerów zależnych od śródbłonka zyskały popularność, szczególnie ze względu na ich dostępność i łatwość wykonania. Jakkolwiek wciąż brakuje precyzyjnych wytycznych dotyczących preferowanej techniki oceny funkcji śródbłonka.

Celem prezentowanej pracy jest ocena funkcji śródbłonka i jej zmiany w wybranych sytuacjach klinicznych: i) u pacjentów po zawale serca z uniesieniem odcinka ST poddanych rehabilitacji kardiologicznej, ii) u pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków leczonych ablacją oraz iii) u pacjentów z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego poddawanych farmakoterapii kardiologicznej.

Rozprawa doktorska obejmuje tematykę zawartą w trzech opublikowanych pracach stanowiących spójny tematycznie cykl o łącznym współczynniku oddziaływania (*ang. Impact Factor*) – 3.65. Należy zauważyć, iż doktorant jest pierwszym autorem we wszystkich publikacjach. Wartym podkreślenia jest fakt, iż prace będące podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej przedstawiają oryginalny materiał (*ang. original research*), niezwykle istotny z punktu widzenia poznawczego jak i klinicznego. Rozprawę doktorską otwiera syntetyczne streszczenie w języku polskim i angielskim, następnie obszerny wstęp, zawierający m.in. przesłanki do prowadzenia badań oraz jasno zdefiniowane cele badania, kończy natomiast podsumowanie wyników oraz wnioski. W sumie rozprawa doktorska lek. Michała Pellerera obejmuje 70 stron wydruku.

We wstępie doktorant kompetentnie i rzeczowo przedstawia przegląd wyników aktualnych i dotychczas prowadzonych badań wskazujących na potencjalną rolę rokowniczą dysfunkcji śródbłonka, osadzając problem w literaturze światowej. Wstęp napisany został w sposób syntetyczny, wprowadza czytelnika w problematykę przeprowadzonych badań, zawiera umiejętne uzasadnienie podjętej tematyki oraz sformułowanych celów badawczych.

Praca nr 1 dotyczy wpływu rehabilitacji kardiologicznej na funkcję śródbrzońka w grupie pacjentów po przebytych niedawno STEMI. W grupie badanej (n=29, mediana wieku wynosiła 54 lat, IQR: 51-62; 89,7% stanowili mężczyźni), u 16 (55,2%) wyjściowo występowała dysfunkcja śródbrzońka definiowana jako wartość lnRHI $\leq 0,51$. W badaniu funkcja śródbrzońka oceniana była za pomocą automatycznej metody reactive-hyperemia-peripheral-arterial-tonometry (RH-PAT), która ocenia funkcję śródbrzońka w łożysku mikrokrążenia. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy pacjentami z dysfunkcją i bez dysfunkcji śródbrzońka w zakresie wieku, płci, chorób współistniejących, stosowanej farmakoterapii oraz frakcji wyrzutowej lewej komory. Co najbardziej interesujące, zaobserwowano trend wskazujący na gorszą wydolność fizyczną wśród pacjentów z dysfunkcją śródbrzońka w porównaniu z pacjentami z prawidłową funkcją śródbrzońka [7,7 (7,0-9,5) vs. 9,4 (8,6-11,8) METs; p=0.09]. Przeprowadzono również analizę oceniającą zmianę wartości lnRHI w podgrupie pacjentów bez wyjściowej dysfunkcji śródbrzońka i w podgrupie z dysfunkcją śródbrzońka. Analiza ta wykazała, że wartość lnRHI istotnie wzrasta po cyklu rehabilitacji kardiologicznej u pacjentów z wyjściową dysfunkcją śródbrzońka [zmiana lnRHI: 0,16 (0,09-0,17); p<0.001]. Istotnej różnicy w zakresie zmiany wartości lnRHI nie wykazano dla pacjentów bez wyjściowej dysfunkcji śródbrzońka.

W **pracy nr 2** dokonano oceny wpływu czasu trwania epizodu migotania przedsionków na funkcję śródbrzońka oznaczając stężenia biomarkerów w surowicy krwi żyłnej. W pracy tej analizowano dane pochodzące od 65 pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków, zakwalifikowanych do zabiegu przezskórnej izolacji żył płucnych. Mediana wieku pacjentów wynosiła 56 lat (IQR: 49-61 lat), 84,6% stanowili mężczyźni. Pacjentów podzielono na trzy podgrupy o możliwie najbardziej zbliżonej liczebności, wraz z rosnącym czasem trwania epizodu migotania przedsionków. W grupach tych czas trwania epizodu migotania przedsionków wynosił odpowiednio: ≤ 7 miesięcy (24 pacjentów), 7-14 miesięcy (18 pacjentów) oraz ≥ 14 miesięcy (23 pacjentów). Przeprowadzona analiza wykazała ujemną korelację pomiędzy czasem trwania epizodu migotania przedsionków a stężeniem endoteliny-1, które wynosiło w kolejnych grupach odpowiednio: 3,3 (2,8-3,7) pg/ml, 3,1 (2,6-3,4) pg/ml i 2,7 (2,3-3,2) pg/ml; p=0,019. Wykazano również trend w zakresie ujemnej korelacji pomiędzy czasem trwania migotania przedsionków i stężeniem czynnika wzrostu śródbrzońka naczyniowego: 584,9 (433,0-

676,2) pg/ml, 379,2 (267,0-537,1) pg/ml, 439 (346,4-573,9) pg/ml, $p=0,077$. Podobnej zależności nie wykazano dla stężenia trombomoduliny.

Praca nr 3 jest metaanalizą oceniającą wpływ beta-adrenolityków na funkcję śródbłonna ocenianą za pomocą badania FMD. Spośród wybranych wstępnie 1741 badań do ostatecznej analizy włączono 16 badań prospektywnych, oceniających FMD łącznie u 1273 pacjentów. W 4 analizowanych badaniach (łącznie 360 pacjentów) oceniano zmianę wartości FMD pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących beta-adrenolityk i przyjmujących placebo. Porównując z placebo, wykazano istotny, korzystny wpływ beta-adrenolityków na poprawę funkcji śródbłonna (średnia zmiana FMD: 0,83; 95% CI: 0,11-1,55; $p=0,02$). Ponadto w 7 spośród 16 badań (łącznie 366 pacjentów) porównywano wpływ beta-adrenolityków drugiej generacji i trzeciej generacji na zmianę FMD. Metaanaliza tych badań pokazała korzystniejszy wpływ beta-adrenolityków trzeciej generacji na poprawę funkcji śródbłonna w porównaniu z beta-adrenolitykami drugiej generacji (względna, średnia zmiana FMD: 1,65; 95% CI: 0,17-3,11; $p=0,03$).

Podsumowując, w cyklu prac będących podstawą niniejszej dysertacji wykazano: i) korzystny wpływ wysiłku fizycznego na funkcję śródbłonna, zwłaszcza w grupie pacjentów z wyjściową jego dysfunkcją; ii) iż wraz ze wzrostem czasu trwania epizodu migotania przedsionków maleje stężenie endoteliny-1; iii) korzystne działanie beta-adrenolityków na funkcję śródbłonna w porównaniu z placebo; iv) korzystniejsze działanie beta-adrenolityków trzeciej generacji w porównaniu z beta-adrenolitykami drugiej generacji na poprawę funkcji śródbłonna.

W związku z rosnącym zainteresowaniem tematem potencjalnej roli dysfunkcji śródbłonna w chorobach sercowo-naczyniowych, wyniki badań będących podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej, wpisują się w sposób istotny w dziedzinę kardiologii, niosąc za sobą znaczące implikacje kliniczne.

Przedstawiona mi do recenzji praca pod względem redakcyjnym jest wykonana starannie. Piśmiennictwo w opublikowanych pracach jest w pełni aktualne. Choć prace będące podstawą niniejszej dysertacji oceniam wysoko, mam dwie drobne, uwagi/komentarze:

1. W drugiej pracy dokonano biochemicznej oceny funkcji śródbłonka u pacjentów z migotaniem przedsionków za pomocą oznaczeń w surowicy Endoteliny-1, TM i VEGF. Nie widać jednoznacznego uzasadnienia wyboru tych biomarkerów. Na ich stężenie w surowicy może mieć wpływ wiele czynników. Ponadto, nie zastosowano badań mechanistycznych/ prowokacyjnych testów/ funkcji śródbłonka np. RH-PAT czy Laser Doppler, które mogłyby pokazać korelację pomiędzy biomarkerami a parametrami funkcji naczyń ocenianymi in vivo.
2. Trzecia praca jest metanalizą randomizowanych badań klinicznych, w których funkcja śródbłonka była oceniana za pomocą metody flow mediated dilatation (FMD), która jest złotym standardem oceny śródbłonka dużych naczyń. Jakkolwiek ostatnie badania wskazują na niesatysfakcjonującą powtarzalność i odtwarzalność tej metody. Za zależną od śródbłonka wazodylatację odpowiada tutaj w dużej mierze tlenek azotu (NO), podczas gdy w naczyniach mikrokrążenia za ten mechanizm odpowiada głównie EDHF, co wskazuje na różne mechanizmy regulujące przepływ w łóżyskach makro i mikro-krążenia.

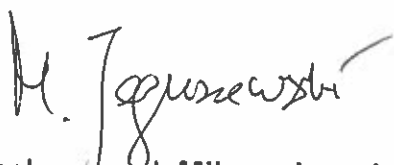
Drobne usterki w tekście czy powyżej podniesione kwestie nie mają istotnego wpływu na całościową bardzo pozytywną ocenę rozprawy, a wyżej poczynione uwagi są w istocie komentarzami. Badania będące podstawą niniejszej dysertacji zostały umiejętnie zaplanowane i prowadzone w doskonałym ośrodku naukowo-dydaktycznym pod opieką uznanych ekspertów - Profesora Marcina Grabowskiego oraz Dr n. med. Pawła Balsama - promotorów niniejszej rozprawy doktorskiej.

Wierzę, iż, korzystając z dostępnej literatury, Doktorant nie poprzestanie na obecnym etapie badań i będzie je kontynuował by wykazać, m. in. korelacje między biomarkerami a parametrami funkcji naczyń pogłębiając w ten sposób wiedzę nt. różnych mechanizmów regulujących przepływ w łóżyskach makro i mikro-krążenia. Patrząc na wyniki badań gorąco zachęcam Doktoranta do kontynuacji badań, które mogłyby okazać się poniekąd pionierskie dla medycyny i jednocześnie przyczynić się do poprawy rokowania pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi.

W podsumowaniu stwierdzam z pełnym przekonaniem, iż rozprawa doktorska jest merytorycznie poprawna, czego owocem są publikacje w renomowanych czasopiśmie naukowych. Niniejszą recenzję wykonuję z wielką przyjemnością w dowód uznania za zaprojektowanie nowatorskich badań.

Mimo, iż recenzja powinna dotyczyć rozprawy, pozwolę sobie podkreślić wartość samego Doktoranta, lek. Michała Peller, który będąc młodym klinicystą jest jednocześnie autorem wielu prac oryginalnych.

W podsumowaniu stwierdzam z pełnym przekonaniem, iż rozprawa doktorska jest metodologicznie i merytorycznie poprawna i spełnia ustawowe kryteria rozprawy doktorskiej, tj. warunki określone w art. 13 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.). Wnoszę zatem do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Michała Peller do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej.



Dr hab. n. med. **Miłosz Jarosław Jaguszewski**, FESC

Profesor nadzwyczajny

I Katedra i Klinika Kardiologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

ul. Skłodowskiej-Curie 3a, 80-210 Gdańsk

tel. 512157058

mjaguszewski@gumed.edu.pl