

Białystok, 2.05.2017r.

**Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Krzysztofa Ściborskiego pt.
„Znaczenie białka YKL-40 w ocenie zaawansowania zmian
miażdżycowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca”**

Większość ludzi w krajach rozwiniętych umiera z powodu chorób serca i naczyń. W dzisiejszych czasach szczególnie choroba wieńcowa urosła do rozmiarów pandemii. Aby zmniejszyć zachorowalność i przedwczesną umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych, należy usprawnić wczesną diagnostykę i leczenie osób zagrożonych chorobami układu krążenia. Takiemu celowi mogą służyć między innymi metody stratyfikacji ryzyka chorób sercowo-naczyniowych za pomocą skal ryzyka, z uwzględnieniem także znaczenia biomarkerów.

Podjęta przez Doktoranta ocena znaczenia białka YKL-40 w ocenie zaawansowania zmian miażdżycowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca stanowi bardzo interesujące i oryginalne podejście do problemu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego oraz diagnostyki chorych z takim rozpoznaniem. Badanie dotyczy ważnego klinicznie zagadnienia, ponieważ choroba wieńcowa jest niezwykle rozpowszechniona na całym świecie i wiąże się z nadumieralnością kobiet i mężczyzn.

We wstępie swojej rozprawy doktorskiej lek. med. Krzysztof Ściborski przedstawia szeroko rolę czynników ryzyka i skal ryzyka w stratyfikacji chorób sercowo-naczyniowych, ze szczególnym uwzględnieniem skali FRAMINGHAM, skali FINDRISC oraz skali GRACE. Omawia także wskaźnik Duke'a uzyskiwany w teście wysiłkowym oraz bardzo szczegółowo opisuje skalę SCORE, która ocenia ryzyko zgonu z powodu serca w perspektywie 10-letniej i

jest szczególnie zalecana przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC). Należy podkreślić, że skala SCORE nie może być używana w populacji z już zdiagnozowaną chorobą wieńcową.

W dalszej części wstępu Doktorant przedstawia wyczerpująco znaczenie biomarkerów w procesie tworzenia się blaszki miażdżycowej oraz w chorobach układu sercowo-naczyniowego, a następnie przechodzi do omówienia białka YKL-40. Szczegółowo przedstawia historię odkrycia tego interesującego białka, jego pochodzenie, genotyp, budowę, mechanizm działania i pełnione funkcje w poszczególnych narządach i układach. Wiele miejsca poświęca szczegółowemu opisowi drzewa wieńcowego i pokazuje przy pomocy tabeli i starannych rysunków, jak krok po kroku obliczyć punktację w skali SYNTAX.

Najważniejszy dla rozprawy fragment dotyczy białka YKL-40 i chorób układu krążenia, a szczególnie związku tego białka z różnymi postaciami choroby wieńcowej.

Pragnę podkreślić, że zarówno we wstępie jak i w dalszych częściach rozprawy Doktorant bardzo sprawnie porusza się wśród najnowszych wytycznych dotyczących choroby wieńcowej oraz prewencji chorób serca i naczyń.

Cel pracy sformułowany jest jasno i klarownie. Doktorant ambitnie wyznaczył sobie wiele celów, wyodrębnił siedem celów szczegółowych. Dużo miejsca poświęcono opisowi metodyki badań. Rzetelna metodyka jest bezsprzecznym walorem omawianej pracy doktorskiej. Do analizy włączono 158 pacjentów. Doktorant wykorzystał do badania trzy grupy: pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca, chorych z zawałem serca i porównywał ich do grupy kontrolnej. Bardzo przydatna jest tabela porównująca poszczególne grupy. Autor przyjął dobrze udokumentowane pod względem znaczenia rokowniczego wartości punktów odcięcia dławienia białka YKL-40. Wartość pracy podnoszą prawidłowo zastosowane metody statystyczne.

Jest to bardzo obszerna i wyczerpująca omawiany temat rozprawa, wymagająca ogromnego nakładu pracy. Uzyskane rezultaty badania są przystępnie przedstawione za pomocą 47 starannych, niekiedy kolorowych rycin, 5 wysokiej jakości zdjęć naczyń wieńcowych pochodzących z koronarografii i aż 63 czytelnych tabel. W dyskusji Doktorant umiejętnie konfrontuje uzyskane przez siebie wyniki z danymi z piśmiennictwa. Chociaż analiza uzyskanych wyników jest niezwykle szczegółowa, pozostaje logiczna i przejrzysta. W bardzo obszernej dyskusji wykorzystano bogate, złożone z 159 pozycji, aktualne piśmiennictwo z ostatnich lat, co dowodzi, że Doktorat na bieżąco śledzi fachową literaturę.

Lek. Krzysztof Ściborski wykazał się wyjątkową starannością w analizie wyników i wyciąganiu wniosków. Najważniejszą i nowatorską kwestią było wykazanie w rzeczywistości

populacji pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową lub zawałem serca związku stężenia białka YKL-40 z zaawansowaniem miażdżycy tętnic wieńcowych ocenionej za pomocą skali SYNTAX. Skala ta wydaje się być obecnie najbardziej optymalnym sposobem oceny nasilenia zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Należy podkreślić, że autor jako pierwszy skorelował stężenie białka YKL-40 ze skalą SYNTAX. Doktorant wykazał także korelację stężenia białka YKL-40 z upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory. Ponadto opisał związek białka YKL-40 z nasileniem stanu zapalnego w odniesieniu do choroby niedokrwiennej serca, a tego typu korelacja była w dotychczasowych publikacjach wykazywana głównie w związku z chorobami nowotworowymi. Z uwagi na nieliczne dotychczasowe publikacje dodatkową wartością pracy jest także wykazanie, że stężenie białka YKL-40 jest istotnie podwyższone w zawale serca, niezależnie od jego typu. Ciekawą obserwacją jest także to, że pacjenci z zaawansowanymi wadami zastawkowymi serca mają podwyższone stężenie białka YKL-40, co także autor wykazał jako pierwszy. Złagodziłabym nieco wymowę wniosku 6, który w obecnej formie brzmi „Nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2., migotanie przedsionków, niewydolność serca, otyłość pokarmowa, nikotynizm i płeć na nie mają wpływu na wartość SYNTAX score.” jako że większość wymienionych tu chorób to czynniki ryzyka miażdżycy.

Niewątpliwą zaletą pracy jest to, że Doktorant zbadał występowanie ogromnej liczby korelacji stężenia białka YKL-40 z licznymi parametrami klinicznymi, laboratoryjnymi oraz pochodzącymi z badań obrazowych. Bardzo ważną zaletą pracy jest to, że praca odzwierciedla rzeczywistą populację pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową oraz zawałem serca.

Przy okazji pragnę zadać Doktorantowi następujące pytania:

1. W jakiego rodzaju wadach zastawkowych odnotowano wzrost stężenia białka YKL-40, co uznano za wadę ciężką i czy wady te manifestowały się niewydolnością serca?
2. Jakimi metodami oceniano frakcję wyrzutową lewej komory ?

Uważam, że praca może być inspiracją do prowadzenia dalszych badań nad kwestią znaczenia białka YKL-40 u pacjentów z chorobami serca i naczyń.

Całość pracy kończą jasne i zwięzłe, prawidłowo sformułowane, wyważone wnioski, jedynie wniosek 6, jak wspomniałam wcześniej, wymaga złagodzenia. Odpowiadają one celom pracy i znajdują odzwierciedlenie w uzyskanych wynikach.

Korzystne wrażenie na czytającym robi podrozdział pt. "Ograniczenia badania", gdzie Autor uczciwie i samokrytycznie przedstawia ograniczenia badania, co świadczy o jego naukowej dojrzałości.

Praca napisana jest piękną polszczyzną i czyta się ją z prawdziwą przyjemnością. Doktorant dołożył starań, aby graficzna i edytorska strona pracy była doskonała.

To bardzo ciekawe studium nie jest wolne od drobnych potknięć: szczegółowy sposób obliczania skali SYNTAX przesunęłabym ze „Wstępu” do działu pod tytułem „Materiał i metody”, na stronie 4 zamiast „przesłowanie aortalno-wieńcowe” lepiej napisać „pomostowanie aortalno-wieńcowe”, MMPs powinno być przetłumaczone jako metaloproteinazy macierzy międzykomórkowej zamiast „macierz metaloproteinazy”, występuje też brak konsekwencji w nazewnictwie naczyń wieńcowych - występują skróty zarówno od nazw angielskich jak i polskich, ostatnie zdanie w dziale „Ograniczenia pracy” wymaga stylistycznej poprawy, omyłkowo zamieszczono dwukrotnie stronę 194 z wykazem tabel. Wymienione niewielkie niedoskonałości mogą być łatwo skorygowane i w żadnym wypadku nie umniejszają wartości ocenianej pracy.

Podsumowując, praca lek. Krzysztofa Ściborskiego stanowi bardzo wartościową rozprawę doktorską, którą charakteryzują: nowatorski charakter, istotne znaczenie kliniczne oraz doskonały warsztat naukowy. Badanie zostało bardzo starannie zaprojektowane i przeprowadzone. Rozprawa dowodzi umiejętności prowadzenia prac badawczych oraz rozwiązywania problemów naukowych. Pozostaje mieć nadzieję, że Doktorant będzie nadal prowadził obserwację badanej populacji i za pewien czas będzie mógł dokonać analizy klinicznych punktów końcowych. Biorąc pod uwagę niezaprzeczalne walory naukowe rozprawy doktorskiej lek. med. Krzysztofa Ściborskiego, mam nadzieję, że Autor opublikuje uzyskane wyniki w odpowiedniej rangi czasopiśmie fachowym z wysokim impactfactor.

Kończąc moją ocenę pracy, stwierdzam, że temat rozprawy doktorskiej jest interesujący oraz bardzo ważny, szczególnie w aspekcie planowania działań mających na celu zwiększenie skuteczności diagnozowania pacjentów z chorobą wieńcową. Oceniana praca spełnia ustawowe kryteria rozprawy doktorskiej.

Wnoszę więc do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. med. Krzysztofa Ściborskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Proszę również o nagrodzenie rozpatrywanej pracy.

Anna Tomaszuk-Kasberuk
dr hab. n. med.
lekarz specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
7472400