

dr hab. n. med. Marek Koziński, FESC

Prodziekan ds. naukowo-badawczych CM UMK

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

Wg aktualnych szacunków Światowej Organizacji Zdrowia 17,5 miliona chorych umiera corocznie z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, co stanowi 31% wszystkich zgonów na świecie. Analogiczny odsetek w Europie wynosi aż 46%. Niemniej, problem dotyczy zarówno krajów rozwiniętych, jak i rozwijających się, gdyż ponad 75% wszystkich zgonów z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego występuje w krajach o niskim i średnim dochodzie. Aż 80% śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego stanowią zgony z powodu choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu. Wg danych z rejestru AMI-PL w Polsce ostry zawał serca występuje rocznie u 85-90 tys. pacjentów. Pomimo poprawy rokowania krótkoterminowego i długoterminowego u pacjentów z ostrym zawałem serca, która dokonała się w ostatnich latach, ta postać choroby niedokrwiennej serca wciąż pozostaje obciążona wysokim ryzykiem zgonu. W naszym kraju śmiertelność wewnątrzszpitalna u pacjentów z zawałem serca wynosi 11%, a śmiertelność w ciągu pierwszych 12 miesięcy od wystąpienia zawału serca sięga 19% (dane z rejestru AMI-PL).

Mimo że klasyczne czynniki ryzyka pozwalają na efektywną stratyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego u osób bez jawnej klinicznie miażdżycy na poziomie populacyjnym, to przewidywanie wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u konkretnej osoby pozostaje obciążone dużym błędem. Szacuje się, że u około 20% pacjentów z chorobą niedokrwienną

Koziński 1

serca w przebiegu choroby wieńcowej nie występuje żaden z klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, a u 40% chorych obecny jest tylko jeden czynnik ryzyka. Dlatego nieustannie poszukuje się nowych markerów ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym szczególnie biomarkerów, które pozwoliłyby na poprawę z zakresie stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego.

Ze względu na powyższe przesłanki, temat pracy wybrany i opracowany przez Doktoranta uważam za aktualny i ambitny, a uzyskane wyniki mogą mieć implikacje praktyczne. Dodatkowo zagadnienie zastosowania biomarkerów w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego jest mi bliskie z uwagi na moje zainteresowania naukowe. Oceniane przez Autora rozprawy białko YKL-40 należy do najbardziej obiecujących, nowych biomarkerów, o potencjalnym związku z nasileniem i progresją miażdżycy. Choć ostatnie badania z wykorzystaniem tzw. randomizacji mendlowskiej (ang. *Mendelian randomization*) wskazują, że białko YKL-40 nie działa bezpośrednio miażdżycorodnie, to jego podwyższone stężenie może odzwierciedlać zagrożenie wynikające ze strony innych, często trudnych do zmierzenia, czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Rozprawa doktorska lek. Krzysztofa Ściborskiego ma klasyczny układ. Liczy 194 strony i składa się z typowych rozdziałów (wstęp, założenia i cele, materiał i metodyka, wyniki, omówienie wyników i dyskusja, ograniczenia pracy, wnioski, piśmiennictwo, streszczenia w języku polskim i angielskim). Dodatkowo praca zawiera ułatwiający lekturę tekstu wykaz stosowanych skrótów, spisy tabel i rycin oraz kopię zgody komisji bioetycznej.

We pierwszej części Wstępu Doktorant w wyczerpujący, aczkolwiek przystępny sposób, przedstawił pojęcie czynnika ryzyka i omówił celowość stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego, a także wykorzystywane w tym procesie metody. Najwięcej uwagi, słusznie zresztą, Autor poświęcił aktualnym rekomendacjom Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w tym zakresie, w szczególności skali SCORE. Omówione są także: preferowana przez amerykańskie towarzystwa kardiologiczne u osób bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej skala Framingham, rekomendowana przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego skala stratyfikacji ryzyka u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, skala oceny ryzyka wystąpienia cukrzycy Findrisk, skala GRACE dla pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi oraz wskaźnika Duke'a oceniający ryzyko zgonu na podstawie wyniku próby wysiłkowej przeprowadzonej na bieżni ruchomej. We drugiej części Wstępu Autor skoncentrował się na roli biomarkerów, w tym zwłaszcza białka YKL-40, w patogenezie miażdżycy i w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego oraz skali SYNTAX odzwierciedlającej stopień zaawansowania i złożoności zmian miażdżycowych

Kozłowski 2



w tętnicach wieńcowych. Wstęp jest zilustrowany 9 rycinami i 1 tabelą, które ułatwiają lekturę tekstu.

W kolejnej części rozprawy Doktorant wyznaczył sobie 7 celów pracy. Osobiście raczej sugerowałbym wyodrębnienie celu głównego (tj. ocena stężenia choroby wieńcowej w zależności od postaci choroby niedokrwiennej serca) i celów szczegółowych (pozostałe wymienione przez Doktoranta cele), choć muszę przyznać, że w obecnej formie cele są jasno sformułowane.

Zastosowana metodyka badawcza jest poprawna i nie budzi fundamentalnych zastrzeżeń. Na podkreślenie zasługuje duży nakład pracy związany z rekrutacją uczestników badania, analizą angiogramów i wykonaniem badań laboratoryjnych. Pewne moje wątpliwości budzi trzecia z porównywanych grup („pacjenci kierowani na koronarografię z innych przyczyn, takich jak: wada zastawkowa, arytmia, kardiomiopatia, jeżeli wcześniej nie wykonano u nich rewaskularyzacji”), którą Doktorant nazywa „grupą kontrolną”. Mimo że osoby z potwierdzoną angiograficznie chorobą niedokrwinną serca były wykluczane z tej grupy, to stanowi ona heterogenną populację. W grupie tej dość często występują klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, czego należało oczekiwać uwzględniając fakt, że np. czynniki ryzyka wystąpienia stenozы aortalnej są zbliżone do czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Być może należałoby rozważyć stworzenie grupy kontrolnej obejmującej osoby o strukturze wieku i płci porównywalnej do grup badanych, ale bez wcześniej rozpoznanej choroby serca.

Uzyskane wyniki Doktorant zaprezentował w sposób przejrzysty, używając bardzo licznych rycin i tabel. Tak część rozprawy jest wyjątkowo obszerna (ponad 100 stron), ale jednocześnie uporządkowana, a wyniki przedstawione są w sposób logiczny, bez nadmiernego powielania danych. Ciekawym pomysłem Autora rozprawy jest przedstawienie w początkowej części rozdziału Wyniki przykładowych angiogramów pacjentów włączonych do próby wraz z ich analizą z użyciem skali SYNTAX Score. W kolejnej części rozdziału Doktorant omówił charakterystykę uczestników badania, w tym różnice między porównywanymi grupami pod względem: cech demograficznych, charakterystyki klinicznej i klasycznych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Kolejne strony rozprawy dotyczą najważniejszych obserwacji płynących z pracy, w tym porównań stężenia białka YKL-40 między analizowanymi grupami oraz zależności między stężeniem białka YKL-40 a wartością SYNTAX Score. Niewątpliwie najważniejszym spostrzeżeniem jest stwierdzenie znamiennej wyższego stężenia białka YKL-40 w osoczu u pacjentów z zawałem serca

Kozłowski 3



(oceniani łącznie pacjenci z zawałami serca STEMI i NSTEMI) w porównaniu do chorych ze stabilną chorobą niedokrwienną serca, mimo zbliżonych wartości SYNTAX Score w obu grupach. Na podkreślenie zasługuje także fakt, że w badaniu wykazano istotną, dodatnią korelację między stężeniem białka YKL-40 i wartością SYNTAX Score. Dodatkowo stężenie białka YKL-40 znamienne, dodatnio korelowało z liczbą leukocytów, co może sugerować, że białko YKL-40 jest nieswoistym biomarkerem zapalnym. Z drugiej strony, wykazano istotną, ujemną korelację między stężeniem białka YKL-40 a frakcją wyrzutową lewej komory serca. Ciekawą obserwacją jest także wykazanie istotnie wyższego stężenia białka YKL-40 u chorych z ciężką wadą serca w porównaniu do pacjentów bez wady serca, choć zagadnienie to wymaga dalszych badań. Z kolei nie stwierdzono znamiennych różnic pod względem stężenia białka YKL-40 u pacjentów uszeregowanych w podgrupy w zależności od obecności lub braku innych chorób współistniejących lub klasycznych czynników ryzyka. Doktorant przeprowadził także dodatkowe analizy powyższych związków w podgrupach kobiet i mężczyzn oraz poddał ocenie istnienie zależności pomiędzy wartością SYNTAX Score a charakterystyką demograficzną, kliniczną i wartościami pozostałych parametrów laboratoryjnych u chorych włączonych do badania. Wartość pracy podnosi prawidłowo przeprowadzona analiza statystyczna, do której wykorzystano pakiet oprogramowania Statistica w wersji 12.

W rzeczowo przeprowadzonej dyskusji Doktorant trafnie konfrontuje uzyskane przez siebie wyniki z danymi z literatury. Dyskusja została przeprowadzona rzeczowo, a wszechstronna analiza wyników badań pozwoliła Autorowi na poczynienie szeregu oryginalnych spostrzeżeń. Doktoranta cechuje krytyczne podejście do przeprowadzonych badań (*vide* rozdział Ograniczenia pracy), co świadczy o jego dojrzałości naukowej.

Pracę kończy 7 prawidłowo sformułowanych wniosków oraz 1 zdanie podsumowania, przy czym podsumowanie można traktować jako wniosek główny, a 7 powyższych wniosków jako wnioski szczegółowe. Wszystkie wnioski odpowiadają celom rozprawy i uzyskanym wynikom.

Przedstawiona mi do recenzji praca pod względem redakcyjnym jest wykonana starannie. Praca jest napisana poprawnym i komunikatywnym językiem, choć w pracy występują pewne błędy interpunkcyjne np. brak przecinków po "Podsumowując wyniki cytowanych badań" na str. 32, "oceniać na podstawie objawów klinicznych" na str. 33, zbędny przecinek po "mimo" w "mimo że" na str. 33. Cytowania są umieszczone we właściwych miejscach w tekście. Piśmiennictwo w liczbie 159 pozycji zostało przez Autora

Kozłowski



umiejętnie dobrane i właściwie wykorzystane w pracy. Należy podkreślić, że piśmiennictwo jest w pełni aktualne, obejmuje w zdecydowanej większości publikacje anglojęzyczne, w tym głównie prace oryginalne.

Mimo jednoznacznie pozytywnej końcowej oceny rozprawy doktorskiej lek. Krzysztofa Ściborskiego, z obowiązku recenzenta muszę wspomnieć o kilku uchybieniach pracy. Choć sporządzony wykaz skrótów istotnie ułatwia lekturę rozprawy, a oprócz wyjaśnień skrótów w języku polskim, Autor użył także angielskich rozwinięć, to do tej części pracy mam pewne uwagi. Mianowicie dla ostrego zespołu wieńcowego Doktorant wprowadził dwa skróty (ACS i OZW), w niektórych skrótach autor stosuje małe litery (mv, sb, Rdp, Rpl), podczas gdy we większości skrótów jedynie wielkie litery, przy zachowaniu kolejności alfabetycznej skrót wsp. powinien znaleźć się w wykazie za skróttem WHO. Dodatkowo Autorowi brakuje konsekwencji we wprowadzaniu skrótów (np. we Wstępie skróty WHO, LpPLA2 są wyjaśnione przy pierwszym użyciu, a skrótów CRP, PCI, CABG Doktorant nie wyjaśnia) i ich stosowaniu (np. w tekście pojawia się zarówno Główny Urząd Statystyczny, jak i GUS, podobnie Autor używa w tekście CRP i białko C-reaktywne). Skrót hsCRP należy rozwinąć jako białko C-reaktywne oznaczone metodą o wysokiej czułości zamiast "wysokiej czułości białko C-reaktywne". Rozdział Materiał i metodyka sugerowałbym podzielić na podrozdziały, co korzystnie wpłynęłoby na przejrzystość tej części rozprawy. Proponowałbym wprost nazwać badanie jako próbę przekrojową obejmującą chorych kierowanych na koronarografię. Takie określenie nie pada w tekście, ale wynika z opisu metodyki. W pracy brakuje informacji, ilu pacjentów poddano skriningowi pod kątem udziału w badaniu oraz ilu i dlaczego wykluczono z próby. Niejasne pozostaje także, czy do badania włączano kolejnych pacjentów. W literaturze pojawiają się także wzmianki dotyczące zastosowania białka YKL-40 jako biomarkera uszkodzenia wątroby, zwłaszcza w przebiegu nadużywania alkoholu. Czy pod tym względem także analizowano uczestników badania? Nie znalazłem informacji, czy stężenie białka YKL-40 mierzono bezpośrednio po pobraniu krwi z żyły obwodowej, a może krew przechowywano (w jakich warunkach?), co może mieć wpływ na uzyskane wyniki. Sugerowałbym uściślenie jak oznaczano pozostałe analizowane parametry laboratoryjne (Morfologia – czy korzystano z analizatora hematologicznego? Jakiego? Profil lipidowy – oceniany na czczo czy przy przyjęciu? Stężenie cholesterolu LDL oznaczano metodą bezpośrednią czy wyliczano ze wzoru Friedewalda? Wg jakiego wzoru obliczano filtrację kłębuszkową?). Brakuje informacji, kto oceniał SYNTAX Score (jedna czy kilka osób), czy osoba/osoby te znały stężenie białka YKL-40 u chorych poddanych analizie angiograficznej? W tekście rozprawy nie znalazłem

Kozłowski 5

informacji o stosowanej u uczestników badania farmakoterapii, która może mieć potencjalny wpływ na stężenie białka YKL-40 (np. z poprzednich badań wiemy, że statyny obniżają stężenie białka C-reaktywnego). Sugerowałbym także podawanie w tabelach, jaki procent w analizowanej grupie stanowią pacjenci z daną cechą ilościową, zwłaszcza że porównywane grupy różnią się liczebnością, a w tytule kolumn najczęściej nie ma informacji o liczebności grupy. W streszczeniach brakuje danych liczbowych, jeśli chodzi o uzyskane wyniki, czego z reguły wymagają redakcje czasopism. Dodatkowo angielska wersja streszczenia wymaga korekty, m.in. we Wnioskach po indicator brakuje of, a correspond wymaga dodania with.

Niemniej, chciałbym podkreślić, że powyższe uwagi w zdecydowanej większości mają charakter drobnych uchybień, przy pisaniu prawie dwustruonicowej rozprawy są trudne do uniknięcia i nie wpływają w żaden sposób na fakt, że przedstawioną do recenzji rozprawę uważam za wartościową pracę doktorską. Powyższe niedociągnięcia mogą być z łatwością wyeliminowane przy przygotowaniu tekstu pracy do druku w czasopiśmie, a wątpliwości zostaną zapewne wyjaśnione w czasie publicznej obrony rozprawy.

Kończąc moją recenzję, stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska posiada dużą wartość poznawczą. Autor dowiódł umiejętności prowadzenia badań naukowych i rozwiązywania problemów naukowych. Badanie będące podstawą pracy doktorskiej zostało szczegółowo zaplanowane, starannie przeprowadzone i opisane w rozprawie, z właściwą prezentacją i trafną dyskusją uzyskanych wyników oraz prawidłowym sformułowaniem wniosków. Zastosowana metodyka jest adekwatna. Oceniana rozprawa doktorska lek. Krzysztofa Ściborskiego 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.).

Podsumowując, wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich wnioski o dopuszczenie lek. Krzysztofa Ściborskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med.  
Marek Kozłowski, FESC  
specjalista chorób wewnętrznych  
specjalista kardiolog  
1743042