

Poznań, 27.02.2025r

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. med. Katarzyny Łuczak-Woźniak

**pt. „Ocena stężenia biomarkerów, parametrów elektrokardiograficznych i
echokardiograficznych
u dzieci z kardiomiopatią”**

Zgodnie z definicją zaproponowaną w 2023r przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne kardiomiopatia to choroba mięśnia sercowego charakteryzująca się jego nieprawidłową strukturą i funkcją bez obecności choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, choroby zastawkowej serca, wrodzonej wady serca które mogłyby być jej przyczyną. Kardiomiopatie, w tym kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM), przerostowa (HCM) i niescalenie mięśnia lewej komory (LVNC), należą do chorób serca zagrożonych wystąpieniem niewydolności serca i nagłego zgonu sercowego. Populację dzieci i młodzieży z kardiomiopatią charakteryzuje skąpoobjawowy przebieg kliniczny. Mimo narastających zaburzeń hemodynamicznych objawy podmiotowe występują późno, a do najczęściej zgłaszanych dolegliwości należą duszność wysiłkowa, niewielkie ograniczenie tolerancji wysiłku, ból w klatce piersiowej oraz występujące okresowo kołatania serca lub omdlenia. U dzieci bez dolegliwości kardiomiopatia może być rozpoznana „przypadkowo” po stwierdzeniu nieprawidłowego elektrokardiogramu (EKG) wykonanego np. u młodych sportowców, czy nieprawidłowego obrazu serca w badaniu echokardiograficznym (ECHO) wykonanym u dzieci diagnozowanych np. z powodu szmerów nad sercem. Niezbędne staje się zatem opracowanie zasad badań przesiewowych, opieki pediatrycznej, a także wysokospecjalistycznej opieki kardiologicznej nad dziećmi z tą chorobą, z uwzględnieniem schematu

diagnostycznego opartego na nowoczesnych metodach obrazowania kardiologicznego.

Biorąc pod uwagę fakt, iż niewiele jest prac w których podsumowane zostały publikacje dotyczące LVNC u dzieci, w pierwszej publikacji Doktorantka przeanalizowała dotychczas opisane w literaturze czynniki ryzyka niekorzystnego przebiegu tej choroby.

Badania własne zawarte w dwóch następnych publikacjach dotyczące dzieci z DCM, HCM i LVNC, miały na celu ocenę czynników ryzyka u dzieci z kardiomiopatią w oparciu o rzadziej analizowane wskaźniki elektrokardiograficzne oraz nowoczesne techniki obrazowania echokardiograficznego serca. Jak podkreśliła Doktorantka, w populacji pediatrycznej brakuje danych dotyczących roli odkształcenia (strain) lewego przedsionka (LA) w badaniu ECHO i parametru ilościowo oceniającego nieprawidłowości w zapisie EKG. Podjęcie przez lek. med. Katarzynę Łuczak-Woźniak badań dotyczących oceny stężenia biomarkerów, parametrów elektrokardiograficznych i echokardiograficznych u dzieci z kardiomiopatią, jest w pełni uzasadnione.

Na przeprowadzenie badań Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, opiekunów prawnych badanych dzieci oraz pacjentów powyżej 16 roku życia.

Rozprawę doktorską stanowią 3 publikacje:

1. Left Ventricular Noncompaction - A Systematic Review of Risk Factors in the Pediatric Population". Łuczak-Woźniak K, Werner B. J Clin Med.2021;10 (6):1232, doi:10.3390/jcm10061232.
IF: 4,964, MNiSW:140
2. Electrocardiographic Parameters Associated with Adverse Outcomes in Children with Cardiomyopathies. Łuczak-Woźniak K, Obsznajczyk K, Niszczoła C, Werner B. J. Clin Med. 2022;11(23): 6930.doi:10.3390/jcm11236930
IF:3,9, MNiSW:140
3. Abnormal left atrial strain and left atrial stiffness index are associated with adverse outcomes in children with cardiomyopathies: a pilot study. Łuczak-Woźniak K, Niszczoła C, Obsznajczyk K, Werner B. Sci Rep. 2024;14 (1):21059.doi: 10.1038/s41598-024-72175-8
IF:3,8 MNiSW:140

Łącznie

IF:12,664, MNiSW:420

Publikacje podsumowano w 67 stronicowym opracowaniu które zawiera wykaz 19 stosowanych skrótów, polsko- i anglojęzyczne streszczenie, wstęp, założenia i cel pracy, podsumowanie, wnioski i wykaz wybranego, dobrze dobranego piśmiennictwa - 25 pozycji z lat 2001-2024. W 3 publikacjach stanowiących rozprawę doktorską uwzględniono łącznie 139 artykułów (64-pierwsza publikacja, 38- druga publikacja, 37- trzecia publikacja).

Do pracy dołączone zostały kopie opublikowanych prac, opinia Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia współautorów publikacji.

We wstępie Doktorantka przedstawiła aktualną wiedzę dotyczącą etiologii, diagnostyki, przebiegu klinicznego i rokowania w kardiomiopatiach u dzieci. Podkreśliła, że ze względu na trudny do przewidzenia przebieg choroby kardiomiopatie są dla klinicystów dużym wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym i że dostępne dane dotyczące szacowania ryzyka niekorzystnego przebiegu tej choroby u dzieci są ograniczone.

Głównym celem rozprawy doktorskiej było poszukiwanie czynników predykcyjnych zaawansowania klinicznego choroby i ryzyka nagłych zdarzeń sercowych u dzieci z trzema najczęstszymi kardiomiopatiami, DCM, HCM i LVNC.

Szczegółowe cele badawcze obejmowały:

1. Analizę opublikowanych badań dotyczących przebiegu choroby u dzieci z fenotypem LVNC i wyodrębnienie czynników powiązanych z jej niekorzystnym przebiegiem
2. Analizę kąta QRS-T w 12-odprowadzniowym EKG u dzieci z DCM, HCM i LVNC w celu poszukiwania wskaźnika pomocnego w przewidywaniu niekorzystnego przebiegu choroby
3. Ocenę odkształcenia (strain) LA w badaniu ECHO u dzieci z DCM, HCM i LVNC w celu poszukiwania wskaźników związanych z niekorzystnym przebiegiem choroby oraz ocenę jego przydatności w odróżnianiu dzieci z łagodnym fenotypem choroby od zdrowych

4. Analizę stężenia biomarkerów sercowych (Troponina I, NT-proBNP) w surowicy krwi u dzieci z DCM, HCM i LVNC w celu poszukiwania różnic pomiędzy dziećmi z niekorzystnym i łagodnym przebiegiem choroby

Doktorantka jasno przedstawiła zasady włączenia dzieci do grupy badanej i kontrolnej oraz zastosowane metody badawcze. Pacjenci byli obserwowani pod kontem niekorzystnego przebiegu choroby definiowanego jako wystąpienie częstoskurczu komorowego, kwalifikacja do przeszczepienia serca, implantacja urządzenia wspomagającego lewą komorę (LV), kwalifikacja do wszczepienia kardiowertera-defibrylatora (ICD), adekwatne wyładowanie ICD i zgon sercowy.

Wyniki badań zostały poddane analizie statystycznej - zasady analizy, zastosowane metody zostały przedstawione w wystarczającym zakresie.

Pierwsza publikacja stanowi przegląd systematyczny artykułów dotyczących niekorzystnego przebiegu LVNC w populacji dziecięcej. Stosując protokół PRISMA w bazach medycznych Pubmed, Cochrane i Embase Doktorantka wyszukała artykuły związane z dziecięcym LVNC oraz niekorzystnym przebiegiem choroby, definiowanym jako częstoskurcz komorowy, zakrzepica, udar, niewydolność serca, kwalifikacja do- lub przeszczepienie serca, zgon. Zidentyfikowała 1983 artykuły, z których ostatecznie 23 spełniały kryteria włączenia do analizy.

Doktorantka przeanalizowała wyniki dotychczasowych badań dotyczących LVNC u dzieci, uwzględnionych w nich kryteriach diagnostycznych, wskaźnikach związanych z niekorzystnym rokowaniem, w tym elektrokardiograficznych, echokardiograficznych, ocenianych w rezonansie magnetycznym oraz genetycznych. Przeanalizowała także przebieg kliniczny LVNC u dzieci u których współistniała innego typu kardiomiopatia lub wrodzona wada serca.

W przeglądzie systematycznym pokazano, że niektóre wskaźniki elektrokardiograficzne, w tym zaburzenia okresu repolaryzacji pod postacią nieprawidłowego załamka T, większa wartość kąta QRS-T oraz echokardiograficzne, takie jak obniżona frakcja wyrzutowa LV, powiększona LV, większy stosunek części niescalonej do scalonej wsierdzia, czy obniżone wartości wskaźników odkształcania LV, są związane z niekorzystnym przebiegiem LVNC. Omówiono także wartość diagnostyczną rezonansu magnetycznego serca u dzieci z LVNC. Istotną klinicznie obserwacją jest to, że obecność późnego wzmocnienia kontrastowego ma

znaczenie rokownicze u nastolatków i że nie została powiązana z niekorzystnym przebiegiem choroby u młodszych dzieci, co może świadczyć o pojawieniu się włóknienia w późniejszym wieku.

W drugiej publikacji Doktorantka przedstawiła analizę zapisów EKG u 42 dzieci z kardiomiopatią, w tym 19 z DCM, 17 z HCM i 6 z LVNC oraz 19 z grupy kontrolnej. W ocenie zapisów EKG uwzględniła rzadko brany pod uwagę u dzieci wskaźnik jakim jest wartość kąta QRS-T. Wykazała, że wskaźnik ten jest istotnie większy u dzieci z kardiomiopatią od stwierdzanego u dzieci z grupy kontrolnej. Doktorantka wykazała, że wartość kąta QRS-T $> 120^\circ$ wiąże się z istotnie większym ryzykiem nagłego zgonu u dzieci z kardiomiopatią. Niekorzystny punkt końcowy w czasie trzynastomiesięcznej obserwacji stwierdziła u 13 dzieci. Wartość kąta QRS-T była istotnie większa niezależnie od tego czy punkt końcowy był związany z arytmia, czy nasileniem niewydolności serca. Wskaźnik ten okazał się przydatniejszy w przewidywaniu punktu końcowego od innych tradycyjnie ocenianych w EKG, takie jak PQ, QRS, QTc, zmiany ST, nieprawidłowości T. Jak podkreśliła Doktorantka, zmiany w EKG są często stwierdzane u pacjentów z kardiomiopatią, jednak zwykle są one niespecyficzne.

Analiza kąta QRS-T pozwoliła także na wyodrębnienie dzieci z łagodnym fenotypem HCM, u których wskaźnik ten był istotnie większy niż u dzieci zdrowych. Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy kąta QRS-T porównując EKG dzieci z DCM z EKG dzieci zdrowych.

Doktorantka podkreśla jednak fakt, że ze względu na niewielką grupę ocenianych dzieci z kardiomiopatią, przeprowadzone badania kąta QRS-T należy traktować jako pilotażowe.

Oprócz badania EKG Doktorantka oceniła wartość biomarkerów sercowych takich jak NT-proBNP oraz Troponina I w szacowaniu ryzyka niekorzystnego przebiegu kardiomiopatii. Wykazała związek pomiędzy nieprawidłowymi stężeniami NT-proBNP oraz troponiny I w surowicy krwi i niekorzystnym przebiegiem kardiomiopatii u dzieci.

W trzeciej publikacji Doktorantka przeanalizowała wyniki badania ECHO 56 dzieci z kardiomiopatią, w tym 28 z DCM, 21 z HCM, 7 z LVNC oraz 28 dzieci z grupy kontrolnej. Jak podkreśliła, w populacji dziecięcej tradycyjne wskaźniki służące

do oceny funkcji rozkurczowej LV są niedoskonałe ze względu na zależność norm od wieku dziecka oraz trudności technicznych w przeprowadzeniu badania co skutkuje słabą zgodnością pomiarów między badaczami.

W przeprowadzonym badaniu, oprócz analizy zwykle mierzonych wskaźników funkcji skurczowej i rozkurczowej LV, Doktorantka poddała szczegółowej analizie funkcję LA w kontekście związku z występowaniem niepożądanych zdarzeń takich jak zaburzenia rytmu serca, wystąpienie/nasilenie niewydolności serca, zgon sercowy. Podjęła także próbę porównania przydatności w diagnostyce kardiologicznej rutynowo oznaczanych wskaźników funkcji rozkurczowej LV z wskaźnikami odkształcenia LA. Podkreśliła, że doniesienia dotyczące oceny odkształcenia LA metodą śledzenia markerów akustycznych (STE) w badaniu ECHO są u dzieci z kardiomiopatią nieliczne i że nie znalazła publikacji dotyczących związku zaburzeń funkcji LA ocenionych w STE z niekorzystnym przebiegiem choroby.

W badaniach własnych Doktorantka dowiodła, że wartość odkształcenia (strain) ściany LA w fazie rezerwuarowej (LASr) $< 20\%$, w fazie conduitowej (LAScd) $\geq -12\%$ oraz wartość indeksu sztywności lewego przedsionka (LASI) $\geq 0,26$, wiążą się z gorszą przeżywalnością dzieci z kardiomiopatią. Wykazała, że zastosowane wskaźniki oceny LA są przydatniejsze w przewidywaniu niekorzystnego punktu końcowego, od dotychczas stosowanych rutynowo u dzieci z kardiomiopatią konwencjonalnych wskaźników oceny funkcji rozkurczowej LV. Wykazała także, że ocena tych wskaźników jest przydatna dla wyodrębnienia bezobjawowych dzieci z kardiomiopatią o łagodnym fenotypie i we wczesnym stadium choroby. W przeprowadzonych badaniach wartości tych wskaźników istotnie się różniły od stwierdzanych u dzieci z grupy kontrolnej. Stwierdziła także istotne różnice w zakresie LASr, LAScd, wartości odkształcenia LA w fazie skurczu (LASct) i LASI pomiędzy pacjentami z HCM i DCM bez punktu końcowego a dziećmi z grupy kontrolnej. Jak podkreśliła Doktorantka, wskaźniki te mogą być pomocne w rozpoznaniu wczesnego okresu choroby, w szczególności u dzieci z nieprawidłowym badaniem genetycznym.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka wysunęła następujące wnioski:

1. Wartość kąta QRS-T $>120^{\circ}$ w 12-odprowadzeniowym zapisie EKG pozwala na wyodrębnienie wśród dzieci z kardiomiopatią pacjentów z największymi zaburzeniami elektrycznymi mięśnia sercowego i gorszą przeżywalnością
2. Obniżenie odkształcenia lewego przedsionka w fazie rezerwuarowej i konduitowej w badaniu echokardiograficznym metodą śledzenia markerów akustycznych oraz zwiększona sztywność lewego przedsionka są parametrami niekorzystnego rokowania u dzieci z kardiomiopatią
3. Ocena odkształcenia lewego przedsionka w fazie rezerwuarowej, konduitowej i skurczowej oraz sztywności lewego przedsionka w badaniu echokardiograficznym pozwala na różnicowanie pacjentów z kardiomiopatią z łagodnym fenotypem od zdrowych dzieci
4. Nieprawidłowe wyniki stężenia biomarkerów sercowych (Troponina I, NT-ProBNP) są związane z gorszym przeżyciem u pacjentów pediatrycznych z trzema najczęstszymi typami kardiomiopatii
5. Niescalenie mięśnia lewej komory to heterogenna grupa w populacji pediatrycznej, jednak można wyróżnić podtypy choroby związane z jej niekorzystnym przebiegiem. Badanie EKG, echokardiograficzne, rezonansu magnetycznego oraz genetyczne są pomocne w wyodrębnianiu pacjentów wymagających największej uwagi klinicznej

W trakcie oceny niniejszej rozprawy nasunęły mi się następujące pytania:

Pytanie 1.

Czy przeprowadzenie kompleksowej oceny kardiologicznej dziecka z podejrzeniem kardiomiopatii i z rozpoznaną kardiomiopatią, uwzględniającej wszystkie zaproponowane przez Doktorantkę wskaźniki EKG i ECHO jest możliwe/wykonalne w Poradni Kardiologicznej? Czy można ją przeprowadzić niezależnie od wieku dziecka?

Pytanie 2.

Czy już po pierwszym badaniu EKG i ECHO uwzględniającym wszystkie zaproponowane wskaźniki EKG i ECHO można określić odległe rokowanie u dziecka z kardiomiopatią – jeśli tak, to na podstawie których?

Pytanie 3.

U których dzieci z kardiomiopatią należy/można wykonać test wysiłkowy?

Pytanie 4.

Częstym pytaniem zadawanym przez rodziców i dzieci z kardiomiopatią jest pytanie o uczestniczenie w zajęciach WF, sporcie. Czy wyniki badań ułatwiają odpowiedź na to pytanie?

Pytanie 5.

U których dzieci z kardiomiopatią, przy jakim wyniku badania EKG, echokardiograficznego i stężeniu biomarkerów wskazane/konieczne jest poszerzenie diagnostyki o NMR serca

Pytanie 6.

Czy u wszystkich dzieci z kardiomiopatią powinno się wykonać badania genetyczne, jeśli tak to kiedy, w jakim wieku?

Pytanie 7.

Czy na podstawie badania EKG i ECHO, ocenie stężenia biomarkerów można określić moment włączenia farmakoterapii u dzieci z kardiomiopatią?

Pragnę podkreślić, że przedstawione pytania/uwagi w niczym nie umniejszają wartości pracy. Wyniki badań mają nie tylko istotne znaczenie poznawcze, ale przede wszystkim duże znaczenie kliniczne. Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka ustaliła nowe czynniki ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby u dzieci z kardiomiopatią przerostową, rozstrzeniową oraz z niescaleniem mięśnia lewej komory i zaproponowała ocenę wskaźników które mogą być przydatne w zidentyfikowaniu dzieci z chorobą o łagodnym fenotypie i we wczesnym stadium

kardiomiopatii. Doktorantka rekomenduje ocenę serca u dzieci z kardiomiopatią z zastosowaniem pogłębionej analizy funkcji lewego przedsionka.

Reasumując, rozprawę doktorską lek. med. Katarzyny Łuczak-Woźniak pt. „Ocena stężenia biomarkerów, parametrów elektrokardiograficznych i echokardiograficznych u dzieci z kardiomiopatią” oceniam wysoko. Stanowi ona oryginalne, kompleksowe opracowanie zagadnienia ważnego dla współczesnej kardiologii dziecięcej. Wyniki badań zostały prawidłowo i starannie opracowane. Omówienie wyników i dyskusja poparte są obszernym, dobrze dobranym piśmiennictwem, inspirują do dalszych badań i świadczą o dobrym przygotowaniu Doktorantki do podjętego tematu badań. Wnioski znajdują odzwierciedlenie w wynikach badań.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r - Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz.U. 2018, poz.1668)

Zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. med. Katarzyny Łuczak-Woźniak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na nowatorski charakter pracy wnioskuję o jej wyróżnienie.