

Warszawa 05.06.2022

dr hab. med. Paweł Balsam
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Mateusz Kuffnera

pt. „Obraz morfologiczny jednostki mięśniowo-naczyniowej w przebiegu wirusowej choroby serca wywołanej przez parwowirusa B19”

Niewydolność serca (HF – heart failure) to jednostka chorobowa, która jest i będzie rozpoznawana coraz częściej. Ostatnie 10 lat to znaczny postęp w zakresie terapii niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową (HFrEF), ale nadal brakuje nam wielu informacji na temat etiopatogenezy kardiomiopatii rozstrzeniowej, w tym pozapalnej. Dlatego tematyka poruszana w rozprawie doktorskiej lek. Mateusza Kuffnera wydaje się być bardzo istotna z klinicznego punktu widzenia.

Cel pracy

Podstawowym celem pracy była analiza zmian ultrastrukturalnych poszczególnych elementów jednostki mięśniowo-naczyniowej w przebiegu infekcji mięśnia sercowego parwowirusem B19.

Cele szczegółowe obejmowały:

- Opracowanie schematu zmian zachodzących w mięśniu sercowym w przebiegu infekcji parwowirusem B19.

- Określenie, czy istnieje korelacja zmian w morfologii jednostki mięśniowo-naczyniowej na poziomie ultrastrukturalnym w zależności od liczby kopii parwowirusa B19 w EMB, klinicznego stanu chorych, wyników badania echokardiograficznego oraz od wyników badań laboratoryjnych.

Układ pracy doktorskiej jest typowy. Składa się ona ze 126 stron, zawiera 189 pozycji piśmiennictwa.

We wstępie przedstawiano informacje dotyczące wirusowej choroby serca, zapalenia mięśnia sercowego, parwowirusa B19, kardiomiopatii rozstrzeniowej, niewydolności serca. Opisano szczegółowo budowę jednostki mięśniowo-naczyniowej.

Rozdział przygotowany jest dobrze z prawidłowymi pozycjami piśmiennictwa oraz wnioskami. Powołując się wytyczne leczenia niewydolności serca z 2021 roku podano nieprawidłową nomenklaturę podziału HF. Obecnie HF z frakcją w zakresie 40-49% nazywana jest niewydolnością serca z łagodnie zredukowaną frakcją wyrzutową, a nie z pośrednią frakcją wyrzutową.

Zwracam uwagę na innowacyjność pracy, która wynika z następujących aspektów:

1. Badanie uwzględnia jednocześnie dane kliniczne, wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych, testy z zakresu biologii molekularnej oraz wyniki badań ultrastrukturalnych mięśnia sercowego.
2. Badanie identyfikuje najważniejsze zmiany w budowie ultrastrukturalnej mięśnia sercowego zachodzące w wyniku infekcji parwowirusem B19 oraz określa ich zależność od liczby kopii parwowirusa B19, frakcji wyrzutowej lewej komory, jej wymiaru końcoworozkurczowego oraz od wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych.

Kolejny rozdział opisuje metodologię przeprowadzonych prac badawczych:

Badaną populację stanowią chorzy, którzy byli hospitalizowani w Klinice Kardiologii Inwazyjnej Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie w latach 2010-2017 w związku z przebyłym epizodem infekcji grypopodobnej (zakażenie dróg oddechowych, gorączka, duszność) oraz co najmniej jedną z następujących cech, niezwiązanych z niedokrwieniem mięśnia sercowego: upośledzona globalna lub regionalna czynność skurczowa lewej komory, podwyższone stężenie markerów martwicy mięśnia sercowego w

surowicy krwi lub nieutrwalony/utrwalony częstoskurcz komorowy lub migotanie komór o nieznanym przyczynie.

Jednym z elementów postępowania diagnostycznego u tych chorych było pobranie biopsji mięśnia lewej komory serca celem poszerzenia diagnostyki przyczyn wystąpienia objawów niewydolności serca. Ponadto pobrano od nich krew bezpośrednio z jamy lewej komory serca, a także z naczynia obwodowego, celem oznaczenia obecności DNA/RNA wirusowego w badaniu RT-PCR.

Badana populacja liczyła 135 pacjentów i wyodrębniono z niej grupę **B19V** (n=38) - pacjenci ze stwierdzoną obecnością B19V w biopsji miokardium, u których nie wykryto obecności wirusów w materiale innym niż EMB, czyli w surowicy krwi obwodowej lub surowicy krwi pobranej bezpośrednio z jamy lewej komory. Za grupę kontrolną **K** (n=5) przyjęto chorych z rozstrzenią lewej komory (LVEDd >58 mm u mężczyzn i >52 mm u kobiet z zachowaną frakcją wyrzutową, u których nie stwierdzono obecności materiału genetycznego wirusów w żadnym z badanych materiałów.

Sprawdzono, czy istnieje bezpośrednia korelacja pomiędzy frakcją wyrzutową lewej komory a liczbą kopii parwowirusa B19 w badanym materiale oraz dokonano opisu zmian ultrastrukturalnych, które zostały zaobserwowane w mikroskopii elektronowej, w zależności od kopijności parwowirusa B19.

Pacjentów podzielono na 4 grupy badane na podstawie liczby kopii parwowirusa B19 wykrytych w biopsjach miokardium oraz w zależności od zachowanej bądź nieprawidłowej (upośledzonej lub łagodnie zredukowanej) frakcji wyrzutowej lewej komory [McDonagh et al. 2021]:

- **G1** (n=15) – liczba kopii B19V <5000¹ i LVEF <50%
- **G2** (n=9) – liczba kopii B19V <5000¹ i LVEF ≥50%
- **G3** (n=5) – liczba kopii B19V ≥5000¹ i LVEF <50%
- **G4** (n=9) – liczba kopii B19V ≥5000¹ i LVEF ≥50%

Rozdział zatytułowany *Wyniki* bardzo szczegółowo pokazuje cechy kliniczne oraz wyniki oceny struktury badanych tkanek.

¹ Poziom kopijności B19V w przeliczeniu na 10⁶ kopii genu G6PD

Prośba o uzupełnienie informacji jaki był odsetek płynu w worku osierdziowym po biopsji oraz wystąpienia tamponady – są to bardzo ważne aspekty bezpieczeństwa procedury pobierania materiału do badania.

Doktorant dokonuje analizy statystycznej w zakresie różnicy we frakcji wyrzutowej pomiędzy grupami G1 i G4, G2 i G3 oraz G3 i G4, pomimo, że wcześniej kryterium przydziału do jednej z grup była EF powyżej lub poniżej 50%.

Jaki jest cel takiej analizy?

W dyskusji pracy dokonano analizy dostępnych publikacji, ustosunkowując się do uzyskanych przez Doktoranta wyników. Rozdział czyta się z przyjemnością co wskazuje na głębokie zrozumienie tematu i analityczne podejście do uzyskanych wyników w kontekście wyników uzyskanych w innych ośrodkach.

Ostatecznie zdefiniowano 4 wnioski, które dobrze korespondują z celami pracy.

Zastrzeżenia:

- mała liczebność grupy
- zbędne analizy statystyczne różnic w zakresie parametrów echokardiograficznych pomiędzy zdefiniowanymi przez doktoranta grupami

Uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca całkowicie spełnia warunki ustawowe stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych.

Stawiam zatem wniosek do Rady Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN o dopuszczenie lek. Mateusza Kuffnera do dalszych etapów przewodu doktorskiego.