

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

lek. Katarzyny Betkier-Lipińskiej

pod tytułem

„Przydatność wieloczynnikowego kryterium echokardiograficznego oceny funkcji prawej komory serca u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową”.

Zainteresowanie autorki niewydolnością prawej komory, współistniejącą w niektórych przypadkach z niewydolnością komory lewej, jest uzasadnione brakiem jednoznacznych kryteriów diagnostycznych oraz rozbieżnościami dotyczącymi sposobów oceny jej prognostycznego znaczenia. Doktorantka jako model dla określenia powiązań między niewydolnością prawej i lewej komory wybrała kardiomiopatię rozstrzeniową, a więc jedną z przyczyn niewydolności serca z upośledzoną czynnością skurczową (HFrEF).

Lektura rozprawy wskazuje, że głównym celem badań doktorantki było rozpoznanie dysfunkcji prawej komory bez konieczności wykonywania sercowego rezonansu magnetycznego (cMR), będącego uznaną metodą referencyjną. Dysfunkcja taka jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w HFrEF, chociaż kryteria jej rozpoznania nie są jednoznacznie określone. Cel swój realizowała weryfikując w badaniu prospektywnym, czy na podstawie przezklatkowej oceny echokardiograficznej prawej komory można wiarygodnie rozpoznawać lub wykluczać jej niewydolność. Za definicję niewydolności prawej komory przyjęła zmniejszenie frakcji wyrzutowej (RVEF) poniżej 45% w cMR. Wybór echokardiografii jako potencjalnej alternatywnej metody diagnostycznej wydaje się słuszny, gdyż w odróżnieniu od innych metod oceny układu sercowo-naczyniowego, pozwala ona na równoczesną ocenę strukturalną i czynnościową komór, a także odróżnienie nieprawidłowości dotyczących lewego od

zaburzeń dotyczących prawego serca. Doktorantka nie usiłowała jednak w swej pracy bezpośrednio dokumentować prognostycznej roli badanych parametrów echokardiograficznych prawego serca. Należy to uznać za dowód realizmu naukowego i dostrzeżenia obiektywnych ograniczeń związanych ze skąpym liczebnie materiałem, którym dysponowała.

Na podstawie uzyskanych danych Doktorantka zaproponowała wskaźnik diagnostyczny oparty o arbitralnie wybrane trzy zmienne echokardiograficzne. Przekroczenie krytycznej wartości każdej z nich, określonej na podstawie krzywej ROC, skutkowało przydzieleniem jednego punktu w obrębie proponowanego wskaźnika („RV score”). Wartość wskaźnika po zsumowaniu przydzielonych punktów przekraczająca 1 pozwalała rozpoznać dysfunkcje prawej komory z czułością 92% i swoistością 67%. Dodatkowo Doktorantka stwierdziła, iż nieprawidłowa, sugerująca niewydolność prawej komory wartość zaproponowanego wskaźnika echokardiograficznego, identyfikuje grupę pacjentów o większym nasileniu szeregu innych zmiennych klinicznych i laboratoryjnych, mogących mieć znaczenie prognostyczne. Co więcej, wskaźnik echokardiograficzny wydawał się lepiej wyróżniać bardziej zaawansowaną postać niewydolności serca niż jej rozpoznanie na podstawie złotego standardu diagnostycznego, jakim jest obniżenie RVEF < 45% w badaniu cMR. Autorka sugeruje, że zaproponowany przez nią diagnostyczny wskaźnik echokardiograficzny mógłby zastąpić bardziej złożoną i trudniej dostępną metodę rozpoznawania dysfunkcji prawej komory ocenę przy pomocy rezonansu magnetycznego, zachowując wysoką czułość. Przyznaje jednak, że wymagałoby to poszerzenia badań zarówno w odniesieniu do liczebności grup badanych, uwzględnienia różnorodnych przyczyn niewydolności lewej komory, jak i odległej obserwacji weryfikującej prognostyczną wartość zaproponowanego przez nią wskaźnika.

Praca nie jest jednak metodycznie doskonała. Wśród jej ograniczeń należy wymienić:

- brak informacji o powtarzalności pomiarów echokardiograficznych wchodzących w skład zaproponowanego wskaźnika. Istotna byłaby także informacja, kto wykonywał badanie echokardiograficzne i oceniał rezonans magnetyczny serca i jaka była w tym rola Doktorantki;
- arbitralny, nie oparty o wcześniejszą wieloczynnikową analizę, wybór tych a nie innych zmiennych echokardiograficznych, wchodzących w skład proponowanego wskaźnika diagnostycznego. Dość przekonujące uzasadnienie tego wyboru Doktorantka przedstawiła dopiero w dyskusji, która zresztą jest, według mnie, mocną stroną pracy;
- brak walidacji określonej w badaniu czułości i swoistości (nie „specyficzności” ...) metody w niezależnej grupie pacjentów, a przynajmniej u tych samych pacjentów, lecz w ocenie zapisów przez innego echokardiografistę. Jest to szczególnie ważne z uwagi na znane problemy z powtarzalnością tej metody oraz nieliczną grupą pacjentów realnie ocenianą;
- w przedstawionych tabelach ani w tekście nie znalazłem informacji, u jakiej liczby pacjentów poszczególne parametry echokardiograficzne mogły być w sposób zadawalający ocenione. Chociaż zwykle w powiększonych, niewydolnych sercach warunki badania ultradźwiękami są na ogół dobre; taka informacja powinna być podana;
- brak wyliczenia pozytywnej i negatywnej wartości predykcyjnej metody (PPV, NPV). Zwłaszcza przy licznych, fałszywie dodatnich wynikach, informacje te są niezbędne do pełnej charakteryzacji proponowanej metody;
- zastanawia brak próby wzbogacenia echokardiograficznego wskaźnika diagnostycznego przez uwzględnienie stopnia nasilenia nieprawidłowości

poszczególnych jego składników. Czy doktorantka próbowała wyjść poza skalę 0/1 i przydzielać na przykład 2 punkty w przypadku określonej na odstawie skali ROC wyraźniejszej nieprawidłowości w wartości poszczególnych zmiennych?

Przyjmuję natomiast tłumaczenie przez Doktorantkę przyczyny innego istotnego ograniczenia pracy - włączenia do badań jedynie 24 pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową, u których można było zastosować cMR do rozpoznania lub wykluczenia niewydolności prawej komory. Fakt, że pomimo krytycznych obiektywnych ograniczeń związanych z pandemią COVID-19, udało się Doktorantce przeprowadzić złożone badania diagnostyczne, w tym zwłaszcza echokardiografię i spiroergometrię, i doprowadzić do ukończenia projektu zgodnie z jego protokołem, dowodzi ogromnej determinacji i konsekwencji badawczej. Jest to istotna zaleta niniejszej pracy. Inną jest wspomniana już przeze mnie dyskusja, którą oceniam wysoko. Oprócz jej wartości merytorycznej, dowodzącej prawdziwej ciekawości naukowej, zwróciło moją uwagę, że Doktorantka pisała ją używając w narracji pierwszej osoby, tym samym biorąc na siebie - a nie, jak to często się zdarza, zrzucając na zespół (oceniliśmy, porównaliśmy, wybraliśmy...) - odpowiedzialność za czyny i słowa. Chociaż oczywiście jest to praca zespołowa i - tak jak wspomniałem wcześniej - przydałoby się wiedzieć, jakie konkretnie czynności, poza koordynacją i analizą wyników, były udziałem Doktorantki.

Ostatecznie, po uwzględnieniu wszystkich wspomnianych elementów oceny przedłożonej rozprawy, przychyliam się do dopuszczenia Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wniosek

Uważam, że Doktorantka spełniła kryteria określone w aktualnie obowiązującej Ustawie o Szkolnictwie Wyższym i Nauce. W związku z tym wnoszę o dopuszczenie Pani **Katarzyny Betkier-Lipińskiej** do dalszych etapów przewodu doktorskiego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.



Prof. dr hab. n. med.

Adam Torbicki

10.07.2023