

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Anny Migdał:
„Odrębności w postępowaniu w nadciśnieniu płucnym u dzieci”.

Ocena merytoryczna

Publikacje, będące podstawą do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych, poruszają niezwykle aktualny temat choroby rzadkiej, jaką jest nadciśnienie płucne u dzieci. Dokonany, w ostatnich latach, dynamiczny postęp w farmakoterapii nadciśnienia płucnego u pacjentów dorosłych spowodował, że również w populacji dziecięcej podejście do tej jednostki chorobowej uległo zasadniczym zmianom, zarówno w kontekście diagnostyki, leczenia, jak również wynikającego z nich- rokowania.

Początkowo w dużej części wzorowano się na schematach diagnostyczno-terapeutycznych obowiązujących w populacji pacjentów dorosłych, jednak ze względu na istotne odrębności związane głównie z rozwojem, innym metabolizmem leków podejście to musiało ulec zmianie.

Doktorantka w swych pracach podjęła się zadania określenia odrębności w postępowaniu z pacjentem pediatrycznym z nadciśnieniem płucnym w odniesieniu do algorytmów diagnostyczno-terapeutycznych obowiązujących u dorosłych pacjentów z tą jednostką chorobową.

Zrozumiałą zatem stała się analiza wskaźnika rozpiętości rozkładu objętości krwinek czerwonych (RDW) u dzieci podejrzanych o nadciśnienie płucne oraz analiza tego wskaźnika w kontekście różnicowania i prognozy. Ponieważ częstość występowania nadciśnienia płucnego u dzieci jest niska, to pomimo występowania objawowości diagnozujący pediatrzy rzadko myślą o tej jednostce, głównie o jej idiopatycznej postaci. Natomiast szybka diagnoza poprzez identyfikację czynników ryzyka i nowych biomarkerów daje nadzieję na wcześniejsze leczenie, a tym samym lepsze rokowanie. W licznych badaniach tego parametru u pacjentów dorosłych

w większości wykazano korelację podwyższonego RDW z rozpoznaniem nadciśnieniem płucnym, jak również wykazano wartość tego parametru jak biomarkera prognostycznego. RDW- miara zmienności wielkości krwinek czerwonych, jest rutynowo badanym parametrem w automatycznej morfologii krwi i z tego powodu mógłby być idealnym wstępnym biomarkerem.

W przeprowadzonym badaniu Doktorantka dokonała rzetelnej analizy retrospektywnej 61 pacjentów, w której RDW była korelowana z powszechnie uznanymi markerami, jak NTproBNP, WHO-FC oraz wysyceniem krwi tętniczej tlenem. W jej wyniku nie wykazała ona wartości RDW w monitorowaniu leczenia ani ocenie rokowania u pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem płucnym. Wyniki tego badania, mają doniosłe znaczenie, gdyż pozwolą uniknąć błędów związanych z nierzadko kopiowanymi schematami przenoszonymi z populacji dorosłej. Są one również zgodne z częścią doniesień, wg których istotna wartość prognostyczna dotyczy pacjentów powyżej 44 roku życia.

Kolejne doniesienie Doktorantka poświęciła ocenie przydatności 2 klasyfikacji czynnościowych używanych w odniesieniu do pacjentów z nadciśnieniem płucnym oraz wzajemnemu ich porównaniu. Jedną ze skal- WHO-FC jest powszechnie stosowaną u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem płucnym, nie uwzględnia jednak ona odmienności związanej z rozwojem dziecka, co czasami może być powodem mylnej interpretacji. Z tego powodu w 2011 roku powstała klasyfikacja czynnościowa –Panama-FC- specyficzna dla grupy dziecięcej, która jednak ze względu na swą złożoność jest rzadko stosowana, także przez kardiologów dziecięcych.

Na podstawie wnikliwej analizy Autorka dowodzi, że obie skale dobrze odzwierciedlają zaawansowanie kliniczne choroby, czego potwierdzeniem jest odpowiednia korelacja poszczególnych klas zaawansowania z uznanymi parametrami obiektywnymi. Parametry te zostały dobrane optymalnie, a metody badawcze zaprojektowane we właściwy sposób. Jednocześnie doszła do interesujących konstatacji, że Panama-FC może być bardziej przydatna w określeniu długoterminowych efektów leczenia, natomiast klasyfikacja WHO – jest bardziej użyteczna w krótkoterminowej obserwacji. Wnioski te zostały wyciągnięte na podstawie analizy tylko 19 pacjentów i z tego powodu powinny być traktowane jako wstępne, wymagające dalszych opracowań.

Szczególnie interesującą jest praca oryginalna dotycząca nadciśnienia płucnego związanego z dysplazją oskrzelowo-płucną. Jest to jednostka chorobowa

specyficzna dla wieku dziecięcego. Przyczyny jej powstania nie są jednakowe u poszczególnych pacjentów i najczęściej są to uwarunkowania wieloczynnikowe. Z tego powodu przez wiele lat nie osiągnano konsensusu co do sposobu leczenia nadciśnienia z użyciem leków terapii celowanej. Chociaż ostatecznie osiągnięto kompromis i aktualnie jest zalecany sildenafil w terapii doustnej (klasa IIa), a pozostałe leki, jak antagoniści receptora endoteliny i analogi/mimetyki prostacykliny, są coraz częściej badane u niemowląt, to jednak wciąż brakuje pediatrycznych badań prospektywnych lub randomizowanych badających wpływ terapii celowanej nadciśnienia płucnego w grupie pacjentów z dysplazją oskrzelowo-płucną. Z tego też powodu praca dr Anny Migdał zasługuje na szczególną uwagę, gdyż poszerza zakres dotychczasowych badań obserwacyjnych. Wyniki badań Doktorantki potwierdzają wcześniejsze doniesienia o skuteczności sildenafilu i bosentanu w tej grupie pacjentów. Zachęcałbym do kontynuowania tego tematu w kolejnych publikacjach, z rozwinięciem zasad włączania poszczególnych leków, np. u których pacjentów bez poprawy jest dodatkowo włączany bosentan, a u których nie oraz miejsca bosentanu w monoterapii.

Autorka podjęła się próby określenia czynników złego rokowania. Pacjenci, którzy zmarli byli młodsi w momencie rozpoznania i włączenia leczenia, mieli wyższy stosunek ciśnienia płucnego do systemowego oraz znajdowali się w wyższej klasie funkcjonalnej. Słusznie nie wykonała analizy statystycznej z powodu małej liczebności, ale wyniki te są znamienne. Doktorantka wykazała, że chociaż śmiertelność w tej grupie jest wysoka, to jednak u połowy pacjentów właściwie prowadzone leczenie prowadzi do normalizacji ciśnienia płucnego z towarzyszącą poprawą stanu klinicznego, co umożliwia odstawienie terapii celowanej, bez nawrotu nadciśnienia w obserwacji krótko- i średnioterminowej.

Cykl prac dopełnia opis przypadku pacjenta z wrodzoną zewnątrzwątrobową przetoką wrotno-systemową, która spowodowała rozwój nadciśnienia płucnego. Jest to bardzo rzadka przyczyna nadciśnienia i z tego powodu ukazanie się takiej publikacji ma wysoką wartość edukacyjną.

Ocena metodologiczna

Na rozprawę składa się cykl spójnych tematycznie 4 prac. Prace te zostały opublikowane w latach 2019 – 2021. W 3 spośród nich lekarz Anna Migdał

jest pierwszym autorem, a w czwartej - drugim autorem. Trzy artykuły są pracami oryginalnymi, a jeden - pracą kazuistyczną. Ich sumaryczny IF = 9,185 punktów, a w klasyfikacji MNiSW – 250 punktów.

Praca oparta jest na analizie 93 pacjentów z potwierdzonym nadciśnieniem płucnym leczonych w jednym ośrodku – Klinice Kardiologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”.

Pod względem metodologicznym praca ma prawidłową strukturę. Dobór piśmiennictwa jest odpowiedni, autorka odnosi się do publikacji aktualnych i w sposób adekwatny. Wszystkie pozycje cytowane są właściwie zastosowane, co świadczy o dużej umiejętności wykorzystania odpowiednich źródeł.

Autorka w przemyślany sposób formułuje założenia badawcze i konsekwentnie doprowadza do ich obiektywnego wyjaśnienia. Dobór metod badawczych odpowiada aktualnym trendom stosowanym w badaniach naukowych. Zestaw parametrów porównywanych metodami analizy statystycznej jest obszerny i odpowiednio zaplanowany. Wyniki swoich badań Doktorantka przedstawia na czytelnych rycinach. Wyciągnięte wnioski są jasne i czytelne.

Przedstawiona praca została podzielona na 13 rozdziałów, liczy 75 stron. Spis treści jest przejrzysty i bardzo łatwo można zlokalizować szukane zagadnienie. Wstęp stanowi wprowadzenie w tematykę nadciśnienia płucnego, ze szczególnym uwzględnieniem odrębności pediatrycznych. Wzbogacony jest on ładnymi ilustracjami. Stanowi to przyjemne preludium do właściwej części badawczej pracy.

Cele pracy są jasno sformułowane i w pełni znajdują odbicie w wyciągniętych wnioskach. Wnioski opracowania są jasno przedstawione, są czytelne i wynikają z dokonanej analizy. Układ opracowania nie budzi żadnych zastrzeżeń, gdyż jest on oparty na ogólnie przyjętych zasadach regulujących opracowania naukowe. Istotnym elementem każdej z prac jest dyskusja, prowadzona w sposób merytoryczny i odnosząca się do analizowanych zagadnień.

Konstrukcja opracowania jest klarowna, uporządkowana z zachowaną chronologią. Całość świadczy o dojrzałości autora jako lekarza oraz badacza.

Ocena dorobku

Doktorantka od czasu ukończenia studiów jest zatrudniona w Klinice Kardiologii Dziecięcej Instytutu „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, gdzie kolejno

uzyskała tytuł specjalisty w zakresie pediatrii, a następnie kardiologii dziecięcej. Równoległe z pracą kliniczną aktywnie rozwijała się naukowo, publikując i wygłaszając referaty naukowe w kraju i zagranicą z zakresu nadciśnienia płucnego oraz kardiologii interwencyjnej. Jest również współbadaczem w czterech badaniach klinicznych oceniających skuteczność, bezpieczeństwo oraz farmakokinetykę leków stosowanych w nadciśnieniu płucnym u dzieci.

Cały dorobek naukowy lek Anny Migdał składa się 16 pełnotekstowych artykułów, których łączna wartość IF wynosi 22,427, a wartość punktacji MNiSW wynosi 730.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Anny Migdał pt: „Odrębności w postępowaniu w nadciśnieniu płucnym u dzieci” spełnia warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. W związku z powyższym wnoszę do Rady Naukowej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” wniosek o dopuszczenie lek. Annę Migdał do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę wysoki poziom merytoryczny pracy, wnioskuję o jej wyróżnienie.

Katowice, dnia 10/07/2021

Joach Kuc