

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ lek. AGATY PASZKOWSKIEJ pt.  
„ANALIZA KLINICZNA I MOLEKULARNA KARDIOMIOPATII POD POSTACIĄ NIESCALENIA  
MIĘŚNIA LEWEJ KOMORY U DZIECI”

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Agaty Paszkowskiej pod w/w tytułem powstała w Klinice Kardiologii Instytutu Centrum Zdrowia dziecka w Warszawie pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Lidii Ziółkowskiej. Klinika Kardiologii ICZD jest czołowym w Polsce ośrodkiem który od wielu lat specjalizuje się w diagnostyce i leczeniu kardiomiopatii. Kardiomiopatia z niescalenia mięśnia lewej komory (LVNC) jest nowym zagadnieniem w kardiologii dziecięcej. Brak jest dostatecznego piśmiennictwa dotyczącego kryteriów diagnostycznych, epidemiologii, historii naturalnej, symptomatologii i etiologii molekularnej. Podjęcie się badań klinicznych w celu wyjaśnienia w/w zagadnień uważam za bardzo ważne, uzasadnione i nowatorskie.

Rozprawa doktorska została opracowana na podstawie czterech publikacji wydrukowanych w indeksowanych, anglojęzycznych czasopismach medycznych.

1. Spectrum of clinical features and genetic profile of left ventricular noncompaction cardiomyopathy in children

*Cardiogenetics 2021; Vol. 11, Nr 4, 191-203*

Paszowska A., Mirecka-Rola A., Piekutowska-Abramczuk D., Ciara E., Mazurkiewicz Ł., Bieganowska K., Ziółkowska L.  
Punktacja MNiSW: 20

2. Imaging features of pediatric left ventricular noncompaction cardiomyopathy in echocardiography and cardiovascular magnetic resonance.

*Journal of Cardiovascular Development and Disease 2022; Vol. 9, Nr 3, 77*

Paszowska A., Samecki J., Mirecka-Rola A., Kowalczyk-Domagala M., Mazurkiewicz Ł., Ziółkowska L.  
Wskaźnik IF: 4,415  
Punktacja MNiSW: 20

3. Genetic profile of left ventricular noncompaction cardiomyopathy in children - a single reference center experience.

*Genes 2022; Vol. 13, Nr 8, 1334*

Piekutowska-Abramczuk D., Paszowska A., Ciara E., Frączak K., Mirecka-Rola A., Wicher D., Pollak A., Rutkowska K., Samecki J., Ziółkowska L.  
Wskaźnik IF: 4,141  
Punktacja MNiSW: 100

4. Clinical presentation of left ventricular noncompaction cardiomyopathy and bradycardia in three families carrying HCN4 pathogenic variants.

*Genes 2022; Vol. 13, Nr 3, 477*

Paszowska A., Piekutowska-Abramczuk D., Ciara E., Mirecka-Rola A., Brzezinska M., Wicher D., Kostrzewa G., Samecki J., Ziółkowska L.  
Wskaźnik IF: 4.141  
Punktacja MNiSW: 100

Doktorantka jest pierwszym autorem we wszystkich publikacjach. Jej wkład w ich powstanie jest znaczący. Współautorzy prac wyrazili zgodę, by w/w publikacja była częścią rozprawy doktorskiej lek. Agaty Paszkowskiej.

Łączny IF wynosi 12,697, a punktacja MNIŚW 240. Wszystkie prace przed publikacją były recenzowane przez specjalistów z danej dziedziny, co podnosi wartość merytoryczną i powoduje, że ich ocena jest obiektywna.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska w postaci książkowej zawiera 167 stron wydruku komputerowego i posiada wszystkie elementy wymagane dla tego typu opracowań. Składa się z 13 rozdziałów. Opracowanie rozpoczyna się wykazem stosowanych skrótów, a następny rozdział zawiera słowa kluczowe w języku polskim i angielskim.

Doktorantka postawiła sobie za cel; określenie fenotypu morfologicznego kardiomiopatii LVNC u dzieci wykorzystując nowoczesne metody diagnostyczne; przeprowadzając analizę przebiegu klinicznego, oraz identyfikację czynników genetycznych w etiopatogenezie LVNC.

Cele pracy zostały przedstawione w czterech punktach, każdy z nich wynika ze szczegółowej analizy wyników badań przedstawionych w poszczególnych publikacjach. Stanowią spójny tematyczny cykl tworząc całość.

Rozdział „Wprowadzenie” stanowi obszerny wstęp omawiający wszystkie aspekty LVNC poparte nowoczesnym, światowym piśmiennictwem. Rozdział ten może stanowić osobną, poglądową monografię na temat LVNC.

Materiał badawczy stanowiło 31 dzieci w wieku 6-13 lat ( mediana 11). Z echokardiograficznym rozpoznaniem izolowanej postaci LVNC hospitalizowanych w latach 2008-2021 w ICZD. Dobór pacjentów był zgodny z kryteriami włączenia do badań. Grupa badawcza jest duża liczbowo, unikalna w skali kraju, reprezentatywna liczba pacjentów, biorąc pod uwagę częstość występowania LVNC.

W dalszej części rozprawy Doktorantka dokładnie omówiła poszczególne publikacje tworzące pracę dokorską, z podkreśleniem wniosków, które wynikały z analizy wyników badań i odpowiadały na założenia pracy. Omówienie wyników i wyciągnięte z nich wnioski pozwoliły na stwierdzenie, że niewydolność serca i komorowe zaburzenia rytmu serca oraz zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego są najczęstszymi objawami LVNC. Epizody zatorowo-zakrzepowe oraz zespoły genetyczne stwierdzano rzadko. Doktorantka określiła rolę przekłatkowej echokardiografii w rozpoznaniu LVNC jako pierwszej metody obrazowej. Jednocześnie stwierdziła że badanie CMR konieczne jest dla potwierdzenia rozpoznania choroby i pozwala na wykrycie obszarów włóknienia mięśnia serca i jest wiarygodnym badaniem do oceny funkcji obu komór serca. Za bardzo istotne uważam wykazanie przez Doktorantkę istotnej korelacji wyników badań echokardiografii przekłatkowej i rezonansu magnetycznego oraz wysoką czułość i swoistość w wykrywaniu niescalonych segmentów mięśnia serca w bad. CMR. Doktorantka podkreśliła istotną zgodność parametru NC/C w pomiarach końcowoskurczowych w bad. echo i końcoworozkurczowych w bad. CMR. Doktorantka zaznaczyła jednak, że wartości NC/C w okresie późnorozkurczowym LV w ECHO

nie korelowały z wartością późnorozkurczową w CMR. Wnioski wynikające z dwóch pierwszych publikacji tworzących rozprawę doktorską mają ogromne znaczenie praktyczne w rozpoznaniu kardiomiopatii pod postacią niescalonego wsierdzia lewej komory u dzieci. Niezmiernie ważne i nowatorskie wyniki uzyskano analizując zależność fenotypu i genotypu LVNC. U ponad 50 % badanych dzieci zidentyfikowano patogenne warianty molekularne, wykorzystując szeroki panel genów związanych z LVNC. Wyodrębniono pacjentów o specyficznych fenotypach związanych z ciężkim przebiegiem choroby. Doktorantka zwróciła uwagę na znaczącą rolę poradnictwa genetycznego w procesie diagnostyczno-terapeutycznym.

Nie mniej ważne okazały się wyniki badań molekularnych w grupie dzieci chorych. Udowodniono wpływ wariantów molekularnych w genie HCN4 na obecność złożonego fenotypu choroby. Wnioski wysunięte z tych badań mają znaczenie poznawcze ale i prognostyczne oraz terapeutyczne dla chorych z LVNC.

Doktorantka wykazała się biegłą znajomością rozpatrywanego problemu badawczego. W opracowaniu wykorzystala 134 publikacji głównie anglojęzycznych z ostatniego 10-lecia zamieszczonych w renomowanych pismach medycznych.

Streszczenie pracy doktorskiej jest zgodne w języku polskim i angielskim.

Podsumowując stwierdzam; rozprawa doktorska lek. Agaty Paszkowskiej stanowi bardzo wartościowe, pionierskie w medycznym piśmiennictwie polskim, opracowanie zagadnienia kardiomiopatii pod postacią niescalenia mięśnia lewej komory u dzieci. Wnioski sformułowane na podstawie wyników badań są odpowiedzią na założenia i cele pracy badawczej. Zawierają cenne stwierdzenia, które mają zastosowanie w praktycznej medycynie, w procesie diagnostycznym, terapeutycznym i prognostycznym kardiomiopatii pod postacią niescalonego mięśnia lewej komory u dzieci.

Lekarz Agata Paszkowska wykazała swoje umiejętności naukowca dobierając umiejętnie materiał badawczy, metody badań oraz wykazała się szeroką wiedzą w zakresie badanego zagadnienia prowadząc dyskusje i formułując wnioski.

Rozprawę doktorską lek. Agaty Paszkowskiej oceniam bardzo wysoko ze względu na jej nowatorskie walory poznawcze i praktyczne. Uważam, że rozprawa spełnia wszelkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim (zgodnie z art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym)

Zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu „Pomnik Zdrowia Dziecko” o dopuszczenie lekarza Agaty Paszkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiej.

Jednocześnie doceniając wartość pracy i jej znaczenie w kardiologii dziecięcej występuję z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. Agaty Paszkowskiej.

Jadwiga Moll

Łódź 24.01.2023