

Akceptuję
[signature]

Prof. dr hab. n. med. Artur Dziewierz
II Klinika Kardiologii, Instytut Kardiologii
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Uniwersytet Jagielloński-Collegium Medicum
Instytut Kardiologii
II Klinika Kardiologii
30-688 Kraków, ul. Jakubowskiego 2
tel. 12 400-22-00, fax 12 400-22-17

Kraków, 05.05.2025 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Michała Pruca pt. "Analiza przydatności diagnostycznej i predykcyjnej wybranych biomarkerów w odniesieniu do pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi" wykonanej w Dziale Badań Naukowych i Rozwoju, Grupa LUX MED pod kierunkiem Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Łukasza Szarpaka (promotor) i Dr n. med. Krzysztofa Kurka (promotor pomocniczy)

Z ogromną przyjemnością zapoznałem się z przedstawioną przez lek. med. Michała Pruca rozprawą na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Praca dotyczy oceny wartości diagnostycznej i prognostycznej wybranych biomarkerów (wskaźników hematologicznych i biochemicznych, takich jak stosunek neutrofili do limfocytów (NLR), stosunek płytek krwi do limfocytów (PLR), stosunek monocytów do cholesterolu HDL (MHR), a także takich jak cystatyna C, galektyna-3, rozpuszczalny receptor aktywatora plazminogenu typu urokinazy (suPAR), endokan oraz wskaźniki płytkowe) w kontekście diagnostyki oraz stratyfikacji ryzyka ostrych zespołów wieńcowych. Podjęta tematyka jest niezwykle aktualna, szczególnie w kontekście rosnącej liczby zabiegów kardiologii inwazyjnej wykonywanych w ostrym zespole wieńcowym oraz konieczności poszukiwania nowych, łatwo dostępnych i wiarygodnych biomarkerów, które mogłyby wpłynąć na poprawę postępowania w tej grupie pacjentów. Co istotne, mimo ciągłego postępu w zakresie diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych, pozostają one ważnym problemem klinicznym i społecznym, stanowiącym jedno z głównych wyzwań stawianych przed współczesną medycyną.

Przechodząc do analizy szczegółowej, przedłożona do recenzji praca doktorska liczy 365 stron (wliczając oświadczenia współautorów). Praca ma charakter kumulatywny i opiera się na cyklu ośmiu publikacji (jedna praca oryginalna retrospektywna i siedem przeglądów systematycznych z meta-analizami) autorstwa doktoranta i współautorów. W siedmiu spośród przedstawionych prac lek. med.

Michał Pruc jest pierwszym autorem, natomiast w jednej - drugim autorem. Wszystkie artykuły zostały opublikowane w czasopismach recenzowanych (m.in. Kardiol Pol, J Clin Med, Cardiol J), a łączny impact factor osiągnięcia wyniósł 18,4 a łączny wynik w punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego wyniósł 725 punkty. Tym samym prace przeszły już proces recenzji naukowej i zostały pozytywnie ocenione przez niezależnych ekspertów. Główną część pracy stanowią przeglądy systematyczne i meta-analizy, które są uznawane za jedne z najwyższych poziomów dowodów naukowych. Metodyka wskazuje na zgodność z wytycznymi PRISMA i rejestrację protokołów w bazie PROSPERO, co sugeruje rygor metodologiczny przeprowadzonych analiz. Meta-analizy powstały we współpracy wielośrodkowej, w tym we współpracy z uznanymi ośrodkami zagranicznymi. Praca obejmuje również badanie oryginalne (retrospektywne), co wzbogaca jej zakres. Tytuł przedstawionej rozprawy został sformułowany poprawnie i odpowiada zakresowi podjętej tematyki badawczej. Praca jest logicznie skonstruowana i ma typowy układ dla tego rodzaju opracowań. Wstęp zawiera szeroki przegląd literatury dotyczący postępowania diagnostycznego i leczniczego w ostrych zespołach wieńcowych. Pomimo swej wartości, pewne fragmenty wydają się być zbędne, przykładowo szczegółowe dane epidemiologiczne czy też informacje dotyczące prewencji ostrych zespołów wieńcowych, które mają raczej ograniczone znaczenie w kontekście podejmowanej tematyki badawczej. Trudno też zgodzić się z niektórymi sformułowaniami, przykładowo „NSTEMI, w przeciwieństwie do STEMI, nie wykazuje cech całkowitej okluzji tętnicy wieńcowej, co czyni proces diagnostyczny bardziej wymagającym”. Jest to znaczące uproszczenie, bo w 25-33% przypadków klasyfikowanych jako NSTEMI stwierdza się zamkniętą tętnicę dozawałową, natomiast w przypadku STEMI nawet 1/3 pacjentów może mieć drożną tętnicę w momencie wykonywanej koronarografii bądź to w wyniku spontanicznej lub indukowanej farmakologicznie reperfuzji, jaki i też fałszywego rozpoznania STEMI. Wstęp zawiera również wiele powtórzeń. Przykładowo, doktorant wspomina kilkakrotnie o wadze diagnostyki obrazowej, w tym rezonansu magnetycznego w diagnostyce różnicowej w kontekście zespołu takotsubo, czy MINOCA. Następnie Autor precyzyjnie formułuje cele pracy, odpowiadające ściśle tematyce poszczególnych prac wchodzących w skład opracowania. Oprócz kopii prac, doktorant pokusił się o przedstawienie wspólnego podsumowania i omówienia wyników badań. Zwraca uwagę staranne przygotowanie tekstu i wzbogacenia go rycinami przygotowanymi przez Autora. Na podstawie analizy pełnych tekstów publikacji nie stwierdzono istotnych niespójności ani rozbieżności pomiędzy wynikami i wnioskami przedstawionymi w poszczególnych artykułach a ich syntezą zaprezentowaną w Rozdziale 4. Co istotne, przedstawione podsumowanie wnosi wartość dodaną poprzez integrację wyników, ich krytyczną ocenę i wyciągnięcie szerszych wniosków, i nie jest jedynie mechanicznym połączeniem fragmentów publikacji. Z całą pewnością brakuje sekcji omawiającej znane ograniczenia badania, aczkolwiek ograniczenia zostały omówione w poszczególnych artykułach. Zarówno treść wstępu, jak i dyskusji, mimo że z punktu widzenia przedstawionych dowodów naukowych poprawna, sugeruje, że Autor nie

zajmuje się na co dzień kardiologią interwencyjną. Wnioski zaproponowane przez doktoranta są logiczne i ściśle odpowiadają postawionym celom pracy, znajdując swoje uzasadnienie w kontekście wyników przeprowadzonych badań. W dyskusji wyników Autor odnosi się do 209 publikacji opublikowanych w latach od 2003 do 2025 roku, w większości pochodzących z okresu ostatnich 10 lat. Warto podkreślić, że cytowane prace pochodzą z uznanych źródeł oraz międzynarodowych wytycznych kardiologicznych opracowanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne. Całość opracowana jest starannie, aczkolwiek nie udało się Autorowi uniknąć błędów literowych czy potknięć gramatycznych. Zwraca także uwagę wielokrotne wprowadzenie tych samych skrótów oraz brak konsekwencji w ich stosowaniu. Ponadto w sekcji omawiającej wyniki badań dotyczących suPAR, Autor rozpoczyna podsumowanie wskazując na endokan.

Przedstawiona do recenzji praca z całą pewnością ma wiele mocnych stron. Tak jak wspomniano, podejmuje ona aktualny temat o dużym aspekcie praktycznym. Praca wnosi cenne obserwacje, które mogą mieć znaczenie dla opracowania skutecznych metod diagnostyki i predykcji rokowania pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Z drugiej strony przedstawiona praca ma pewne ograniczenia. Jednym z nich jest z całą pewnością opieranie się praktycznie w całości na wynikach przeglądów systematycznych i meta-analiz. Umiejętność ich przeprowadzenia wskazuje na dużą biegłość doktoranta w gromadzeniu i krytycznej ocenie danych literaturowych, a także stosowanych metod statystycznych. Z drugiej strony meta-analizy przez część środowiska naukowego nie są uznawane za badania oryginalne. W moim przekonaniu jednak wyniki tych konkretnych opracowań niosą znaczącą wartość dodaną i ewidencję wykraczającą poza dane z poszczególnych prac wchodzących w ich skład. Uzupełnieniem jest jedna retrospektywna praca oryginalna. Niestety stanowi ona najsłabszy element przedstawionego do recenzji opracowania. O ile przedstawienie różnic w pewnych parametrach laboratoryjnych, w tym NLR pomiędzy grupą STEMI i NSTEMI może być interesujące, to przedstawienie wniosku, że parametr ten może być przydatny do różnicowania rodzaju zawału wydaje się chybiony. Jest to nieuzasadnione głównie dlatego, że najszybszą i najbardziej pewną metodą różnicowania pozostaje elektrokardiogram, a NLR, jako marker zapalny, ma zbyt niską swoistość dla tego zastosowania klinicznego. Ciekawszym podejściem byłaby próba oceny zdolności predykcyjnej do wykrywania pacjentów z zamkniętą tętnicą wieńcową wymagających pilnej interwencji (zmiana paradygmatu z zawału serca z i bez uniesienia ST na zawału z i bez zamkniętej tętnicy). Ponadto nieuzasadnionym jest koncentrowanie się na wynikach dosyć oczywistych korelacji, np. pomiędzy cholesterolem LDL a cholesterolem całkowitym. Często wartość LDL dostępna w laboratorium jest właśnie wartością wyliczaną. Ponadto praca ta została opublikowana w piśmie, w którym doktorant jest sekretarzem redakcji, a promotor redaktorem naczelnym, co może budzić wątpliwości co do bezstronności oceny. W zakresie pozostałych prac, Autor w wielu miejscach

podkreśla potencjalnie praktyczną rolę oznaczeń analizowanych biomarkerów. Natomiast przedstawione prace mimo dużych wartości poznawczych w żaden sposób nie zwiększają ewidencji co do możliwości i znaczenia do ich wdrożenia w diagnostyce i ocenie rokowania pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Co zresztą słusznie podkreślił Autor, ich rutynowe zastosowanie kliniczne wymaga dalszych badań, standaryzacji wartości odcięcia i opracowania algorytmów integracyjnych.

Warto zwrócić uwagę na dotychczasowy dorobek naukowy Autora, który obejmuje już ponad 120 publikacji powstałych w okresie ostatnich 7 lat, ze szczególną dynamiką ich powstawania w ostatnich 2-3 latach. Z drugiej strony prace obejmują w przewadze listy do redakcji i komentarze redakcyjne. Ponadto w niespełna 20% tych prac, doktorant jest pierwszym autorem. Oczywiście nie umniejsza to w żaden sposób dorobkowi autora, który z całą pewnością jest imponujący.

W podsumowaniu, pomimo pewnych ograniczeń, praca lek. med. Michała Pruca stanowi wartościowy wkład do nauki w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Osiągnięte rezultaty mogą stanowić podstawę do dalszych, szerszych badań w tym obszarze. Tym samym, w moim przekonaniu rozprawa doktorska lek. med. Michała Pruca "Analiza przydatności diagnostycznej i predykcyjnej wybranych biomarkerów w odniesieniu do pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi" dowodzi dużej sprawności Doktoranta w zakresie planowania i prowadzenia badań naukowych oraz obiektywnej i krytycznej oceny uzyskanych wyników. Z całą pewnością **rozprawa doktorska jest rozwiązaniem oryginalnego zagadnienia naukowego**, spełniając w sposób wystarczający warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2021 poz. 478 ze zm.).

Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. med. Michała Pruca do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Artur Dziewierz



Prof. dr hab. n. med. Artur Dziewierz
Specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
8457516 tel. (12) 400 2261