Univerzita Komenského v Bratislave
Lekárska fakulta

Špitálska 24
813 72 Bratislava

Prof. MUDr. Emőke Šteňová, PhD.
I.Interná klinika LF UK a UNB

Oponentský posudok habilitačnej práce

Autor: MUDr. Karol Graňák, PhD.
Pracovisko: I. Interná klinika JLF UK a UNM v Martine

Názov práce: Postihnutie kardiovaskulárneho systému u pacientov s granulomatózou s polyangitídou a mikroskopickou polyangitídou

1. Formálna stránka práce

Habilitačná práca je napísaná v slovenskom jazyku, zrozumiteľne a prehľadne. Je logicky členená na teoretickú a výskumnú časť. Teoretická časť poskytuje prehľad súčasných poznatkov o ANCA-asociovaných vaskulitídach (AAV) so zameraním na granulomatózu s polyangitídou (GPA) a mikroskopickú polyangitídu (MPA), ich patogenézu, klinické manifestácie, diagnostiku a liečbu. Osobitná pozornosť je venovaná kardiovaskulárnemu postihnutiu, jeho klinickým formám a možnostiam diagnostiky. Výskumná časť obsahuje vlastné výsledky autora, ich štatistické spracovanie a diskusiu s dostupnými literárnymi údajmi. Prácu dopĺňajú tabuľky, grafy a obrázky.

2. Obsahová stránka práce

Obsahovo ide o habilitačnú prácu s jasne definovanou problematikou kardiovaskulárneho postihnutia pri GPA a MPA. Vlastná výskumná časť je zameraná na možnosti skríningu kardiálneho postihnutia, jeho klinické charakteristiky a identifikáciu rizikových skupín pacientov.

2.1. Aktuálnosť zvolenej úlohy

Téma habilitačnej práce je vysoko aktuálna. AAV predstavujú zriedkavé, potenciálne život ohrozujúce systémové ochorenia, pri ktorých sa klinická pozornosť sústreďuje predovšetkým na renálne a pľúcne postihnutie. Kardiovaskulárne manifestácie však môžu významne ovplyvňovať prognózu pacientov a často prebiehajú asymptomaticky. Napriek pokroku v diagnostike a liečbe AAV nie je skríning kardiálneho postihnutia jednoznačne štandardizovaný. Včasná identifikácia subklinického poškodenia myokardu a ďalších kardiálnych abnormalít môže prispieť k optimalizácii manažmentu pacientov. Vzhľadom na zriedkavý výskyt GPA a MPA majú klinické údaje získané z väčších súborov pacientov významnú hodnotu.

Prof. MUDr. Emőke Šteňová, PhD.
+421 2 57290673
emoke.stenova@fmed.uniba.sk

2.2. Metódy spracovania

Autor prezentuje výsledky retrospektívnej monocentrickej štúdie realizovanej na pracovisku Cambridge University Hospitals vo Veľkej Británii. Súbor tvorilo 274 pacientov s GPA alebo MPA s novou manifestáciou alebo relapsom ochorenia. Hodnotené boli klinické charakteristiky, aktivita základného ochorenia, laboratórne biomarkery kardiálneho poškodenia a výsledky zobrazovacích vyšetrení vrátane echokardiografie a MRI srdca. Vzhľadom na retrospektívny charakter štúdie neboli jednotlivé vyšetrenia realizované u všetkých pacientov. Autor túto skutočnosť správne uvádza medzi hlavnými limitáciami práce. Výsledky preto predstavujú predovšetkým zhodnotenie reálnej klinickej praxe a možností identifikácie kardiálneho postihnutia.

Za otázku hodnú diskusie považujem definíciu kardiálnej vaskulitídy. Autor do tejto kategórie zaraďuje myokarditídu, kardiomyopatiu a perikarditídu. Tieto nálezy môžu súvisieť s aktivitou AAV, nemusia však vo všetkých prípadoch predstavovať priamy dôkaz vaskulitického postihnutia ciev srdca. Pri interpretácii výsledkov je preto dôležité odlíšiť kardiálne postihnutie asociované s AAV od samotnej kardiálnej vaskulitídy.
Niektoré aspekty štatistického spracovania by si zaslúžili podrobnejšie vysvetlenie, predovšetkým použitie Coxovej regresnej analýzy pri hodnotení rizikových faktorov kardiálneho postihnutia a interpretácia výsledkov analýzy mortality vzhľadom na nízky počet úmrtí.

2.3. Dosiahnuté výsledky, ich originalita a prínos

Autor identifikoval kardiálne postihnutie u 35,8 % pacientov, pričom kardiálna vaskulitída podľa použitých diagnostických kritérií bola prítomná u 16,8 % pacientov. Významným zistením je podiel asymptomatických pacientov s kardiálnym postihnutím. Práca poukazuje na asociáciu kardiálneho postihnutia s aktivitou základného ochorenia a renálnymi manifestáciami. Autor identifikoval skupiny pacientov s vyšším rizikom kardiálneho postihnutia a navrhol skríningový algoritmus využívajúci kardiálne biomarkery a zobrazovacie vyšetrenia.

Výsledky podporujú význam cielenej diagnostiky kardiálneho postihnutia aj u pacientov bez klinickej symptomatológie. Pri interpretácii prevalencie jednotlivých kardiálnych abnormalít je potrebné zohľadniť aj tradičné kardiovaskulárne rizikové faktory a komorbidity.

2.4. Prínos pre ďalší rozvoj vedeckého poznania

Práca prináša klinicky relevantné poznatky o možnostiach skríningu kardiálneho postihnutia u pacientov s GPA a MPA a vytvára predpoklady na realizáciu prospektívnych multicentrických štúdií. Za významné považujem, že autor získané poznatky implementoval do klinickej praxe formou skríningového protokolu na pracovisku v Martine. Ďalší výskum by sa mal zamerať predovšetkým na validáciu diagnostického algoritmu, presnejšie odlíšenie

vaskulitického a nevaskulitického kardiálneho postihnutia a dlhodobé hodnotenie prognostického významu zistených abnormalít.

Otázky:

1. Vo Vašej práci uvádzate prevalenciu kardiálnej vaskulitídy 16,8 %. Na základe akých kritérií považujete myokarditídu, kardiomyopatiu a perikarditídu za prejavy kardiálnej vaskulitídy? Ako odlišujete kardiálne postihnutie asociované s AAV od samotnej vaskulitídy ciev srdca?
2. Aký význam prikladáte vyšetreniu hsTnI a NT-proBNP pri skríningu kardiálneho postihnutia u pacientov s AAV glomerulonefritídou a zníženou glomerulovou filtráciou? Ako v klinickej praxi odlišujete zvýšenie týchto biomarkerov pri renálnej dysfunkcii od primárneho kardiálneho poškodenia?
3. Na základe výsledkov Vašej štúdie, aký skríningový algoritmus by ste odporúčali u pacientov s novodiagnostikovanou GPA alebo MPA? Považujete za potrebné realizovať skríning u všetkých pacientov alebo iba vo vybraných rizikových skupinách?
4. V diagnostike vaskulitíd CNS a veľkých artérií sa v klinickej praxi využíva MRI cievnej steny vrátane black-blood sekvencií. Pri koronárnych artériách sa ponúka aj možnosť využitia intravaskulárnej optickej koherentnej tomografie (OCT). Aký potenciál vidíte vo využití týchto metód pri diagnostike koronárnej vaskulitídy u pacientov s GPA a MPA a aké sú ich súčasné limitácie?

Záver

Predložená habilitačná práca spĺňa požadované odborné kritériá pre tento typ práce:

- téma práce je aktuálna a klinicky významná;
- práca prináša nové poznatky využiteľné v diagnostike a manažmente pacientov s GPA a MPA;
- autor preukázal schopnosť samostatne realizovať vedecký výskum, kriticky interpretovať výsledky a formulovať podnety pre ďalší výskum.

Odporúčam predloženú habilitačnú prácu na obhajobu a po jej úspešnom absolvovaní udeliť MUDr. Karolovi Graňákovi, PhD., vedecko-pedagogický titul „docent“.

V Bratislave 20.10.26

Prof. MUDr. Emőke Šteňová, PhD.