

Białystok, 12.11.2019r.

**Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Agnieszki Mielczarek pt.**

**„Ocena odkształcenia mięśnia lewej komory za pomocą techniki śledzenia markerów akustycznych w echokardiografii dwu- i trójwymiarowej u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej - korelacje z tolerancją wysiłku i wartość prognostyczna”**

W ciągu ostatnich lat nowe techniki echokardiograficzne przeżywają rozkwit. Ich żywiołowy rozwój jest podyktowany chęcią sprecyzowania, zobiektywizowania i ubrania w liczby badania echokardiograficznego, które od chwili powstania uważane było za subiektywne. Technika 2D strain bywa krytykowana, ponieważ nie uwzględnia trójwymiarowości serca w badaniu przemieszczenia płamki. Najnowsze echokardiografy pozwalają na analizę ruchu płamki w trzech wymiarach dzięki tzw. *3D wall motion tracking*. Technika ta pozwala na prawdziwą analizę kurczliwości serca, ponieważ uwzględnia trójwymiarową anatomie. Technika 3D strain ma wiele ważnych zalet: łatwy i szybki dostęp do precyzyjnych pomiarów, krótki czas akwizycji danych, objęcie całego serca w piramidzie wolumicznej.

Stenoza aortalna badana w niniejszej pracy doktorskiej przy pomocy w/w metody echokardiograficznej jest obecnie najczęstszą wadą zastawkową serca w Europie i Ameryce Północnej. Stanowi wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne, ponieważ dotyczy zwykle ludzi starych z wieloma chorobami towarzyszącymi.

Tymczasem na przestrzeni ostatnich lat dokonuje się postęp w kardiochirurgicznych technikach operacyjnych. Na naszych oczach rozwijają się rozmaite zabiegi przezskórne, wprowadzane są nowe typy zastawek. Brakuje jednak wciąż nowoczesnych metod pozwalających na wczesne rozpoznanie i precyzyjną ocenę zaawansowania zastawki aortalnej.



Podjęta przez Doktorantkę nowatorska ocena echokardiograficzna 111 pacjentów ze stenozą aortalną w różnych jej stadiach, hospitalizowanych w Katedrze i Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2014-2017 oraz 31 pacjentów bez stenozы aortalnej dobranych pod względem wieku stanowi interesujące i oryginalne podejście do problemu diagnostyki takich chorych. Chcę podkreślić, że temat wybrano bardzo trafnie, pragnąc zapęlnić lukę w istniejącej wiedzy. Badanie dotyczy ważnego klinicznie zagadnienia, ponieważ wady zastawkowe są trzecią co do częstości występowania chorobą serca w krajach rozwiniętych.

We wstępie swojej rozprawy doktorskiej lek. med. Agnieszka Mielczarek przedstawia szeroko epidemiologię, etiologię oraz patogenezę stenozы aortalnej. Opisuje wyczerpująco proces kwalifikacji do zabiegów przy pomocy różnych metod diagnostycznych oraz bardzo szczegółowo sposoby leczenia tej wady zastawkowej.

Doktorantka wykazuje się szczególnie biegłą znajomością rozmaitych rodzajów echokardiografii. Podziw budzi nie tylko rzeczowe przedstawienie miejsca echokardiografii przezklatkowej, przezpręłykowej, obciążeniowej, ale także ilościowej oceny funkcji skurczowej lewej komory, a zwłaszcza techniki śledzenia markerów akustycznych w echokardiografii trójwymiarowej. Doktorantka bardzo sprawnie, z dużą swobodą porusza się wśród danych ze zgromadzonego piśmiennictwa. Z przyjemnością chcę zaznaczyć, że ośrodek, w którym powstawała praca, Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierowana przez Pana Profesora Jarosława Kasprzaka, w którym także pracuje Promotor niniejszej pracy Pani Docent Karina Wierzbowska-Drabik jest od dawna wiodącym ośrodkiem echokardiograficznym w naszym kraju.

Cele pracy sformułowane są jasno i klarownie. Doktorantka ambitnie wyznaczyła sobie pięć szczegółowych celów. Dużo miejsca poświęcono skrupulatnemu opisowi metodyki badań. Jeszcze raz podkreślę, że zawile techniki badawcze zostały przedstawione w sposób szczegółowy, ale jednocześnie przystępny i przejrzysty. Rzetelny protokół badania jest bezsporną zaletą omawianej pracy doktorskiej.

Wartość rozprawy podnoszą prawidłowo zastosowane metody statystyczne. Doktorantka wykazała się też ogromną wytrwałością i skrupulatnością w zbieraniu bardzo obszernego materiału badawczego.

Omawiana rozprawa przedstawia temat w sposób wyczerpujący. Chcę szczególnie podkreślić, że badanie wymagało ogromnego nakładu pracy. Uzyskane rezultaty badania są przystępnie przedstawione z pomocą 20 starannych, kolorowych rycin, ułatwiających interpretację wyników oraz aż 37 czytelnych tabel. W dyskusji Doktorantka umiejętnie

*ATowar*

konfrontuje uzyskane przez siebie rezultaty z danymi z literatury. Zestawia parametry demograficzne i kliniczne badanych grup. Szczegółowo porównuje parametry echokardiograficzne 2D i 3D, ocenia deformację lewej komory serca w echokardiografii - odkształcenie podłużne globalne, okrężne, radialne, odkształcenie pola powierzchni - *area strain*, rotację i skręt. Chociaż analiza uzyskanych wyników jest niezwykle szczegółowa, pozostaje logiczna. W bardzo obszernej dyskusji wykorzystano bogate, złożone z 133 pozycji, aktualne piśmiennictwo z ostatnich lat, co dowodzi, że Doktorantka na bieżąco śledzi fachową literaturę.

Lek. Agnieszka Mielczarek wykazała się wyjątkową starannością w analizie wyników i wyciąganiu wniosków. Szczególnie cenne wydają mi się dane kliniczne i echokardiograficzne uzyskane po okresie 12 miesięcznej obserwacji oraz skorelowanie ich z parametrami biochemicznymi jak NT-proBNP, do których przykładamy obecnie ogromną wagę. Wyjątkowo ciekawa jest także analiza zmian parametrów odkształcenia 2D i 3D w poszczególnych grupach w rocznej obserwacji w zależności od zaawansowania stenozы aortalnej i zastosowanego leczenia operacyjnego.

Najważniejszą kwestią doktoratu była identyfikacja niezależnych predyktorów zgonu oraz ocena przeżycia dla poszczególnych zdefiniowanych grup pacjentów ze stenozą aortalną. Doktorantka obserwowała spadek frakcji wyrzutowej LK ocenionej zarówno wizualnie jak i metodą 3D oraz progresję masy mięśnia LK w ocenie dwu- i trójwymiarowej wraz z zaawansowaniem stenozы aortalnej. Podobnie parametry odkształcenia 3D pogarszały się wraz z narastaniem stopnia zwężenia zastawki. Spośród parametrów odkształcenia 2D jedynie zmiana odkształcenia podłużnego osiągnęła istotność statystyczną. Zaawansowanie stenozы aortalnej korelowało istotnie z odkształceniem podłużnym w ocenie dwu- i trójwymiarowej. Globalna funkcja lewej komory oceniona za pomocą większości parametrów deformacji 3D korelowała istotnie z poziomem NT-proBNP oraz tolerancją wysiłku, podczas gdy w ocenie 2D dotyczyło to jedynie globalnego odkształcenia podłużnego i okrężnego. W analizie po 12 miesiącach stwierdzono poprawę globalnego odkształcenia podłużnego 2D oraz wszystkich parametrów deformacji 3D oraz wydłużenie dystansu testu 6-minutowego marszu w grupie pacjentów z ciężką stenozą aortalną leczonych zabiegowo, co istotnie różniło tę grupę od chorych z ciężką stenozą leczonych zachowawczo.

Najsilniejszymi predyktorami zgonu, jak również podwójnie i potrójnie złożonego punktu końcowego były: skrócony dystans 6-minutowego marszu, podwyższone stężenie NT-proBNP, obniżona wartość globalnego odkształcenia podłużnego (z przewagą 3D GLS) oraz zwiększony wskaźnik objętości lewego przedsionka. Co bardzo ciekawe proponowane wartości

*Agnieszka Mielczarek*

odcienia, których znaczenie potwierdzono w analizie Kaplana-Meiera to: dystans testu 6-minutowego marszu < 300 metrów, peptyd NT-proBNP > 1000 pg, wskaźnik objętości lewego przedsionka  $\geq 34$  ml/m<sup>2</sup>, wartość globalnego odkształcenia podłużnego 3D <10%. Są to niezwykle interesujące wyniki, z niektórych z nich nie zdawaliśmy sobie sprawy. Co najważniejsze mogą być zastosowane w praktyce.

Autorka wykazała także, że niewydolność nerek jest dodatkowym czynnikiem obciążającym rokowanie w grupie pacjentów z omawianą wadą serca. Analiza wieloczynnikowa pokazała wysoką znamienność statystyczną, jeśli idzie o korelację choroby nerek ze zgonem. Poza tym praca może być przyczółkiem do dalszych badań nad związkami rozmaitych parametrów laboratoryjnych lub pochodzących z badań obrazowych a rokowaniem chorych z wadami serca.

Niewątpliwą zaletą pracy jest to, że Doktorantka uwzględniła dużą liczbę zmiennych klinicznych. Jest to doskonale źródło wiedzy nie tylko na zasadniczy temat, ale również na wiele pobocznych tematów takich jak choroby towarzyszące.

Rozpatrując atuty rozprawy, pragnę podkreślić, że praca ma implikacje praktyczne. W świetle uzyskanych wyników obie metody oceny odkształcenia miokardium w echokardiografii 2D i 3D wykazały istotną wartość diagnostyczną i prognostyczną u pacjentów ze stenozą aortalną. Mogą więc stanowić cenne uzupełnienie klasycznego badania echokardiograficznego w praktyce klinicznej. Dostarczają bowiem czonego narzędzia do oceny funkcji lewej komory i jej reakcji na zwiększone obciążenie następcze.

Wyniki wskazują ponadto, że ocena 3D STE może przewyższać pod względem czułości dotychczas używaną metodę 2D STE w monitorowaniu zmian funkcji miokardium po leczeniu inwazyjnym stenozy aortalnej. Praca pozwala wytypować 2 parametry kliniczne: test 6-minutowego marszu i peptyd NT-proBNP oraz dwa parametry echokardiograficzne, indeks objętości lewego przedsionka i globalne odkształcenie podłużne 3D GLS, które wykazały istotną wartość prognostyczną u pacjentów ze stenozą aortalną. Co bardzo ważne, zaproponowane wartości graniczne mogą stanowić cenne źródło informacji, do którego można się odwołać w klinicznej ocenie chorych.

Przy okazji pragnę zadać Doktorantce następujące pytania:

1. W jakim stopniu omawiane nowoczesne metody echokardiograficzne oparte na *strain* można zastosować w diagnostyce i kwalifikacji do zabiegów innych nabytych wad zastawkowych ?
2. Na ile jest możliwe w naszym kraju, aby metody takie jak *strain* stały się używane w gabinetach lekarzy praktyków ?

ATowieszul

Uważam, że praca może być inspiracją do prowadzenia dalszych badań nad kwestią diagnostyki i leczenia wad zastawkowych serca. Całość rozprawy kończy 5 jasnych i zwięzłych, prawidłowo sformułowanych, wyważonych wniosków. Odpowiadają one celom pracy i znajdują odzwierciedlenie w uzyskanych wynikach.

Korzystne wrażenie na czytającym robi podrozdział pt. "Ograniczenia badania", gdzie Autorka uczciwie i krytycznie przedstawia ograniczenia badania jako jednośrodkowego o stosunkowo niewielkiej liczebności, co świadczy o naukowej dojrzałości. Poza tym doktorantka dołożyła starań, aby graficzna i edytorska strona pracy była doskonała.

To bardzo ciekawe studium nie jest wolne od drobnych potknięć, takich jak nieliczne błędy literowe oraz interpunkcyjne, jak np. brak przecinków na końcu wersów przy wymienianiu poszczególnych parametrów lub cech. Te niewielkie niedoskonałości mogą być łatwo skorygowane i w żadnym wypadku nie umniejszają wartości ocenianej pracy.

Podsumowując, praca lek. Agnieszki Mielczarek stanowi bardzo wartościową rozprawę doktorską, którą charakteryzują: znacząca wartość kliniczna oraz doskonały warsztat naukowy. Badanie zostało bardzo starannie zaprojektowane i przeprowadzone. Lekarka dowiodła umiejętności prowadzenia prac badawczych oraz rozwiązywania problemów naukowych. Pozostaje mieć nadzieję, że Doktorantka będzie nadal prowadziła obserwację badanej populacji i za pewien czas będzie mogła analizować kolejne interesujące dane. Biorąc pod uwagę niezaprzeczalne walory naukowe rozprawy doktorskiej lek. med. Agnieszki Mielczarek, mam nadzieję, że Autorka opublikuje uzyskane wyniki w postaci prac w odpowiedniej rangi czasopismach fachowych z impact factor.

Kończąc moją ocenę pracy, stwierdzam, że temat rozprawy doktorskiej jest interesujący oraz ważny, szczególnie w aspekcie planowania działań mających na celu zwiększenie skuteczności diagnozowania i leczenia pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej. Oceniana praca spełnia ustawowe kryteria rozprawy doktorskiej.

Wnoszę więc do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. med. Agnieszki Mielczarek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Proszę również o nagrodzenie tak wartościowej pracy.

Anna Tomaszuk-Kasbernik  
Gr. III, R. med.  
lekarz specjalista chorób wewnętrznych  
KARDIOLOG  
7472400

