

prof. dr hab. n. med. Marek Koziński, FESC  
Kierownik Kliniki Kardiologii i Chorób Wewnętrznych  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
Uniwersyteckie Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. 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”  
napisanej pod kierunkiem dr hab. n. med. Kariny Wierzbowskiej-Drabik**

Zwężenie zastawki aortalnej stanowi trzecią najczęstszą, po nadciśnieniu tętniczym i chorobie niedokrwiennej serca, chorobę układu krążenia. W związku ze wzrostem średniej długości życia w krajach rozwiniętych liczba pacjentów z stenozą aortalną rośnie. Rokowanie u chorych z ciężką, objawową stenozą aortalną jest złe i pacjenci ci wymagają wymiany zastawki aortalnej, chirurgicznej bądź przezcewnikowej. Pacjenci z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej to zazwyczaj chorzy w podeszłym wieku i z licznymi chorobami współistniejącymi (przykładowo w recenzowanej rozprawie doktorskiej mediana wieku wynosiła 74 lata, cukrzycę stwierdzono u 26% chorych, a niewydolność nerek u 24% pacjentów). Aktualnie mamy do czynienia z przełomem w postępowaniu z pacjentami z ciężką, objawową stenozą aortalną. Dostępna w Polsce metodą leczenia stała się przezcewnikowana implantacja zastawki aortalnej i dlatego coraz rzadziej spotykamy się z sytuacją, w której chorzy są dyskwalifikowani z wymiany zastawki z uwagi na bardzo wysokie ryzyko zabiegu lub sami z niej rezygnują po przedstawieniu ryzyka zabiegu chirurgicznego. Dodatkowo ostatnie randomizowane próby kliniczne wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo przezcewnikowanej implantacji zastawki aortalnej u chorych z ciężką stenozą aortalną i niskim bądź pośrednim ryzykiem operacyjnym. Dlatego należy się spodziewać w kolejnych wytycznych międzynarodowych towarzystw kardiologicznych rozszerzenia wskazań do przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej. Z drugiej strony w ostatnich latach wprowadzono w echokardiografii nową, obiecującą metodę - technikę śledzenia markerów

Mu

akustycznych. Analiza odkształcenia i jego tempa umożliwia obiektywizację oceny regionalnej funkcji skurczowej mięśnia sercowego, a także pozwala na stwierdzenie obecności dyskretnych zaburzeń czy różnic w funkcji, których wykrycie nie jest możliwe podczas standardowego badania echokardiograficznego.

W tym kontekście temat przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej jest interesujący, aktualny i ważny z klinicznego punktu widzenia. Należy także podkreślić, że praca pochodzi z wiodącego polskiego ośrodka kardiologicznego, a promotor rozprawy, dr hab. n. med. Karina Wierzbowska-Drabik, jest znakomitym kardiologiem-klinicystą i wybitną ekspertką z zakresu echokardiografii.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Agnieszki Mielczarek ma klasyczny układ 162-stronnicowej pracy badawczej i składa się z typowych rozdziałów (Wstęp, Cele pracy, Metodyka, Wyniki, Dyskusja, Wnioski oraz Piśmiennictwo). Zawiera także Spis treści, Streszczenia w języku polskim i angielskim oraz Zgodę Komisji Bioetycznej. Niestandardowymi rozwiązaniami są: umieszczenie Wniosków przed Dyskusją, Streszczeń i Zgody Komisji Bioetycznej między Dyskusją i Piśmiennictwem, a także brak spisów tabel i rycin. Niewielkie mankamenty dotyczą także Wykazu stosowanych skrótów (skrót AUC i TAVI nie zostały umieszczone w porządku alfabetycznym, w angielskim rozwinięciu skrótu CABG graft należy zastąpić grafting, w rozwinięciu skrótu CMR brakuje cardiac, angielskim rozwinięciem skrótu CI jest confidence interval, a nie coefficient interclass).

W 23-stronnicowym Wstępie rozprawy Doktorantka omawia: epidemiologię zwężenia zastawki aortalnej, historię naturalną i klasyfikację stenozы aortalnej, rolę echokardiografii przezklatkowej, przezprzelykowej, obciążeniowej i trójwymiarowej oraz tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego w diagnostyce pacjentów ze stenozą aortalną, a także wartość testu 6-minutowego marszu, próby wysiłkowej, ergospirometrii, oznaczeń peptydów natriuretycznych w stratyfikacji ryzyka chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej. Aż 7 stron Autorka poświęca podstawom teoretycznym i zastosowaniu techniki śledzenia markerów akustycznych, co jest w pełni uzasadnione. Szczegółowo przedstawione zostały zarówno z kontekście echokardiografii dwuwymiarowej, jak i trójwymiarowej: odkształcenie podłużne, radialne i okrężne lewej komory serca, a także jej rotacja i skręcenie. Ostatnia część Wstępu dotyczy wskazań do zabiegu wymiany zastawki aortalnej oraz wyboru między jej chirurgiczną a przezcewnikową implantacją. Treść tego rozdziału jest głęboko przemyślana, a jego starannie napisany tekst stanowi wartościowe źródło wiedzy dla czytelnika.

MK

Po doskonałym wprowadzeniu Doktorantka prawidłowo sformułowała ambitne i jednocześnie pracochłonne cele pracy, które obejmowały:

1. Ilościową charakterystykę funkcji lewej komory serca u pacjentów w różnych stadiach zaawansowania stenozы aortalnej i w grupie kontrolnej za pomocą parametrów odkształcenia mięśnia lewej komory w echokardiografii 2D i 3D.
2. Ocenę korelacji zaawansowania stenozы aortalnej (prędkość przepływu, gradient, pole zastawki, przerost mięśnia lewej komory) i parametrów deformacji miokardium 2D i 3D (odkształcenie podłużne, okrężne, radialne, odkształcenie pola, rotacja, skręcenie).
3. Ocenę korelacji zaawansowania stenozы aortalnej i funkcji lewej komory serca (funkcja skurczowa i deformacja 2D i 3D) z tolerancją wysiłku (test sześciominutowego marszu) oraz z steżeniem NT-proBNP.
4. Ocenę progresji stenozы aortalnej oraz funkcji lewej komory po 12 miesiącach w zależności od zastosowania leczenia operacyjnego
5. Ocenę wartości prognostycznej parametrów echokardiograficznych i klinicznych w 12-miesięcznym okresie obserwacji.

W rozdziale Metodyka Doktorantka opisała przebieg badania wraz z jego protokołem, kryteria włączenia i wyłączenia z próby, analizowane parametry echokardiograficzne wraz ze szczegółową metodyką ich oceny, a także przebieg koronarografii, której poddawano chorych z ciężką stenozą aortalną. Badanie miało charakter prospektywnej, jednoosrodkowej próby kohortowej obejmującej 142 pacjentów ze stenozą aortalną hospitalizowanych w Katedrze i Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2014-2017. W obrębie grupy badanej Doktorantka wyróżniła podgrupy z ciężką (n=74) i postępującą (n=37) stenozą aortalną. Druga z podgrup obejmowała chorych z łagodnym bądź umiarkowanym zwężeniem zastawki aortalnej. Należy zaznaczyć, że 18 chorych wykluczono z badania z uwagi na suboptymalne obrazy echokardiograficzne uniemożliwiające wiarygodną analizę odkształcenia. Wskazuje to na fakt, że metody tej nie można zastosować u nieco ponad 10% (18/160) chorych ze stenozą aortalną. Uprzejmie proszę Doktorantkę, aby podczas publicznej obrony rozprawy doktorskiej dokładnie sprecyzowała jak rekrutowała osoby do grupy kontrolnej (w tekście rozprawy pada tylko stwierdzenie, że byli to „pacjenci bez stenozы aortalnej dobrani pod względem wieku do osób ze stenozą”). Z Tabeli 1A wynika, że nie były to osoby zupełnie zdrowe. Charakterystyka grupy kontrolnej ma kluczowe znaczenie dla uzyskanych wyników i sformułowanych na ich podstawie wniosków. Rozdział Metodyka uzupełnia szczegółowy opis przeprowadzonej analizy statystycznej oraz informacja o uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

na przeprowadzenie badania. Brakuje opisu metodyki oznaczeń NT-proBNP, informacji wg jakiego wzoru obliczano filtrację kłębuszkową oraz jak definiowano niewydolność nerek, zwłaszcza że jej obecność w analizowanym materiale okazała się niezależnym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Dodatkowo bardziej adekwatnym określeniem jest stężenie NT-proBNP zamiast występującego w tekście rozprawy „poziomu NT-proBNP”. W rozdziale Metodyka na stronie 36 pada niefortunne określenie „zgon z przyczyn ogólnych”. Podejrzewam, że chodzi o zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Rozdział Wyniki stanowi najbardziej obszerną częścią rozprawy i liczy 80 stron, co wynika z dużej liczby analizowanych danych oraz aż 5 celów rozprawy. Niemniej, uzyskane wyniki Doktorantka przedstawiła w sposób usystematyzowany i przejrzysty. Lekturę tekstu ułatwiają liczne, przejrzyste i starannie wykonane ryciny (n=20) i tabele (n=35). Część wyników została przedstawiona zarówno na rycinach, jak i w tabelach, czego można było uniknąć. Wartość tego rozdziału dodatkowo podnoszą ryciny przedstawiające analizę odkształceń u wybranych pacjentów. Zastanawiający jest fakt, że aż 44 pacjentów spośród 74 chorych z ciężką stenozą aortalną nie zostało poddanych zabiegowi wymiany zastawki aortalnej. Tylko 13 z 44 chorych z ciężką stenozą aortalną leczonych zachowawczo było bezobjawowych. Ponownie proszę doktorantkę o komentarz na ten temat podczas publicznej obrony rozprawy doktorskiej. Czy wynikało to z małego dostępu do zabiegów przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej, a może pacjenci byli dyskwalifikowani przez kardiogrupę z jakiegokolwiek leczenia zabiegowego? W kontekście powyższych spostrzeżeń nie zaskakuje fakt, że wszystkie zgony w analizowanym materiale odnotowano u pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej, którzy nie zostali poddani zabiegowi jej wymiany.

Bez wątplenia zgromadzone przez Doktorantkę dane zostały poddane logicznej, dogłębnej i wielopłaszczyznowej analizie, czego efektem są cenne spostrzeżenia. Rozdział Wyniki zawiera: i) porównanie wyjściowo i po 12 miesiącach analizowanych grup pod względem ich charakterystyki demograficznej, klinicznej, angiograficznej i echokardiograficznej, a także wyniku testu 6-minutowego marszu; ii) szczegółową oceną i porównanie wyjściowo i po 12 miesiącach między grupami parametrów deformacji lewej komory serca w echokardiografii dwu- i trójwymiarowej; iii) analizę korelacji parametrów zaawansowania stenozы aortalnej i przerostu mięśnia lewej komory z parametrami deformacji lewej komory serca w echokardiografii dwu- i trójwymiarowej; iv) analizę korelacji parametrów zaawansowania stenozы aortalnej i funkcji lewej komory w echokardiografii dwu- i trójwymiarowej z wynikiem testu 6-minutowego marszu oraz stężeniem NT-proBNP; v) ocenę korelacji parametrów deformacji lewej komory wyznaczonych z pomocą

MK

echokardiografii dwu- i trójwymiarowej; vi) analizę zmian parametrów echokardiograficznych po 12 miesiącach w zależności od zastosowanego leczenia operacyjnego (w tym świetna, podsumowująca Tabela 23 !); vii) ocenę zmian dystansu 6-minutowego marszu i stężenia NT-proBNP w analizowanych grupach w 12-miesięcznym okresie obserwacji; viii) ocenę wartości prognostycznej wybranych parametrów echokardiograficznych, w tym parametrów deformacji lewej komory serca w echokardiografii dwu- i trójwymiarowej, oraz testu 6-minutowego marszu i stężenia NT-proBNP (analizy jedno- i wielowymiarowe z wykorzystaniem metody ROC, krzywych Kaplana-Meiera oraz regresji logistycznej). Doktorantka stworzyła unikalny, wieloczynnikowy model ryzyka zgonu w obserwacji 12-miesięcznej u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej. Niezależnymi czynnikami ryzyka śmiertelności okazały się: mały dystans pokonany przez pacjenta w teście 6-minutowego marszu, duża indeksowana objętość lewego przedsionka, niska wartość podłużnego odkształcenia lewej komory serca w echokardiografii trójwymiarowej i rozpoznana niewydolność nerek.

Wartość pracy dodatkowo podnosi wszechstronna analiza statystyczna. Doktorantka oprócz podstawowych testów statystycznych wykorzystwała bardziej zaawansowane metody, w tym analizę ROC, regresję logistyczną i analizę przeżycia (elementy analizy przeżycia zastosowane w rozprawie obejmują: graficzną prezentację wyników z użyciem krzywych Kaplana-Meiera i użycie testu log-rank). Mam pewną uwagę odnośnie analizy statystycznej: zastosowanie modelu Coxa zamiast regresji logistycznej do analizy niezależnych predyktorów zgonu pozwoliły na uwzględnienie czasu zgonu, a nie jedynie faktu, czy wystąpił.

W Dyskusji lek. Agnieszka Mielczarek trafnie interpretuje uzyskane przez siebie wyniki oraz konfrontuje je z danymi z literatury. Dyskusja została przeprowadzona rzeczowo, w sposób ze wszech miar profesjonalny. Dyskusja posiada przejrzysty układ i jest podzielona na podrozdziały. Doktorantka jest świadoma wartości swojej pracy (*vide* podrozdział Implikacje praktyczne), a jednocześnie cechuje ją krytyczne podejście do przeprowadzonego badania (*vide* podrozdział Ograniczenia pracy). Powyższe fakty świadczą o dojrzałości naukowej Autorki rozprawy.

Rozprawę kończy pięć prawidłowo sformułowanych wniosków, które wynikają z celów pracy i uzyskanych wyników.

Przedstawiona mi do recenzji praca pod względem redakcyjnym jest wykonana bardzo starannie. Praca jest napisana poprawnym i komunikatywnym językiem. Jej tekst nie zawiera istotnych błędów stylistycznych i ortograficznych, a niedociągnięcia interpunkcyjne są nieliczne. Jedynym błędem, który znalazłem jest użycie kropki w skrócie słowa według („wg.”)

MU



Chciałbym podkreślić bardzo skrupulatny dobór piśmiennictwa w liczbie 133 pozycji, które jest w pełni aktualne i adekwatne. Cytowania są umieszczone we właściwych miejscach w tekście, a format piśmiennictwa jest jednolity.

Podsumowując, rozprawę doktorską lek. Agnieszki Mielczarek uważam za bardzo wartościową, starannie zaprojektowaną, zrealizowaną i napisaną pracę doktorską. Wielkim atutem rozprawy jest zastosowanie oceny odkształceń zarówno z wykorzystaniem echokardiografii dwuwymiarowej, jak i trójwymiarowej. Kolejne niezaprzeczalne zalety pracy to odniesienie wartości zmierzonych parametrów echokardiograficznych do wyników testu 6-minutowego marszu oraz stężenia NT-proBNP. Autorka rozprawy bezspornie dowiodła umiejętności prowadzenia badań naukowych oraz rozwiązywania problemów naukowych.

Z uwagi na powyższe uważam, że oceniana rozprawa lek. Agnieszki Mielczarek spełnia ustawowe kryteria pracy doktorskiej. Dlatego z pełnym przekonaniem wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Agnieszki Mielczarek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy z uwagi na jej innowacyjny charakter, niezaprzeczalną wartość praktyczną oraz bardzo duży nakład pracy Doktorantki.

prof. dr hab. n. med.  
**Marek Kaziński, FESC**  
specjalista chorób wewnętrznych  
specjalista kardiolog  
1743042