

Białystok, 5.08.2021

Dr hab. n. med. Małgorzata Knapp

[malgo33@interia.pl](mailto:malgo33@interia.pl)

Recenzja rozprawy na stopie doktora nauk medycznych lekarz Karoliny Kupczyńskiej pt.:  
*Znaczenie rokownicze oceny funkcji lewego przedsionka przy zastosowaniu zaawansowanych technik echokardiograficznych u pacjentów z migotaniem przedsionków poddawanych kardiowersji elektrycznej.*

Migotanie przedsionków należy do najczęstszych arytmii. Częstość jego występowania rośnie na skutek wydłużania długości życia i rosnącego obciążenia chorobami współistniejącymi. Związane jest z nim zarówno pogorszenie jakości życia pacjentów, jak i zwiększona częstość korzystania z pomocy lekarskiej, w tym hospitalizacji. Występowanie migotania przedsionków związane jest z ryzykiem innych poważnych chorób, jak udar mózgu, czy niewydolność serca. Dotychczasowe badania naukowe wykazały, iż w pierwszej fazie choroby w przeważającej części przypadków źródłem arytmii są pasma mięśniowe w żyłach uchodzących do przedsionków serca, a w szczególności żyły płucne. Wraz z trwaniem choroby dochodzi do stopniowego uszkodzenia tkanki mięśniowej przedsionków i w efekcie jej włóknienia.

W ostatnich latach rozwinęły się metody diagnostyczne pozwalające na ocenę funkcji skurczowej i rozkurczowej serca w sposób znacznie bardziej precyzyjny. Należy tu, obok uznanego rezonansu magnetycznego, echokardiograficzna ocena odkształceń ścian serca, tzw. strain. Dotychczas większość badań nakierowana była na ocenę komór serca. W ostatnich latach zaczęto zwracać uwagę również na funkcję lewego przedsionka. Okazuje się, że migotanie przedsionków powoduje nieprawidłową mechanikę ścian lewego przedsionka, nawet w okresie prawidłowego rytmu zatokowego, zaś leczenie zabiegowe arytmii poprawia uzyskiwane wyniki echokardiograficzne. Nieprawidłowe wyniki strain mogą być markerem prognostycznym możliwości utrzymania rytmu zatokowego. Niestety nie opracowano jeszcze wystandaryzowanej metody oceny odkształcenia. Poszczególni autorzy różnią się pod

względem metodyki, przez co często trudno jest odnieść poszczególne wyniki do siebie. Dlatego też temat podjęty przez Doktorantkę jest bardzo aktualny i ważny w kontekście bardziej precyzyjnej kwalifikacji pacjentów i doboru najwłaściwszej metody leczenia.

Chciałabym podkreślić, że macierzysty ośrodek Doktorantki, kierowany przez Pana Profesora Jarosława D. Kasprzaka, posiada ugruntowane, wieloletnie doświadczenie naukowe i kliniczne, udokumentowane licznymi publikacjami w obszarze badań z zakresu echokardiografii.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska liczy 131 stron i zawiera typowy dla tego rodzaju opracowań układ rozdziałów: wstęp, cel pracy, materiał i metodykę, wyniki wraz z ich omówieniem w formie dyskusji oraz wnioski. Rozprawa zawiera również 43 dobrze wykonanych kolorowych rycin, 40 wykresów i tabel, a także liczący 133 pozycje wykaz dobrze dobranego, aktualnego piśmiennictwa z ostatnich lat. Całość przygotowana jest starannie i bardzo klarowne.

W obszernie napisanym wstępie Doktorantka przedstawia aktualne dane dotyczące epidemiologii i etiopatogenezy migotania przedsionków, omawia rzeczowo obraz kliniczny oraz czynniki ryzyka tej arytmii. Osobny rozdział został poświęcony skalom ryzyka w migotaniu przedsionków. Następnie, Doktorantka omówiła strategie i metody leczenia migotania przedsionków, zgodnie z aktualnymi standardami, ze szczególnym uwzględnieniem kardiowersji elektrycznej. W dalszej części wstępu przejrzyście została opisana anatomia oraz czynność lewego przedsionka. Oddzielny rozdział poświęcony został echokardiografii w migotaniu przedsionków, z uwzględnieniem tradycyjnych i nowoczesnych parametrów. Wstęp napisany jest ciekawie i przejrzyście, a sposób przedstawienia problemu wskazuje na właściwą wiedzę i wyraźnie sygnalizuje zainteresowania badawcze Doktorantki. Autorka potrafi stosownie selekcjonować informacje o istotnym znaczeniu dla analizowanego problemu i odpowiednio dobiera pozycje piśmiennictwa.

Skonstruowany w logiczny sposób wstęp doprowadza do wysunięcia szczegółowego celu podjętych przez Doktorantkę badań, czyli:

- porównania wymiarów jam serca oraz parametrów czynnościowych lewej komory i lewego przedsionka pomiędzy pacjentami z migotaniem przedsionków i grupą kontrolną;
- oceny znaczenia rokowniczego danych klinicznych i echokardiograficznych dla skuteczności kardiowersji elektrycznej;



- oceny wczesnych zmian funkcji lewego przedsionka w odpowiedzi na powrót rytmu zatokowego w pierwszej dobie po skutecznej kardiowersji elektrycznej;
- porównania danych klinicznych i echokardiograficznych pomiędzy pacjentami z nawrotem i bez nawrotu migotania przedsionków w okresie 24-miesięcznej obserwacji;
- identyfikacji klinicznych i echokardiograficznych parametrów rokowniczych w grupie badanej wpływających na punkty końcowe ( nawrót migotania przedsionków, konieczność hospitalizacji z powodów kardiologicznych i złożony punkt końcowy, czyli zgon, udar mózgu i poważne krwawienie).

Następnie lek. Karolina Kupczyńska przedstawia założenia metodyczne pracy wraz z charakterystyką kliniczną grupy badanej. Do badania zostało włączonych 86 pacjentów z napadowym lub przetrwałym migotaniem przedsionków hospitalizowanych w I Klinice i Katedrze Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, u których planowano wykonanie kardiowersji elektrycznej. Grupę kontrolną stanowiło 48 pacjentów dobranych pod względem płci i wieku, z porównywalną charakterystyką kliniczną, u których nigdy nie postawiono rozpoznania migotania przedsionków. Doktorantka dużo miejsca poświęciła skrupulatnemu opisowi badań. Zrobiła to w sposób przystępny i przejrzysty. Dobór grup badanych, metodykę oraz zastosowane w pracy metody statystyczne należy uznać za poprawne.

Doktorantka dokonała analizy szeregu parametrów klinicznych oraz echokardiograficznych – zarówno standardowych, jaki i z wykorzystaniem nowoczesnych technik obrazowania – strain lewej komory, lewego przedsionka, wskaźnik sztywności lewego przedsionka, dyspersję segmentalnego odkształcenia lewego przedsionka. W oparciu o przeprowadzone analizy uzyskano szereg interesujących wyników. Stwierdzono między innymi, że czas trwania epizodu migotania przedsionków krótszy niż 2,5 miesiąca, mniejsza prędkość przepływu przez zastawkę aortalną, mniejsza prędkość fali E napływu oraz większa bezwzględna wartość <sup>AF</sup>LV-GLS (całkowitego strain lewej komory w trakcie rytmu zatokowego) miały wysoką dodatnią wartość predykcyjną w przewidywaniu skuteczności kardiowersji elektrycznej. Zaobserwowano również istotną wczesną poprawę po kardiowersji elektrycznej w zakresie parametrów tkankowej echokardiografii doplerowskiej. Najistotniejszymi cechami charakteryzującymi pacjentów z nawrotem arytmii były: dłuższy czas od postawienia diagnozy migotania przedsionków, istotnie wyższe stężenie NT-proBNP, bardziej zaawansowana przebudowa jam serca oraz większa niedomykalność mitralna.

Niezależnymi czynnikami predykcyjnymi zmniejszającymi ryzyko nawrotu migotania przedsionków spośród zaawansowanych parametrów echokardiograficznych były: parametry strain lewego przedsionka w trakcie rytmu zatokowego ( $^{SR}LA-S^{ct}$ ,  $^{SR}LA-S^r$ ) oraz  $^{SR}TS$  (strain całkowity) i zmiana ( $\Delta$ ) w zakresie  $LA-S^r$  oraz  $TS$  (strain całkowity) po skutecznej kardiowersji elektrycznej. Natomiast wskaźnik sztywności lewego przedsionka oceniany w trakcie rytmu zatokowego był niezależnym predyktorem większego ryzyka nawrotu arytmii. Natomiast najistotniejszymi czynnikami prognozowania poważnych zdarzeń niepożądanych były zmienne kliniczne, w szczególności punktacja w skali HAS-BLED. Lek. Karolina Kupczyńska przedstawiła temat w sposób wyczerpujący.

W dyskusji Doktorantka wnikliwie omawia analizowane parametry kliniczne i echokardiograficzne. Analiza wyników własnych w odniesieniu do tych uzyskanych przez innych badaczy świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym w zakresie prezentowanego tematu rozprawy doktorskiej. Sposób, w jaki przedstawia i interpretuje zagadnienie dotyczące podobieństw i różnic w uzyskanych wynikach jest logiczny i przejrzysty, oparty o właściwie dobraną literaturę, co jest dodatkowym atutem pracy.

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka sformułowała 9 wniosków, które odpowiadają na postawione w pracy cele i znajdują odzwierciedlenie w uzyskanych wynikach. Najważniejsze z wniosków to:

1. Migotanie przedsionków istotnie pogarsza zarówno strukturalne jak i czynnościowe parametry lewej komory i lewego przedsionka.
2. Ocena odkształcenia lewego przedsionka wykonana w ciągu 24 godzin od skutecznej kardiowersji elektrycznej ma znaczenie dla prognozowaniu długoterminowego rokowania.
3. Najsilniejszym predyktorem utrzymania rytmu zatokowego jest odkształcenie lewego przedsionka w fazie aktywnego skurczu.

Na koniec Doktorantka uczciwie i krytycznie przedstawia ograniczenia badania jednośrodkowego o stosunkowo niewielkiej liczebności. Píše o kwestiach technicznych uzyskiwania zaawansowanych pomiarów echokardiograficznych oraz wysokiej skuteczności kardiowersji elektrycznej w grupie badanej, co miało wpływ na moc statystyczną uzyskiwanych wyników.

Praca nie ma istotnych ograniczeń. Uwagi mają charakter czysto marginalny:



1. Wyniki w tabeli 4-5 oraz 4-13 zostały przedstawione w sposób niespójny Zgodnie z opisem w rozdziale „Metody” Δ ocenianych parametrów echokardiograficznych została zdefiniowana jako różnica z poszczególnych pomiarów u każdego z pacjentów. Dane zawarte w tabelach 4-5 oraz 4-13 opisujące deltę nie są różnicą pomiędzy średnimi lub medianami dla całej grupy, a podsumowaniem wyników indywidualnych w całej grupie. Jednakże sposób ich zaprezentowania w tabelach może budzić pewne wątpliwości. Niewątpliwie dla pełniejszego wyjaśnienia warto byłoby nadmienienie, że różnica została indywidualnie oceniona u każdego z pacjentów, natomiast tabela ujmuje wynik zbiorczo.
2. Jedynie część pacjentów (70% grupy badanej) miała przed kardiowersją wykonane badanie przezprzełykowe – brakuje informacji, jakie były wskazania do tej procedury.
3. Proszę o informacje, dlaczego antykoagulację otrzymywało 75% grupy badanej (jedynie 15% chorych miało napadowe migotanie przedsionków)?
4. Doktoranta ocenia dużą ilość parametrów, często wynikających z zaawansowanych technik echokardiograficznych. Formułuje na podstawie wyników aż 9 rozbudowanych wniosków. Jako lekarza praktyka z wieloletnim doświadczeniem w echokardiografii interesuje mnie, które z tych licznych parametrów mogą być przydatne w codziennej pracy i ocenie pacjenta.
5. Doktorantka nie ustrzegła się przed pewnymi błędami językowymi i gramatycznymi.

Przedstawione uwagi są jedynie sugestiami do rozważenia przy dalszym opracowywaniu wyników i ewentualnych publikacjach, w niczym nie umniejszając w mojej ocenie wysokiej wartości pracy.

Podsumowując, praca lekarz Karoliny Kupczyńskiej stanowi bardzo wartościową rozprawę doktorską, którą charakteryzują: nowatorski charakter, doskonały warsztat naukowy oraz istotne znaczenie kliniczne. Badanie zostało starannie zaprojektowane i przeprowadzone. Rozprawa dowodzi umiejętności prowadzenia prac badawczych oraz rozwiązywania problemów naukowych. Biorąc pod uwagę niezaprzeczalne walory naukowe rozprawy



doktorskiej, mam nadzieję, że autorka opublikuje uzyskane wyniki w odpowiedniej rangi czasopiśmie fachowym z wysoką punktacją.

Niniejsza praca spełnia ustawowe wymogi stawiane przed dysertacjami na stopień doktora nauk medycznych określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) oraz art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.).

Dlatego zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarz Karoliny Kupczyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Małgorzata Kujawa  
specjalista chorób wewnętrznych  
Kardynal  
240534