

Prof. dr hab. med. Romuald Ochotny  
I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii  
Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego, filia Długa w Poznaniu  
61-848 Poznań, ul. Długa 1/2, tel. (61) 8549146, faks. (61) 8549094

### **Recenzja rozprawy doktorskiej**

pt.: „Pogłębiona analiza testu pochyleniowego u pacjentów z przerostem mięśnia lewej komory”,  
której autorką jest Pani lek. Magdalena Pawlak.

Pacjenci z przerostem mięśnia serca to codzienna praktyka kliniczna, żeby wspomnieć choćby tylko o populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Ale przerost to też kardiomiopatia przerostowa – zupełnie inna choroba, choć i tu na pierwszy plan wysuwa się przerost mięśnia. Ocena zmian klinicznych i patofizjologicznych w przerostcie, już choćby z powodu liczebności populacji pacjentów i potencjalne zagrożenie następstwami, z groźnymi arytmiami włącznie, to nadal bardzo interesujące pole badań i dociekań.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska już z tytułu zapowiada ciekawe opracowanie. Przerost lewej komory i test pochyleniowy, który to wydaje się być zarezerwowany do diagnostyki omdleń.

Pracę otwiera wprowadzenie z opisem epidemiologii, patomorfologii, cech morfometrycznych, wreszcie klinicznych przerostu lewej komory. Następnie Autorka szczegółowo przedstawia wykorzystywane metody diagnostyczne. Wreszcie, następstwa i przebieg odległy, w tym powikłania arytmiczne, obu postaci. Wywód zawarty we wprowadzeniu jest logiczny i dobrze uzasadnia sens przeprowadzenia badania.

Doktorantka założyła:

1. Ocenę przebiegu klinicznego pacjentów z przerostem lewej komory serca w kardiomiopatii przerostowej oraz nadciśnieniu tętniczym w obserwacji 8 letniej
2. Ocenę funkcji autonomicznego układu nerwowego w grupach pacjentów (z kardiomiopatią przerostową, przerostem nadciśnieniowym) oraz grupie kontrolnej podczas testu pochyleniowego
3. Wyznaczenie czynników rokowniczych pozwalających zidentyfikować pacjentów podwyższonego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w badanych podgrupach

Cele pracy są interesujące i ważne. Szczególnie istotne wydaje się założenie długookresowej obserwacji losów pacjentów i to w kontekście oceny układu autonomicznego. Uwzględnienie wielu metod i analiz układu autonomicznego i zmian wywołanych pionizacją podnosi walory opracowania.

Do badania włączyła 91 osób: 50 pacjentów z kardiomiopatią przerostową (HCM, grupa 1.) oraz 20 z przerostem lewej komory w przebiegu nadciśnienia tętniczego (grupa 2.) i 21 osób uznanych za zdrowe (grupa kontrolna). Średnia wieku analizowanej populacji w chwili włączenia do obserwacji wynosiła 60 lat (zakres: 19-94 lat). Osoby z grupy kontrolnej były oczywiście młodsze, ponad połowa probantów miała też choroby współistniejące, warto mieć to na uwadze przy analizie i wnioskowaniu, z uwagi na możliwy wpływ na parametry modulacji układu autonomicznego. Za to zbliżona w badaniu była liczba kobiet i mężczyzn. Większość pacjentów znajdowała się w I klasie czynnościowej według NYHA, a tendencja zwiększania się liczby przypadków z zaawansowaną niewydolnością serca w grupie 1 (w stosunku do grupy 2.) nie miała znaczenia dla analizy statystycznej.

Dobór grup poprawny, z uwzględnieniem w.w. uwag, niestety nie najbardziej liczne podgrupy (szczególnie w grupie z nadciśnieniem tętniczym), ale za to bardzo długi okres obserwacji odległej (nieczęsty w pracach doktorskich). Badanie rozpoczęto 01.2013 r. a koniec obserwacji nastąpił 31.03.2020 r. (ale można się o tym dowiedzieć dopiero w dalszej części pracy w podrozdziale 7.5).

Nie znalazłem w opisie grupy i w wynikach - wspomnianego w metodyce (5.7.) - wskaźnika HCM Risk-SCD. Rozumiem, że w tabeli 6. wartość  $p$  dotyczy różnicy pomiędzy grupami: pierwszą i drugą?

Zastosowane metody diagnostyczne są bardzo poprawnie dobrane i wykorzystane. Użycie zintegrowanego systemu monitorowania częstotliwości rytmu i ciśnienia pozwalała na ocenę m.in. zmienności rytmu i odruchu baroreceptorów bez obawy o wpływ metodyki na rezultaty zmienności rytmu serca (rejestracja krótko, długookresowa, autoregresja, itd.).

Wobec tego, że omdlenie w wywiadzie występowało tylko 16,5% badanych, pionizacja była w założeniu próbą stymulacji układu autonomicznego (AUN).

Metody statystyczne zastosowane w ocenie wartości i relacji wyników są wystarczające i stosownie dobrane.

Które z licznie zaprezentowanych wyników i zależności zwracają uwagę czytelnika dysertacji?

Doktorantka wykazała, że czułość odruchu z baroreceptorów tętniczych (BRS) istotnie statystycznie różniła się między grupami a wartość BRS w spoczynku, w trakcie pionizacji oraz w fazie po pionizacji w grupach z przerostem była istotnie niższa niż w grupie kontrolnej, choć bez różnicy w zależności od etiologii przerostu. Niższe wartości parametru zmienności rytmu z analizy czasowej (SDNN) wiązały się z gorszym rokowaniem u pacjentów z HCM, choć najpewniej z powodu małej liczebności grupy nie dziwi brak znamiennej różnicy.

Przerost lewej komory a właściwie przegrody międzykomorowej okazał się w tym badaniu niezależnym predyktorem występowania zaburzeń rytmu serca, w tym migotania przedsionków. Migotanie przedsionków oraz przedwczesne pobudzenia pochodzenia komorowego występowały głównie u pacjentów z grubością przegrody  $>20\text{mm}$ . Tyle, że Autorka połączyła na użytek analizy wartości pomiaru przerostu w obu grupach.

Warto zwrócić uwagę, że w grupie chorych z HCM stwierdzono, że im starszy był pacjent to grubość przegrody międzykomorowej była mniejsza (odwrotna zależność w grupie zdrowych), a wiek u chorych z przerostem jest istotnym ryzykiem zgonu. Choć jak i w kilku innych korelacjach siła zależności nie była zbyt wysoka.

Stwierdziła też, co nie zaskakuje, że pacjenci z grupy 1. mieli większą liczbę arytmii nad i komorowych w stosunku do grupy 2., przy niższej średniej częstotliwości rytmu, bez różnic wartości parametrów opisujących zmienność rytmu serca (SDNN i RMSSD), a wartości ciśnienia tętniczego i zmiany w trakcie pionizacji były dość oczywiste (najwyższa wartość skurczowego ciśnienia tętniczego w grupie 2. i różnice między grupami). Warto zauważyć analizy - z użyciem modeli jedno i wieloczynnikowych - zmierzające do wyznaczenia wskaźników prognostycznych zgonu. W analizie jednoczynnikowej wiek pacjentów, składowa wysokiej częstotliwości z analizy AUN oraz wymiar lewego przedsionka pozwoliły opisać iloraz szans dla poszczególnych składników. W dalszej części okazało się, że wiek i wymiar lewego przedsionka mają istotne znaczenie (statystycznie). Natomiast nie wykazano wpływu na wskaźnik prognostyczny składowej wysokiej częstotliwości (HF). W analizie wieloczynnikowej przy ograniczonej do wieku i wymiaru lewego przedsionka liczbie predyktorów zgonu w obserwacji odległej opisano istotną wartość obu cech, a przy użyciu kolejnych modeli, że poza wiekiem pacjentów również grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu ma znaczenie. To bardzo ciekawe wyniki i rozważania, nawet jeśli wiele ze wskaźników nie ma bezpośredniego związku z tytułowym testem diagnostycznym.

Brakuje mi bardziej szczegółowych opisów losów pacjentów w obserwacji odległej, czasu pojawienia się arytmii, w tym migotania przedsionków, wszczęcia urządzeń antyarytmicznych, oceny progresji niewydolności serca (w kontekście wniosku 1.).

Doktorantka sformułowała 5 wniosków.

Za najważniejszy uważam wniosek 2. („Przerost mięśnia lewej komory serca niezależnie od jego etiologii wiązał się z obniżeniem wrażliwości baroreceptorów tętniczych oraz pogorszeniem parametrów zmienności rytmu zatokowego i wskazuje na nieprawidłową modulację autonomicznego układu nerwowego u osób z przerostem lewej komory”). Wniosek z elementami nowości, znaczący i wystarczający dla oceny wartości pracy.

Ze stwierdzeniem zawartym we wniosku pierwszym („Pierwszorzędowy punkt końcowy badania, czyli zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych częściej występował pośród chorych z przerostem lewej komory w przebiegu HCM, aniżeli w przebiegu nadciśnienia tętniczego. W grupie z HCM gorsze rokowanie wynikało z zaawansowania przerostu LVH, progresji niewydolności serca oraz współistniejących zaburzeń rytmu serca w tym migotania przedsionków”) można się zgodzić i dyskutować o bezpośrednim związku i sile zależności. Raczej też można mówić o upośledzeniu a nie progresji niewydolności serca, bo nie ma powtarzanych ewaluacji.

Wniosek 3. i 4. są raczej stwierdzeniem faktów (cyt.: „W grupie pacjentów z przerostem LV (niezależnie od jego etiologii) wystąpiła większa liczba pobudzeń komorowych oraz nadkomorowych (w tym epizodów migotania przedsionków) niż w grupie kontrolnej osób bez przerostu”). Trzeci pozostaje w bezpośredniej relacji z wnioskiem 5. Podobnie wniosek czwarty: losy odległe pacjentów zależały od niewydolności serca, co nie zaskakuje, a nie od przerostu komory i np. zmian opisanych przy użyciu testu pochyleniowego. („Podwyższenie poziomu NT-proBNP (>125 pg/ml) nie zależało od nasilenia przerostu LVH, ale od stopnia upośledzenia kurczliwości lewej komory i występowało u 82% pacjentów z HCM oraz u 75% z przerostem LV w przebiegu nadciśnienia tętniczego.”). Raczej zamieściłbym wniosek, nawet jeśli negatywny, o wskaźnikach prognostycznych z analizy jedno i wieloczynnikowej.

Wprowadzenie do rozprawy i dyskusja świadczą o znajomości Doktorantki z zakresu tematu pracy. Mógłbym dyskutować czy niektóre wyjaśnienia zawarte w wynikach można przenieść do rozdziału „Dyskusja”.

Rozprawa skonstruowana jest wg klasycznych reguł stosowanych w dysertacjach doktorskich. Zawiera się na 127 stronach. Napisana została w sposób poprawny, choć nie ustrzegła się

wspomnianych usterek. O tym, że Doktorantka zdaje sobie sprawę z ograniczeń badania, świadczy stosowny podrozdział.

Dołączona literatura w liczbie 188 pozycji, jest obszerna, choć oczywiście można mnożyć cytowania nie zawsze z korzyścią dla jasności wyводу. Nie mogę oprzeć się wrażeniu, że można by zwiększyć liczbę pozycji literaturowych z ostatnich lat a pozycja 39 to polska wersja publikacji z pozycji 9. Za to strona edytorska całej pracy jest bardzo dobra, choć można by opuścić prezentację niektórych danych w tabelach i na wykresach. Rycina 4 cytuje za zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego podział kardiomiopatii, zawiera liczne skróty, które nie są objaśnione (w oryginale są).

Założenia pracy zostały zrealizowane. Warto zwrócić uwagę na wkład pracy konieczny do zgromadzenia tak wielu danych. W rozprawie widać dużą troskę o logiczny wywód i narrację treści. Autorka zaprezentowała umiejętność prowadzenia badania, analizy wyników i staranie o syntezę rezultatów. Wybór tematu i rozwiązanie postawionych zadań sprawiają, że praca może stanowić wzbogacenie literatury przedmiotu.

Szkoda, że liczne dobrze zapowiadające się analizy statystyczne i zaprezentowane wyniki nie znajdują odbicia w tytule rozprawy. Uwagi nie umniejszają walorów dysertacji i sądzę, że mogą stanowić zaczątek dobrej dyskusji z recenzentem.

**Uważam, że przedstawiona rozprawa doktorska jest oryginalnym badaniem i opracowaniem, świadczy o umiejętności rozwiązywania problemu naukowego, wiedzy z zakresu tematu pracy, spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.**

**Zwracam się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o przyjęcie pozytywnej recenzji rozprawy i dopuszczenie do dalszych etapów postępowania o nadania stopnia naukowego doktora nauk medycznych.**

Bonini, M. O. - 2022 r.

