



Warszawa, 18.09.2023

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych**

**lek. Michała Stegienty**

**„Ocena echokardiograficzna u pacjentów z ciężką stenozą aortalną  
poddawanych przezskórnej implantacji zastawki aortalnej”**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jarosław Drózdź

II Klinika Kardiologii  
Katedra Kardiologii, Kardiologii i Chorób Naczyń  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Michała Stegienty pt. „Ocena echokardiograficzna u pacjentów z ciężką stenozą aortalną poddawanych przezskórnej implantacji zastawki aortalnej” przedstawia charakterystykę echokardiograficzną pacjentów poddawanych TAVI, ocenia różnice pomiędzy populacjami pacjentów z wysokogradentową oraz niskogradentową stenozą aortalną, ocenia wpływ leczenia metodą TAVI na zmiany strukturalne oraz funkcjonalne serca oceniane przy pomocy echokardiografii oraz identyfikuje wskaźniki wpływające na rokowanie po TAVI.

Dotyczy zatem tematu jak najbardziej aktualnego, odnosząc się do echokardiografii jako metody diagnostycznej, która dzięki stałemu udoskonalaniu pełni istotną rolę w kwalifikacji pacjentów do procedury przezskórnej implantacji zastawki aortalnej oraz monitorowaniu zarówno bezpośrednich jak i odległych efektów zabiegu.

**Omówienie rozprawy**

**Opis ogólny**

Zasadnicza część rozprawy doktorskiej liczy 155 stron.

Rozpoczyna ją **Streszczenie** (7 str.) w języku polskim i angielskim, przedstawione w sposób przejrzysty, zrozumiały i uporządkowany. Kolejną częścią pracy jest **Wstęp** (20 str.), następnie wymieniono precyzyjnie **Cele pracy** i przyjęte **Hipotezy statystyczne**. Na kolejnych 4 stronach przedstawiono **Materiał i Metody**, a dalej zastosowane metody **Analizy statystycznej** (2 str.). **Wyniki** zaprezentowano w sposób syntetyczny i przejrzysty na 83 stronach, w formie opisu, tabel i rycin. **Dyskusja** to 29 stron zwięzłego i precyzyjnego tekstu, spójnego z prezentacją wyników. Przedstawiono również, co ważne, **Ograniczenia** pracy (1 str.). Zamieszczone na 2 stronach **Wnioski** trafnie podsumowują wyniki pracy i odpowiadają na postawione cele. **Wykaz tabel i rycin** (5 str.) jest kompletny i uporządkowany. Starannie opracowane i właściwie cytowane **Piśmiennictwo** obejmuje 172 pozycje.

Rozprawa przygotowana jest bardzo przejrzysto, napisana poprawnym i komunikatywnym językiem. Zwraca uwagę duża staranność edytorska całego materiału.

### **Ocena merytoryczna**

#### **Wstęp i cele pracy**

We wstępie jasno sprecyzowano problem kliniczny i obecny stan wiedzy w temacie. Syntetycznie przedstawiono wykorzystanie nie tylko echokardiografii, ale również innych dostępnych technik obrazowych w planowaniu i kwalifikacji przed zabiegiem TAVI. Trafnie wskazano nie tylko na zalety ale również przedstawiono ograniczenia wszystkich dostępnych i stosowanych aktualnie metod diagnostycznych. Zwraca uwagę przejrzyste zebranie tych danych w tabelach i rycinach pomocniczych. Dobrze zdefiniowano cele badawcze.

#### **Materiał i metody**

Ten rozdział został przedstawiony bardzo czytelnie i wyczerpująco. Metodologię dobrano do założonych celów prawidłowo. Kryteria kwalifikacji oraz wykluczenia z badania zostały jasno sprecyzowane, a podział grupy badanej na podgrupy pacjentów z nisko- i wysokogradentową stenozą aortalną trafny z punktu widzenia postawionych hipotez badawczych. Zakres wykonywanych badań został zaplanowany w odpowiednim zakresie, bez zbędnego mnożenia wykonywanych oznaczeń. Odpowiednio zostały zaplanowane punkty czasowe wykonywanych badań kontrolnych po zabiegu TAVI. Czytelnie przedstawiono założenia analiz statystycznych. W opisie głównych grup badanych, cenne byłoby krótkie uzupełnienie informacji ilu pacjentów miało wykonaną echokardiografię obciążeniową z dobutaminą w procesie diagnostycznym.

#### **Wyniki**

W tej części przedstawiono wyniki poszczególnych wątków badawczych. Zaprezentowano wszystkie rezultaty pracy, umieszczając obok komentarzy tekstowych również tabele i ryciny. Mimo, że przed Doktorantem stanęło niełatwe zadanie zwięzłego przedstawienia obszernych danych liczbowych, wykonał to z dużą dojrzałością i zdolnością prezentacji swoich badań. Wyniki są przedstawione w logicznym porządku, podzielone na podrozdziały. Jest dużo tabel i rycin pozwalających na niezależne spojrzenie na opisane wyniki.

Na uwagę w mojej ocenie zasługuje fakt, że badana populacja obejmowała w doskonałej większości pacjentów z grupy niskiego lub pośredniego ryzyka chirurgicznego, co sprawia że wyniki pracy mają dużą i aktualną wartość kliniczną. Badani pacjenci stanowili ponadto w zasadzie grupę „czystej” stenozy aortalnej, bez obecności innych hemodynamicznie istotnych wad zastawkowych (jedynie u jednego pacjenta stwierdzono ciężką niedomykalność zastawki trójdzielnej) oraz z niewielką częstością występowania echokardiograficznych cech nadciśnienia płucnego. Zaskakujące jest niewielkie powiększenie lewego przedsionka w grupie badanej (średnia wartość LAVI  $35,29 \pm 9,23 \text{ ml/m}^2$ ), co w kontekście zwykle zaawansowanej u pacjentów ze stenozą aortalną dysfunkcji rozkurczowej lewej komory jest wynikiem dość zaskakującym i wynikającym zapewne z wczesnego, a w zasadzie optymalnego momentu kwalifikacji do leczenia zabiegowego.

Grupy pacjentów z nisko- i wysokogradentową stenozą aortalną nie różniły się zasadniczo pod względem danych demograficznych oraz antropometrycznych, obecności dodatkowych czynników ryzyka, obciążeń chorobami niekardiologicznymi oraz występowaniem dodatkowych obciążeń kardiologicznych. Pacjenci z grupy niskogradentowej stenozy aortalnej mieli nieco wyższe ryzyko

około zabiegowe oceniane z użyciem większości zastosowanych skal, przy czym jedynie dla oceny skalą STS różnica ta okazała się być istotna statystycznie. Nie było również istotnych różnic w odniesieniu do typu zastawek wszczepianych w obu grupach zastawek, co ma niewątpliwie znaczenie w interpretowaniu danych z obserwacji odległej.

W swojej pracy Doktorant nie ograniczył się jedynie do oceny parametrów związanych ściśle z zastawką aortalną. Ocenie poddał również pozostałe zastawki, jak również ocenił funkcję prawej komory i echokardiograficzne cechy nadciśnienia płucnego.

Istotną zaletą pracy jest odległa ocena pacjentów dokonana z uwzględnieniem również parametrów echokardiograficznych. Wykazała ona, że przezskórna implantacja zastawki aortalnej wśród pacjentów w prezentowanym badaniu nie wiązała się z regresją powstałych w trakcie rozwoju wady zmian adaptacyjnych układu krążenia w 2 - letnim okresie obserwacji. Zidentyfikowano natomiast wiele czynników echokardiograficznych związanych z wpływem na rokowanie odległe, odmiennych dla grupy pacjentów z nisko- i wysokogradientową stenozą aortalną.

Stwierdzono wyższą śmiertelnością po zabiegu TAVI w grupie pacjentów z niskogradientową stenozą aortalną w trakcie 2 - letniej obserwacji. Ciekawe w mojej ocenie są wyniki wskazujące na odmienną wartość predykcyjną oceny ryzyka chirurgicznego wg skali STS pomiędzy ocenianymi grupami pacjentów. Wykonana przez Doktoranta szczegółowa analiza wykazała, że pacjenci z niskogradientową stenozą aortalną oraz oszacowanym jako pośrednie lub wysokie ryzykiem chirurgicznym w skali STS, cechowali się aż 50% całkowitą śmiertelnością w 24-miesięcznej obserwacji.

Wyniki uzyskane przez Doktoranta wykazują również zdecydowanie gorsze rokowanie w całym okresie obserwacji dla pacjentów obciążonych przewlekłymi chorobami układu oddechowego, a różnica w tym zakresie jest wyraźnie widoczna w badanej populacji ( $p < 0.001$ ). Z kolei migotanie przedsionków okazało się czynnikiem pogarszającym rokowanie w grupie pacjentów z niskogradientową stenozą aortalną.

Cenną wartością dodaną pracy jest wykonana przez Doktoranta ocena współczynników zgodności dokonanych pomiarów przy użyciu różnych metod pomiarowych. Warto tutaj wspomnieć o wysokim uzyskanym współczynniku zgodności dla oceny frakcji wyrzutowej lewej komory rozpowszechnioną i uznaną metodą Simpsona oraz zarzucaną ostatnio metodą Teicholtza.

## **Dyskusja**

Dyskusja obejmuje całokształt problemu i podsumowuje jasno i klarownie uzyskane wyniki. Interpretacja uzyskanych wyników zawiera odpowiednie odniesienia do piśmiennictwa. Została napisana dojrzałe i ze świadomością odmienności obu populacji pacjentów ze stenozą aortalną. Jest dowodem na szeroką wiedzę Doktoranta w obszarze tematycznym rozprawy. Przedstawienie dyskusji z podziałem na podrozdziały odnoszące się do poszczególnych uzyskanych wyników, zdecydowanie ułatwiają orientację w tej części dokumentu.

Trafnie zidentyfikowano **ograniczenia** pracy, do których warto byłoby dołączyć fakt, że być może dodatkowych danych dostarczyłoby zastosowanie nowych metod oceny funkcji skurczowej zarówno lewej komory jak i lewego przedsionka, jak chociażby ocena odkształcenia podłużnego, która byłaby bardziej czułym parametrem oddającym zmianę warunków hemodynamicznych po zabiegu TAVI, na co sam Doktorant zwraca uwagę w dyskusji.

## **Wnioski**

**Wnioski zostały sformułowane bardzo precyzyjnie. W pełni odpowiadają postawionym celom oraz mają pełne oparcie w otrzymanych wynikach.**

### Pytania i uwagi

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. Michała Stegienty nasuwają mi się następujące pytania, wynikające głównie z zainteresowania podjętym tematem:

1. *Ograniczeniem pracy jest wysoki odsetek pacjentów utraconych z obserwacji w późnym okresie kontroli po zabiegu. W sposób znaczący ograniczą to moc wyciąganych wniosków dotyczących w szczególności oceny wpływu leczenia metodą TAVI na zmiany strukturalne oraz funkcjonalne serca oceniane przy pomocy echokardiografii, jak również identyfikację wskaźników wpływających na rokowanie po TAVI. Ograniczone są więc możliwości realizacji postawionego celu 3 i 4 pracy. Doktorant jednak jasno zwraca uwagę na to ograniczenie i w rozdziale Ograniczenia wskazuje na przyczyny tych braków.*
2. *Średnie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory w grupie pacjentów z niskogradentową stenozą aortalną wyniosły w badaniu 50,08 ( $\pm 15,5$ )% a oceniane metodą Teicholtza nawet 58,08 ( $\pm 16,7$ )% przy średniej wartości indeksowanej objętości wyrzutowej lewej komory (ocenianej metodą Teicholtza) wynoszącej 34,93 ( $\pm 10,06$ )ml/m<sup>2</sup>. Czy należy więc domniemywać, że większość pacjentów z tej grupy została scharakteryzowana jako paradoksalnie niskoprzepływowa niskogradentowa stenozą aortalną? Pewnie warto byłoby wskazać u ilu pacjentów z grupy stenozy niskogradentowej rozpoznano ten najtrudniej poddający się diagnostyce typ stenozy aortalnej.*
3. *W tabelach prezentujących echokardiograficzne wyniki odległe po zabiegu TAVI nie ma danych dotyczących grupy pacjentów z niskogradentową stenozą aortalną w obserwacji 2 – letniej po zabiegu. Czy wynika to z utracenia tej grupy pacjentów z obserwacji odległej?*
4. *W pracy Doktorant oceniał pole otwarcia zastawki aortalnej (AVA) zarówno metodą planimetryczną, jak również z zastosowaniem równania ciągłości. Planimetryczna ocena AVA nie jest obecnie rekomendowana do szacowania stopnia zwężenia zastawki aortalnej, szczególnie jeśli wykonywana jest z użyciem echokardiografii przezklatkowej. Zresztą wyniki wykonanej przez Doktoranta analizy potwierdziły większą wartość AVA ocenianego z wykorzystaniem równania ciągłości w różnicowaniu obu grup ocenianych pacjentów (nisko- vs. wysokogradentowa stenozą aortalną). Co Doktorant uważa na temat wykonywania pomiaru planimetrycznego AVA z wykorzystaniem echokardiografii przezklatkowej w praktyce klinicznej? Czy parametr ten jest rutynową częścią wykonywanych przez Doktoranta badań i wnosi coś nowego do oceny wady w porównaniu z oceną z użyciem równania ciągłości?*

Z obowiązku Recenzenta zwracam również uwagę na drobne uchybienia, które z uwagi na brak ich wpływu na wartość pracy nie wymagają wyjaśnień i odpowiedzi Doktoranta:

- błąd w angielskim rozwinięciu skrótu HFpEF na stronie 8 – powinno być „preserved” zamiast „persist”;
- w Tabeli 3 na stronie 37/38 w części „Wymiarowanie pierścienia i korzenia aorty” powinna być w mojej ocenie, poza angiografią tomografii komputerowej ujęta również echokardiografia przezprzełykowa, która zwłaszcza przy zastosowaniu obrazowania trójwymiarowego pozwala doskonale oszacować wspomniane pomiary, a wyniki wykazują dużą zgodność z pomiarami wykonanymi z użyciem angioTK; dodatkowo jest metodą podstawową u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek;

- trudno zgodzić się ze stwierdzeniem (strona 37; Rozdział 4.5.1.), że „*pojawienie się nowych modeli zastawek oraz integrowanie informacji z wielu metod obrazowania pozwoliło na osiągnięcie redukcji odsetka przecieków do wartości < 1 % wszystkich poddawanych TAVI pacjentów*”. Oczywiście doktorant odwołuje się do pozycji piśmiennictwa, która zawiera takie dane, ale większość dostępnych danych podaje wartości istotnie wyższe. Zresztą w ocenianej pracy Doktoranta częstość występowania przecieków okołozastawkowych po zabiegu TAVI wyniosła 59,7%, a u 4,48% pacjentów falę zwrotną okołozastawkową zakwalifikowano jako umiarkowaną;
- w Rozdziale 9.1.4 (strony 60-62) Doktorant podaje, że w Tabeli 13 „*Wyodrębniono dane dla całej grupy oraz z podziałem na pacjentów HG - AS oraz LG - AS.*” Tymczasem w tabeli znajdują się tylko dane z podziałem na wyszczególnione grupy;
- drobne przejęzyczenie w Rozdziale 9.2.5. na stronie 82 – oczywiście czynność skurczowa prawej (a nie lewej) komory była oceniana przy pomocy chociażby parametru TAPSE czy RV S’;
- w Rozdziale 9.3.2.4 pozabiegowe przesunięcia w relacjach ilościowych poszczególnych typów niewydolności serca przedstawia Tabela 38, a nie 37;
- w Rozdziale 9.4.1. na stronie 113 – przeżycie w 12-miesięcznej obserwacji wyniosło 92,65%, a nie 7,35%;

#### **Wnioski końcowe**

**Rozprawę doktorską lek. Michała Stegienty oceniam bardzo pozytywnie.** Doktorant wykazał przygotowanie do planowania badań naukowych, analizy ich wyników, wnioskowania na ich podstawie oraz ponadprzeciętną pracowitość badawczą.

Otrzymane wyniki mają unikalną wartość kliniczną: wskazują po pierwsze, że grupy pacjentów z nisko- i wysokogradentową stenozą aortalną są zróżnicowane i wskazują na potencjalne kierunki optymalizacji procesu diagnostycznego i indywidualizacji kwalifikacji do zabiegu; po drugie zaś, że wykorzystywanie echokardiografii wraz z pozostałymi metodami obrazowania z uwzględnianiem ich zalet i świadomością ograniczeń stanowi kluczowe narzędzie w zapewnieniu skutecznego i bezpiecznego leczenia wśród pacjentów z istotnym zwężeniem lewego ujścia tętniczego kwalifikowanych do leczenia interwencyjnego metodą przezskórną.

**Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa lek. Michała Stegienty spełnia warunki stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych.** Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi **wniosek o dopuszczenie lek. Michała Stegienty do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Równocześnie uwzględniając wysoką i aktualną wartość kliniczną podjętego tematu naukowego, drobiazgowy i nowoczesny warsztat badawczy, systematyczne i wyczerpujące opracowanie wyników badania oraz krytyczność dyskusji uzyskanych wyników własnych w odniesieniu do przedstawionego piśmiennictwa, **wnioskuję o nagrodzenie rozprawy wyróżnieniem.**

dr hab. n. med. i n. o zdr. Beata Uziębło-Życzkowska



2023-09-27