

dr hab. med. Agnieszka Olszanecka, prof. UJ  
I Klinika Kardiologii, Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego  
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński  
30-688 Kraków, ul. Jakubowskiego 2

Kraków, 03.07.2023

Recenzja pracy doktorskiej lekarz medycyny Anny Hulok  
z tytułowanej

**„Szttywność tętnic u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej serca”**

Zwężenie zastawki aortalnej jest istotnym problemem współczesnej medycyny, stanowi obecnie najczęstszą nabytą wadę zastawkową serca, której dominującą przyczyną jest choroba degeneracyjna. Wobec zmian demograficznych i starzejącej się populacji, można się spodziewać dalszego i szybkiego wzrostu rozpowszechnienia tej wady serca. O ile postępowanie w objawowej stenozie aortalnej nie budzi wątpliwości i polega na wymianie zastawki metodami chirurgicznymi lub przezskórnymi, o tyle postępowanie u pacjentów bez objawów klinicznych, w tym czynniki wpływające na progresję choroby i determinujące rokowanie jest tematem toczących się badań.

Szczególnym polem badawczym, rozwijanym i eksplorowanym w ostatnich dwóch dekadach jest ocena relacji między funkcją lewej komory oraz dużych tętnic oraz rolę sprężenia komorowo-naczyniowego w modulacji degeneracyjnej choroby zastawki aortalnej.

Szttywność tętnic stanowi niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, jest zjawiskiem postępującym fizjologicznie w procesie starzenia organizmu, ale nasilanym przez szereg procesów patologicznych, jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, miażdżycza tętnic, czy przewlekła choroba nerek. Mimo, że rola sztywności tętnic jako czynnika predykcyjnego powikłań sercowo-naczyniowych jest dobrze poznana, to jej znaczenie i wpływ na funkcję i progresję zmian degeneracyjnych zastawki aortalnej było niedoceniane.

Podjęte przez doktorantkę zagadnienie badawcze uważam za niezwykle interesujące zarówno z punktu widzenia poznawczego, jak i praktyki klinicznej. Ocena relacji między spadkiem podatności naczyń tętniczych, procesami fizjologicznymi oraz patologicznymi w grupie chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej jest tematem wartym eksploracji naukowej i stanowi przykład badań, które będą mogły w przyszłości wpłynąć na postępowanie z coraz szerszą populacją chorych.

Przedstawiona do recenzji praca stanowi obszerną, 190-stronicową monografię, opatrzoną 60 rycinami i 53 tabelami, składającą się z 8 rozdziałów, a także streszczenia w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwa obejmującego 172 pozycje.

Rozbudowany wstęp przedstawia wprowadzenie do tematu badań. W pierwszej jego części Autorka przedstawia epidemiologię, zagadnienia diagnostyki oraz charakterystykę kliniczną i postępowanie u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej. Następnie w sposób bardzo precyzyjny, ale jednocześnie klarowny omawia zagadnienie sztywności tętnic, płynnie przedstawiając definicję sztywności naczyń, metody jej oceny, patofizjologię zjawisk związanych ze spadkiem podatności tętnic i rozważając podstawy patofizjologiczne relacji między miażdżycą tętnic, wzrostem sztywności oraz zwężeniem zastawki aortalnej.

Uzasadnienie podjęcia badań jest napisane bardzo przekonująco. Z jednej strony jest nim poszukiwanie wskaźników identyfikujących pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z wczesnych interwencji chirurgicznych jeszcze na etapie bezobjawowym wady, z drugiej czysto poznawcza analiza wzajemnych relacji między sztywnością tętnic, funkcją lewej komory i zastawki aortalnej – jako kontinuum układu sercowo-naczyniowego.

Pierwsza część rozprawy doktorskiej jest napisana ze znanstwem tematu, jest ciekawie ilustrowana samodzielnie przygotowanymi rycinami i stanowi doskonałe wprowadzenie teoretyczne do podjętych badań.

Autorka podjęła w swojej pracy następujące cele:

1. Ocena parametrów lokalnej sztywności tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.
2. Zbadanie zależności pomiędzy parametrami lokalnej sztywności tętnic a stopniem zaawansowania stenozы aortalnej.
3. Identyfikacja czynników wpływających na lokalną sztywność tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.
4. Ocena wpływu współistniejących chorób na parametry sztywności tętnic u pacjentów z rozpoznaną stenozą aortalną.
5. Zbadanie zależności pomiędzy wskaźnikami lokalnej sztywności tętnic a echokardiograficznymi parametrami przebudowy lewej komory u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej.
6. Zbadanie różnic parametrów lokalnej sztywności tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej między kobietami i mężczyznami.

Materiał i metody. Realizacja powyższych celów była prowadzona w trzech grupach osób.

Grupę badaną (B) stanowiło 112 pacjentów (49 kobiet, 43,8%), w średnim wieku 73,9 lat z rozpoznaniem zwężenia zastawki aortalnej. Grupę podzielono na podstawie echokardiograficznej

oceny stopnia zwężenia zastawki aortalnej na grupę z łagodnym zwężeniem zastawki (B1, n=33), umiarkowanym zwężeniem (B2, n=28) oraz ciężkim zwężeniem zastawki (B3, n=51)

Grupę oznaczoną jako kontrolną (K) stanowiło 60 pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, ale bez istotnej patologii zastawki aortalnej, w wieku średnim 64,2 lat (30 kobiet, 50%). Grupę osób zdrowych (Z) stanowiło 44 ochotników w średnim wieku 47,1 lat (28 kobiet, 68%).

Kryteriami wykluczającymi z badania były – wiek < 18 roku życia, brak zgody na udział w badaniu, istotne zaburzenia rytmu serca uniemożliwiające pomiar sztywności tętnic oraz ostre stany kardiologiczne (niestabilność wieńcowa, zdekompensowana niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca i przewodnictwa przedsionkowo-komorowego).

Na prowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej.

U wszystkich badanych przeprowadzono szczegółowy wywiad lekarski, wykonano badanie przedmiotowe, w tym pomiary antropometryczne oraz wykonano oznaczenia biochemiczne (profil lipidowy, węglowodanowy, ocena funkcji nerek i oznaczenie NT-pro-BNP).

Badanie echokardiograficzne zostało przeprowadzone wg standardowego protokołu, z oceną struktury i czynności lewej komory, w tym funkcji skurczowej oraz rozkurczowej. Badanie wskaźników sztywności tętnic wykonano metodą 'echo tracking' przy pomocy obrazowania zmian średnicy tętnicy szyjnej wspólną głowicą liniową o częstotliwości > 7 MHz z wykorzystaniem oprogramowania e-Tracking aparatu ultrasonograficznego Hitachi. Oznaczono pięć parametrów – wskaźnik sztywności beta, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon (moduł Petersona), wskaźnik podatności tętnicy, lokalną jednopunktową prędkość fali tętna oraz wskaźnik wzmocnienia.

Opis metod statystycznych jest zwięzły i przejrzysty, a dobór narzędzi analizy statystycznej jest prawidłowy.

Wyniki pracy stanowią jej największą objętościowo część i zostały przedstawione w postaci 53 tabel i 51 rysunków.

Pierwsza część przedstawia charakterystykę kliniczną grupy badanej z podziałem na podgrupy, a następnie charakterystykę grupy kontrolnej i grupy zdrowych ochotników. Zwraca uwagę istotna różnica wieku między badanymi grupami. Pacjenci ze stenozą aortalną byli blisko dekadę starsi niż osoby z grupy kontrolnej, i ok. 25 lat starsi niż zdrowi ochotnicy. Między tymi trzema grupami obserwowano także istotne różnice wartości ciśnienia tętniczego, lipidogramu, poziomu kreatyniny i glukozy.

Następnie przedstawione są analizy porównawcze parametrów echokardiograficznych i klinicznych między grupami badaną, kontrolną i grupą zdrowych ochotników.

Ponadto, autorka prowadzi osobne – i moim zdaniem najciekawsze – porównania w obrębie grupy badanej, podzielonej na trzy podgrupy pod względem stopnia ciężkości zwężenia zastawki aortalnej.

Kolejno, przedstawiono graficzną ilustrację wyników zmiennych echokardiograficznych i parametrów sztywności tętnic we wszystkich pięciu analizowanych podgrupach (B1, B2, B3 oraz K i Z).

Różnice w parametrach oceniających przepływ przez zastawkę aortalną między analizowanymi grupami są istotne i oczywiste. Nie stwierdzono natomiast różnic między podgrupami pacjentów ze stenozą aortalną w parametrach funkcji skurczowej ani rozkurczowej lewej komory, obserwowano natomiast większy wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory w grupie pacjentów z łagodną stenozą aortalną i większy wymiar aorty na poziomie tubularnym u osób z ciężką stenozą aortalną – w porównaniu do dwóch pozostałych grup.

Analizując zmienne opisujące sztywność tętnic, stwierdzono ich wyższe wartości w grupach osób zdrowych i w grupie kontrolnej w porównaniu do pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.

W obrębie grupy chorych z wadą aortalną nie stwierdzono istotnych różnic w parametrach opisujących sztywność tętnic między osobami z różnym stopniem ciężkości wady.

Kolejna część rozprawy poświęcona jest próbie określenia czynników wpływających na parametry sztywności tętnic. Autorka przeprowadziła analizy wieloczynnikowe odnosząc się zarówno do czynników demograficznych, jak i biochemicznych, klinicznych oraz echokardiograficznych.

Zasadniczym znaleziskiem Doktorantki jest stwierdzenie, że czynnikami wpływającymi na parametry sztywności tętnic u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej są wiek, wartości ciśnienia tętniczego oraz parametry funkcji nerek. Sztywność tętnic jest także powiązana z parametrami funkcji rozkurczowej w badanej grupie. Ponadto, Doktorantka wykazała że w populacji pacjentów z zastawkowym zwężeniem lewego ujścia tętniczego parametry sztywności tętnic są wyższe u kobiet niż u mężczyzn.

Dyskusja obejmująca omówienie uzyskanych wyników prowadzona jest w sposób uporządkowany, świadczący o sumienności doktorantki i znajomości wiedzy w badanym temacie. Piśmiennictwo jest doskonale dobrane i

Pracę podsumowuje szczyść wniosków.

Lektura pracy doktorskiej nasuwa następujące komentarze i uwagi:

1. Podjęty temat jest niezwykle ciekawy, a jego najcenniejszą analizą jest ocena parametrów sztywności tętnic i czynników ją determinujących w grupie chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej w zależności od stopnia zaawansowania wady. Mimo, że w badanej grupie nie stwierdzono różnic w parametrach sztywności tętnic u chorych z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej, to nasuwa się pytanie czy jednak objawy wady aortalnej nie pojawiają się wcześniej u chorych z większą sztywnością tętnic ale takim samym polem powierzchni zastawki i czy sztywność tętnic wpływa na progresję stenozy. Przekrojowy charakter badania nie pozwala w pełni odpowiedzieć na tak sformułowane pytanie, ale zagadnienie jest doskonale przedyskutowane i Doktorantka przytaczając wyniki badań innych autorów, w tym badań prospektywnych, precyzyjnie wskazuje na wszystkie argumenty, które mogą odpowiadać za rozbieżności w dotychczasowych wynikach badań i trudności w ich interpretacji.
2. Ograniczeniem badania, które nie zostało dyskutowane ani uwzględnione w podrozdziale „Ograniczenia pracy” jest dobór grupy kontrolnej, która różni się istotnie pod względem wieku od chorych ze stenozą aortalną. Ponieważ, jak wykazano w omawianej pracy, wiek jest głównym czynnikiem determinującym sztywność tętnic, to porównanie grup z blisko 10-letnią różnicą wieku stanowi bardziej o potwierdzeniu tej tezy niż o ocenie wpływu zwężenia zastawki na parametry sztywności naczyń. Można się naturalnie pokusić o próby analiz statystycznych z uwzględnieniem zmiennych zakłócających i odpowiedniej standaryzacji, ale nie zmienia to faktu że grupa pacjentów z czynnikami ryzyka ale bez zwężenia zastawki (o takiej charakterystyce jak w niniejszej pracy) jest raczej ‘modelem’ dla porównania zależności między parametrami sztywności tętnic a funkcją lewej komory lub parametrami ciśnienia tętniczego czy funkcji nerek, a nie grupą bezpośredniego odniesienia do porównania bezwzględnych wartości sztywności tętnic. Podobna uwaga dotyczy grupy zdrowych ochotników. Dlatego pierwszy wniosek pracy czyli stwierdzenie że sztywność tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej jest wyższa niż u osób zdrowych - przy 25-letniej różnicy wieku między grupą osób zdrowych i pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej - jest nadinterpretacją. Podobna uwaga dotyczy także wniosku 2.
3. Za bardzo duży walor pracy uważam natomiast przeprowadzenie analiz i dyskusowanie różnic między kobietami i mężczyznami. Kobiety stanowią połowę populacji pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej i mimo że obecne wytyczne nie rozróżniają postępowania w zależności od płci, to istnieje coraz więcej danych o różnicach w patofizjologii i klinicznym przebiegu stenozy aortalnej u kobiet. Rozpoznanie istotnej wady aortalnej u kobiet następuje później niż u mężczyzn, mimo bardziej nasilonych objawów są one rzadziej poddawane zabiegom wymiany zastawki aortalnej i charakteryzują się gorszym 5-letnim przeżyciem. Rola

odpowiedzi lewej komory na obciążenie hemodynamiczne wynikające ze stenozы aortalnej i sztywności tętnic u kobiet jest słabo poznana, podobnie jak jej związek z leczeniem i odległym rokowaniem. Stąd podjęcie tego zagadnienia wpisuje się w niezwykle aktualny nurt badań, który może mieć przełożenie na praktykę kliniczną.

4. Praca napisana jest bardzo ładną polszczyzną, a rozdziały rozbudowanego wstępu, dyskusji wyników z odniesieniami do patofizjologicznych aspektów sprzężenia komorowo-zastawkowo-tętniczego świadczą o doskonałej znajomości tematu i dojrzałości Autorki jako klinicystki i badaczki. Obowiązkiem recenzenckim jest dostrzeżenie drobnych potknięć edytorskich, jak niekonsekwencje w zapisie wartości liczbowych z różną ilością cyfr po przecinku, czy przecinki zamiast średników w zapisach kolejnych wartości parametrów dla różnych grup badanych. Proponowałabym także zastąpienie sformułowania 'frakcja wyrzutu' przyjętym szerzej w nomenklaturze echokardiograficznej sformułowaniem 'frakcja wyrzutowa'.
5. Pewien niedosyt pozostawiają wnioski pracy, które stanowią wypunktowanie uzyskanych wyników bez próby ich odniesienia do szerszego kontekstu. Tym bardziej, że ten kontekst i potencjał interpretacji wyników znajduje się w pracy, w rozdziale „Dyskusja”. Wydaje się, że Autorka przyjęła strategię ostrożnego podsumowania swojej mrówczej pracy, zachęcam jednak do odważnego wyjścia poza same wyniki i przedstawienia ich interpretacji, implikacji praktycznych lub sformułowania dalszych kierunków badań. Takie ujęcie może wzbogacić pracę przy planowanych publikacjach.

Zaprezentowana do oceny praca stanowi w pełni oryginalne oraz wartościowe merytorycznie dokonanie Doktorantki i świadczy o odpowiednim opanowaniu warsztatu pracy naukowej jak i umiejętności wyboru jej odpowiedniej tematyki.

Lekarz Anna Hulok wykazała doskonałe przygotowanie teoretyczne i opanowanie warsztatu badawczego oraz posiadała umiejętność dyskusji uzyskanych wyników.

Praca ma bardzo duże walory poznawcze, wnosząc nowe informacje na temat wartości parametrów sztywności tętnic w determinacji obciążenia lewej komory u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej i wskazując na istotne różnice dotyczące płci.

Przedstawione wątpliwości i uwagi krytyczne w niczym nie umniejszają zdecydowanie wysokiej wartości merytorycznej przedstawionego do recenzji opracowania.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. med. Anny Hulok spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 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.). W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Wrocławskiego im. Piastów Śląskich z wnioskiem o dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. med. Agnieszka Olszanecka, Prof. UJ