

Dr hab. n. med. Rafał Poręba
Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych,
Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Wrocław, dn. 12. września 2019 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Wojciecha Rycharda
pt. „Analiza *wave intensity* w ocenie interakcji sercowo-naczyniowej w wybranych
jednostkach chorobowych”**

Analiza *wave intensity*, której podstawy teoretyczne stworzyli Parker i Jones, może być wykorzystywana do bardzo precyzyjnej oceny układu krążenia. Wskaźniki analizy *wave intensity* zależą między innymi od funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca oraz funkcji naczyń tętniczych i krążenia obwodowego. Ocena zależności sercowo-naczyniowych za pomocą analizy *wave intensity* początkowo była narzędziem stosowanym w badaniach dotyczących fizjologii i patofizjologii układu sercowo-naczyniowego. W dalszym etapie podniesiono również jej znaczenie praktyczne, mogące mieć zastosowanie w ocenie interakcji sercowo-naczyniowych w różnych chorobach układu krążenia, zwłaszcza wśród chorych na nadciśnienie tętnicze i niewydolność krążenia. W związku z tym podjęcie tematyki rozprawy doktorskiej jest jak najbardziej uzasadnione. Należy też podkreślić, że ośrodek badawczy, kierowany przez lata przez Panią Prof. dr hab. Krystynę Łoboz-Grudzień, z którego wywodzi się Doktorant, ma olbrzymi wkład w rozwój badań nad zastosowaniem analizy *wave intensity* w praktyce klinicznej.

Rozprawa doktorska przedstawiona do recenzji ogółem liczy 134 strony i ma typowy układ, składa się z 6 standardowych rozdziałów, wykazu piśmiennictwa oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Poza tym uzupełniona jest o wykaz skrótów oraz bardzo przydatne z punktu widzenia własnej, autorskiej oceny pracy krótkie rozdziały dotyczące ograniczeń i zalet przeprowadzonych badań.

Rozdział pierwszy (Wprowadzenie) został podzielony na podrozdziały, w których Autor przedstawił kolejno problematykę oceny interakcji sercowo-naczyniowych oraz zagadnień dotyczących analizy *wave intensity*. Omawiając zagadnienia interakcji sercowo-naczyniowej, uwzględnił takie wskaźniki, jak ciśnienie tętna, iloraz czasu przedwyrzutowego do czasu wyrzutu lewej komory oraz sprzężenie komorowo-tętnicze. Następnie poruszył najważniejsze kwestie dotyczące analizy *wave intensity*, takie jak podstawy teoretyczne analizy *wave intensity*, metody pomiarów danych do analizy *wave intensity*, metody analizy

wave intensity i prezentacji wyników, wypadkową krzywej *wave intensity* tętnicy szyjnej wspólnej, metodę separacji fal oraz zastosowanie kliniczne analizy *wave intensity*.

Rozdział ten jest dobrze napisany. Obejmuje przegląd aktualnego piśmiennictwa polskiego i światowego oraz świadczy o dużej wiedzy Doktoranta w dziedzinie, której dotyczy rozprawa doktorska.

Na podstawie przeprowadzonej analizy piśmiennictwa Autor w rozdziale drugim (Założenia i Cele Pracy) stwierdził, że zasadniczym celem pracy była weryfikacja hipotezy mówiącej, że analiza *wave intensity* u chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory dostarcza nowych danych dotyczących funkcji układu krążenia, w porównaniu do parametrów echokardiograficznych i dotychczas stosowanych wskaźników interakcji sercowo-naczyniowej. Szczegółowe cele pracy obejmowały wyznaczenie wartości normalnych i niezależnych predyktorów parametrów analizy *wave intensity* w grupie kontrolnej, sprawdzenie jakie wartości przyjmują parametry analizy *wave intensity* (W_1 , W_2 , NA, czasy R- W_1 i W_1 - W_2 oraz wskaźnik R- W_1 / W_1 - W_2), echokardiograficzne wskaźniki funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory, parametry sztywności tętnicy szyjnej wspólnej (wskaźnik *beta*) i aorty (*aortic distensibility*) oraz wskaźniki interakcji sercowo-naczyniowej (ciśnienie tętna PP, iloraz czasu przedwyrzutowego do czasu wyrzutu lewej komory i wskaźnik sprzężenia komorowo-tętniczego) u chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz porównanie ich do wyników uzyskanych w grupie kontrolnej, określenie korelacji wskaźników analizy *wave intensity* (W_1 , W_2 , NA) z echokardiograficznymi wskaźnikami funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory, parametrami sztywności naczyniowej oraz wskaźnikami interakcji sercowo-naczyniowej w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, wyznaczenie niezależnych predyktorów parametrów analizy *wave intensity* (W_1 , W_2 , NA) w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, sprawdzenie jakie wartości przyjmują parametry analizy *wave intensity*, echokardiograficzne wskaźniki funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory, parametry sztywności naczyniowej i wskaźniki interakcji sercowo-naczyniowej w podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym wyróżnionych według kryterium występowania przerostu lewej komory oraz według kryterium występowania dysfunkcji rozkurczowej, sprawdzenie jakie wartości przyjmują parametry analizy *wave intensity*, echokardiograficzne wskaźniki funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory, parametry sztywności naczyniowej i wskaźniki interakcji sercowo-naczyniowej u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory oraz porównanie ich do wyników uzyskanych w grupie kontrolnej, określenie korelacji wskaźników analizy *wave intensity* (W_1 , W_2 , NA) z echokardiograficznymi wskaźnikami funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory, parametrami sztywności naczyniowej oraz wskaźnikami interakcji sercowo-naczyniowej w grupie chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową, wyznaczenie niezależnych predyktorów parametrów analizy *wave intensity* (W_1 , W_2 , NA) w grupie chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

W rozdziale trzecim (Materiał i Metody) Autor omówił protokół badania, scharakteryzował badane grupy osób oraz przedstawił metody uwzględnione w projekcie badawczym. Badaniami objęto 127 chorych: 66 z nowo rozpoznany, nieleczonym nadciśnieniem tętniczym ze średnią wieku $59,8 \pm 9,2$ lat, w tym 26 mężczyzn (39,4%), 30 osób z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutu ze średnią wieku $58,0 \pm 12,0$ lat, w

tym 24 mężczyzn (80,0%) oraz 31 osób z grupy kontrolnej ze średnią wieku $57,4 \pm 9,7$ lat, w tym 10 mężczyzn (32,3%).

Nadciśnienie tętnicze było rozpoznawane zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego na podstawie średnich wartości ciśnienia tętniczego $\geq 140/90$ mmHg, wyliczonych z co najmniej dwóch pomiarów wykonanych w trakcie dwóch wizyt. Chorych z nadciśnieniem tętniczym podzielono dodatkowo na podgrupy według kryterium występowania przerostu lewej komory - wg zaleceń AHA i ESC rozpoznawanego przy wartościach wskaźnika masy lewej komory >95 g/m² u kobiet i >115 g/m² u mężczyzn oraz dysfunkcji rozkurczowej - wg zaleceń ESC za prawidłową funkcję rozkurczową lewej komory uznano prędkość wczesnorozkurczową ruchu pierścienia mitralnego $E' \geq 8$ cm/s. Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutu rozpoznawano na podstawie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory $EF < 40\%$, zgodnie z podziałem ujętym w wytycznych ESC z 2016 roku. Frakcję wyrzutową oceniano metodą sumacji dysków Simpsona wg zaleceń ASE i EACI. Wśród chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutu lewej komory u 13 osób stwierdzono etiologię niedokrwienną, a u 17 nieniedokrwienną (w tym 6 osób z etiologią toksyczną oraz 3 osoby z kardiomiopatią o typie niescalenia mięśnia lewej komory). Do kryteriów wykluczających z badania należały: tachyarytmie nadkomorowe (trzepotanie i migotanie przedsionków, częstoskurcze przedsionkowe), przedwczesne pobudzenia nadkomorowe i komorowe, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (z wyjątkiem bloku przedsionkowo-komorowego pierwszego stopnia), wszczepiony sztuczny stymulator serca, zastawkowe wady serca. Grupę kontrolną stanowiły osoby zdrowe, bez wywiadu w kierunku nadciśnienia tętniczego, cukrzycy t.2, choroby niedokrwiennej serca i innych chorób sercowo-naczyniowych oraz bez nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym i echokardiograficznym. Charakteryzując grupę kontrolną podano informację: „Wśród badanych osób w grupie kontrolnej 11 osób (35,4%) paliło papierosy.” Brakuje takiej informacji powyżej przy opisie grup z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca, co w tym miejscu czyni powyższą informację jako mało przydatną.

Wszyscy pacjenci podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu. Zgodę na przeprowadzenia badania wydała Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu w dniu 12.03.2015r.

Wyniki badań poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem właściwie dobranych testów za pomocą programu Statistica 13.0 PL. W opisie metod statystycznych Autor wspomina o wygenerowaniu rycin obrazujących analizowane korelacje liniowe. W opinii Recenzenta umieszczenie ich, przynajmniej wybranych, w rozprawie dałoby szersze spojrzenie na wykazane zależności niż posługiwanie się jedynie wartością współczynnika korelacji r .

Należy podkreślić jednak, że dobór metod badawczych jest prawidłowy, a ich opis świadczy o dobrym przygotowaniu Doktoranta do prowadzonych badań.

Wyniki badań przedstawiono w rozdziale czwartym (Wyniki), ujęte one zostały w 21 tabelach. Autor uzyskał istotne wyniki o znaczeniu praktycznym. U chorych z nadciśnieniem tętniczym wykazano zwiększoną lokalną sztywność tętnicy szyjnej wspólnej, obniżony wskaźnik rozszerzalności aorty oraz podwyższone ciśnienie tętna w porównaniu do grupy

kontrolnej. Analiza natężenia fali (*wave intensity*) wykazała, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym rośnie energia fali krwi wyrzuconej z lewej komory (wartość W_1) oraz energia fali odbitej w krążeniu systemowym (wartość NA) w porównaniu do grupy kontrolnej. Wykazano dodatnią korelację wskaźnika W_1 krzywej natężenia fali ze wskaźnikiem rozszerzalności aorty i ujemną ze wskaźnikiem lokalnej sztywności tętnicy szyjnej wspólnej (*beta*) w całej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym. Parametr W_1 analizy natężenia fali (tj. amplituda wczesnoskurczowego załamka fali wyrzutu krwi z lewej komory) w podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym z przerostem i bez przerostu lewej komory oraz w podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym z dysfunkcją rozkurczową i bez dysfunkcji rozkurczowej lewej komory był istotnie wyższy niż u osób zdrowych. Wskaźniki W_1 i NA analizy *wave intensity* w grupie chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową były dodatnio skorelowane z echokardiograficznymi parametrami kurczliwości lewej komory, natomiast parametr W_1 był ujemnie skorelowany z czasem przedwyrzutowym lewej komory (PEP), ilorazem PEP/LVET oraz wskaźnikiem sprzężenia komorowo- tętniczego VAC. Po raz pierwszy wykazano, że wartość W_1 koreluje u chorych z niewydolnością serca ze wskaźnikami interakcji sercowo-naczyniowej PEP/LVET i VAC, które mają potwierdzone znaczenie w ocenie odpowiedzi na terapię resynchronizującą.

Analizując tabele zamieszczone w rozdziale wyniki zwrócono uwagę na pewną nieścisłość. Według informacji w tabeli 2 palenie papierosów dotyczyło 45,8% osób z grupy kontrolnej, wcześniej w rozdziale „Pacjenci włączeni do badania” podano, że „Wśród badanych osób w grupie kontrolnej 11 osób (35,4%) paliło papierosy.” Nasuwa się pytanie skąd taka różnica. Zwraca również uwagę, że przy opisie kolejnych modeli regresji nie podano jakie zmienne wyjściowo uwzględniono w analizie jako potencjalne zmienne niezależne. W związku z powyższym nie można jednoznacznie określić, czy modele te uwzględniają obserwowane różnice w parametrach klinicznych pomiędzy badanymi grupami chorych, które mogłyby być uważane za czynniki wpływające na uzyskane wyniki badań.

W rozdziale piątym (Dyskusja) Autor przedyskutował wyniki własne na tle danych z piśmiennictwa. Przyniesione piśmiennictwo jest dowodem na dobrą znajomość badanej problematyki. Szczegółowa analiza piśmiennictwa przemawia za uzasadnionym podjęciem problematyki badawczej przez Doktoranta. Po rozdziale Dyskusja Doktorant zamieścił dwa krótkie rozdziały: rozdział szósty (Ograniczenia Badania) i rozdział siódmy (Zalety Badania). Zwłaszcza rozdział Ograniczenia Badania jest bardzo cenny, ponieważ wskazuje na umiejętność krytycznego spojrzenia na własną pracę.

W ostatnim, ósmym rozdziale (Wnioski) Autor przedstawił jedenaście wniosków, odpowiadających postawionemu celowi pracy i wynikających z przeprowadzonych badań.

Piśmiennictwo zostało prawidłowo opracowane i cytowane, zawiera 122 pozycje.

Cała praca przygotowana została w sposób logiczny i przejrzysty, a uzyskane wyniki mogą stanowić bardzo cenny materiał do przygotowania w przyszłości wartościowych publikacji.

Reasumując, rozprawa doktorska lek. Wojciecha Rycharda pt. „Analiza *wave intensity* w ocenie interakcji sercowo-naczyniowej w wybranych jednostkach chorobowych” spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i

tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2003, Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

Reasumując, rekomenduję Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Wojciecha Rycharda do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na znaczące aspekty poznawcze i praktyczne przeprowadzonych badań przedkładam wniosek o wyróżnienie recenzowanej rozprawy doktorskiej.

Dr hab. n. med. Rafał Poręba

dr hab. n. med. Rafał Poręba
specjalista chorób wewnętrznych
kardiolog
4190345

R. Poręba