

dr hab. n. med. Marcin Sadowski, prof. uczelni  
Zakład Anatomii, Instytut Nauk Medycznych  
Collegium Medicum, Uniwersytet  
Jana Kochanowskiego w Kielcach

Pracownia Hemodynamiki i Ośrodek Implantacji  
Stymulatorów Serca, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii  
Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach

*”Ruch zastąpi prawie każdy lek,  
podczas gdy żaden lek nie zastąpi ruchu”*

*Wojciech Oczko (1537-1599)  
nadworny lekarz Stefana Batorego*

## **RECENZJA**

### **rozprawy doktorskiej lek. Bogusławy Olpińskiej pt. „Wpływ wczesnej rehabilitacji pozawałowej na sztywność tętniczą u chorych z zawałem serca”.**

Mimo znaczącego postępu w kardiologii interwencyjnej, elektroterapii chorób serca, kardiochirurgii i farmakoterapii kardiologicznej choroba niedokrwienna serca, wraz z jej najgroźniejszą manifestacją – zawałem serca, niezmiennie pozostaje na pierwszym miejscu przyczyn zgonów. Wobec wzrastającej liczby zachorowań wczesne rozpoznawanie oraz stratyfikacja ryzyka za pomocą technik nieinwazyjnych zdobywają coraz wyższą pozycję w zaleceniach towarzystw naukowych, a ich rola w wykrywaniu przedklinicznych stadiów choroby oraz w przewidywaniu niekorzystnych zdarzeń staje się niepodważalna. Ultrasonograficzne techniki obrazowania stanowią obecnie podstawę rozpoznawania oraz monitorowania leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego. Wśród nich ocena sztywności tętnic, będącej pochodną zmian degeneracyjnych w ścianie naczyniowej, zdobywa coraz większą popularność ze względu na jej powtarzalność i relatywnie niski koszt w stosunku do innych metod obrazowania, a także na udokumentowane znaczenie rokownicze. Ponieważ sztywność tętnic nie jest wyłącznie znaleziskiem wyrażającym postęp choroby, lecz aktywnie uczestniczy w patofizjologii nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca, strategie terapeutyczne mające na celu zmniejszenie nasilenia tego procesu stanowią obecnie obiekt wielu badań klinicznych. Poza niewątpliwymi korzyściami z farmakoterapii, istotną rolę przypisuje się również regularnej aktywności fizycznej, która poprzez modyfikację czynności układu współczulnego oraz poprawę funkcji śródbłonna skutkuje zmniejszeniem naprężenia

ściany naczyń, a tym samym zwiększa ich podatność i częściowo przywraca fizjologiczną rolę amortyzującą w mechanice przepływu tętniczego. U chorych po zawale serca udokumentowano korzystny wpływ rehabilitacji kardiologicznej w prewencji wtórnej, zmniejszeniu śmiertelności, poprawie wydolności krążeniowo-oddechowej i sprawności psychofizycznej. Wykazano również ilościową zależność wymienionych cech od „dawki” wysiłku fizycznego. Jednocześnie brakuje dostatecznie przekonującego wyjaśnienia sposobu, w jaki wysiłek fizyczny przyczynia się do tak korzystnych zmian, bowiem redukcja klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego uzasadnia je tylko częściowo. Z tego powodu metody stosowane pierwotnie do wykrywania przedklinicznych stadiów choroby (w tym wspomniana ocena sztywności tętnic) mogą znaleźć zastosowanie w monitorowaniu rehabilitacji kardiologicznej oraz przyczynić się do pełniejszego wyjaśnienia ciągu patofizjologicznych powiązań oraz zidentyfikować czynniki decydujące o spodziewanych korzyściach z takiego postępowania. Z tych powodów wysiłek badawczy doktorantki uważam za w pełni uzasadniony.

Przedstawiona do recenzji rozprawa odzwierciedla typowy układ pracy badawczej. We wstępie doktorantka wyczerpująco przedstawia patofizjologię sztywności tętnic, zależności pomiędzy sztywnością tętnic a chorobą wieńcową oraz opisuje metody pomiaru sztywności tętnic. Następnie wprowadza czytelnika w zagadnienia związane z podejściem terapeutycznym mającym na celu zmniejszenie sztywności tętnic z uwzględnieniem wpływu leków oraz metod nefarmakologicznych. Koncentruje się na mechanizmach redukcji parametrów sztywności tętnic poprzez regularną aktywność fizyczną. W końcowej części wstępu znajduje się obszerny rozdział poświęcony problematyce zawału serca z uwzględnieniem patofizjologii, rehabilitacji kardiologicznej i programu Koordynowanej Opieki Specjalistycznej dla Pacjenta po zawale serca (KOS-zawał). Ciekawym uzupełnieniem tej części rozprawy jest krótki zarys historii rehabilitacji kardiologicznej.

W uzasadnieniu podjęcia badań doktorantka jasno wskazuje potrzebę przeprowadzenia badania precyzującego związek prognostyczny pomiędzy korzystnym wpływem powtarzanego treningu fizycznego na właściwości ściany tętnic za pomocą pomiaru wskaźników sztywności tętnic u chorych po zawale serca oraz ustalenia, które czynniki kliniczne, biochemiczne i echokardiograficzne pozwalają przewidzieć u chorego korzyść z rehabilitacji kardiologicznej w postaci redukcji parametrów sztywności tętnic.

Za główny cel rozprawy doktorantka obrała ocenę wpływu rehabilitacji kardiologicznej na wybrane parametry sztywności tętnic. Dla uzyskania pełnej i obiektywnej oceny problemu sformułowała następujące cele szczegółowe:

1. Zbadanie parametrów sztywności tętnic szyjnych u chorych z zawałem serca.
2. Określenie czynników wpływających na sztywność tętnic szyjnych pacjentów z zawałem serca.
3. Zbadanie wpływu wczesnej rehabilitacji kardiologicznej na wskaźniki sztywności tętnic szyjnych u chorych z zawałem serca (STEMI i NSTEMI).
4. Zbadanie wpływu wczesnej rehabilitacji kardiologicznej na czynniki wpływające na sztywność tętnic szyjnych spośród wybranych parametrów klinicznych, biochemicznych i echokardiograficznych u chorych z zawałem serca.
5. Określenie predyktorów uzyskania poprawy sztywności tętnic szyjnych po wczesnej rehabilitacji kardiologicznej u chorych z zawałem serca.
6. Zbadanie zależności pomiędzy parametrami sztywności tętnicy szyjnej a wydolnością fizyczną u chorych z zawałem serca po rehabilitacji kardiologicznej.

Grupę badaną stanowiło 90 pacjentów w wieku średnio ok. 64 lat, w tym 28 kobiet (31,1%), hospitalizowanych w latach 2018-2019 w Oddziale Kardiologii Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka z powodu zawału serca, objętych programem Koordynowanej Opieki Specjalistycznej dla Pacjenta po zawale serca (KOS-zawał).

Wyjściowo grupę badaną podzielono na 2 podgrupy: Ba (z większą sztywnością tętnic, u których co najmniej dwa spośród beta, EP, PWV-beta były większe niż mediana, lub AC mniejsze niż mediana) i Bb (z mniejszą sztywnością tętnic, u których tylko jeden lub żaden z parametrów nie był większy niż mediana lub AC był mniejszy niż mediana). Po 6 tygodniach grupę badaną podzielono na 2 podgrupy: B1 (pacjenci, którzy po rehabilitacji kardiologicznej wykazali poprawę w zakresie co najmniej 2 parametrów sztywności: zmniejszenie EP, beta, PWV-beta lub zwiększenie AC) i B2 (pacjenci, którzy po rehabilitacji kardiologicznej wykazali poprawę w zakresie jednego lub nie wykazali poprawy żadnego z parametrów sztywności tętnic). Do grupy kontrolnej (K) włączono 30 pacjentów w wieku średnio ok. 63 lat, w tym 11 kobiet (36,7%) hospitalizowanych z powodu zawału serca, którzy z różnych przyczyn nie wzięli udziału w programie KOS-zawał. Po 6 tygodniach wszystkich pacjentów z zawałem serca podzielono na 2 podgrupy: (B+K)<sub>1</sub> (pacjenci, którzy po rehabilitacji kardiologicznej wykazali poprawę w zakresie co najmniej 2 parametrów sztywności) i (B+K)<sub>2</sub> (pacjenci, którzy po rehabilitacji kardiologicznej wykazali poprawę w zakresie jednego lub nie wykazali poprawy żadnego z parametrów sztywności tętnic). Grupę zdrową (Z) stanowiło 38 osób (średnia wieku 41 lat) bez czynników ryzyka sercowo- naczyniowego, zbadanych uprzednio dla ustalenia norm parametrów sztywności tętnicy szyjnej w populacji zdrowej.

W skład rehabilitacji kardiologicznej, oprócz kinezyterapii, włączono optymalizację farmakoterapii w celu kontroli ciśnienia tętniczego, profilu lipidowego i gospodarki węglowodanowej, wsparcie w zakresie rzucenia palenia tytoniu, kontrolę masy ciała, poradnictwo dietetyczne i ukierunkowanie na właściwe nawyki żywieniowe oraz edukację w zakresie schorzeń układu sercowo-naczyniowego.

Wszystkich pacjentów oceniono pod kątem występowania czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych: palenia papierosów, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2 i dyslipidemii.

U wszystkich pacjentów zbadano wzrost, masę ciała, obliczono wskaźnik masy ciała, dokonano pomiaru ciśnienia tętniczego oraz obliczono średnie ciśnienie tętnicze. W ramach pobytu szpitalnego oraz po 6 tygodniach dokonywano rutynowych oznaczeń profilu lipidowego, glikemii, hemoglobiny glikowanej, kreatyniny, NT-proBNP, troponiny T, CK-MB i białka C-reaktywnego.

Pomiaru wskaźników sztywności tętnic dokonywano dwukrotnie – w dniu wypisu ze szpitala oraz po upływie 6 tygodni. Badanie przeprowadzano metodą echo-tracking, przy pomocy aparatu ultrasonograficznego Aloka Hitachi  $\alpha$ -10, głowicą liniową o częstotliwości  $>7$  MHz, z użyciem aplikacji echo-tracking o wysokiej rozdzielczości. Pomiaru dokonywano w przekroju podłużnym prawej tętnicy szyjnej wspólnej. Aparat na podstawie pomiaru średnicy naczynia podczas skurczu i rozkurczu lewej komory w okresie kilkunastu cykli serca, automatycznie wykreślał krzywą zmian średnicy tętnicy szyjnej. Następnie dokonywano pomiaru ciśnienia tętniczego na tętnicy ramiennej i uśrednione z 2 pomiarów wartości wprowadzano do aplikacji aparatu ultrasonograficznego, która automatycznie wyliczała następujące wartości parametrów sztywności tętnic: wskaźnik sztywności beta (beta), moduł Petersona (EP), podatność tętnicy oraz lokalną jednopunktową prędkość fali tętna (PWV-beta).

Szczegółowy opis zastosowanych technik statystycznych wskazuje, że w większości są one poprawnie dobrane i przyczyniają się do wysokiego poziomu naukowego przeprowadzonych analiz. Na podstawie przeprowadzonych badań doktorantka uzyskała następujące wstępne wyniki charakteryzujące badaną grupę:

Grupa badana nie różniła się od grupy kontrolnej wiekiem ani rozkładem płci. Nie stwierdzono także różnic w zakresie BMI, występowania nadciśnienia tętniczego czy cukrzycy typu 2. Aktywny nikotynizm występował istotnie częściej w grupie kontrolnej. Obie grupy cechowały podobne wartości ciśnienia tętniczego. Nie stwierdzono istotnych różnic w profilach lipidowych, stężeniu kreatyniny, glikemii, hemoglobiny glikowanej, NT pro-BNP, CK-MB i CRP. Grupa badana i kontrolna różniły się istotnie rozkładem liczby zajętych w koronarografii tętnic wieńcowych. W grupie kontrolnej udział osób bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych był większy niż w grupie badanej. W grupie kontrolnej istotnie częściej stwierdzano przebyty wcześniej zawał serca. Pacjenci z grupy badanej istotnie częściej mieli wykonany zabieg PTCA. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie wyjściowej frakcji wyrzutowej lewej komory. Istotne różnice dotyczące stosowanych przy wypisie ze szpitala leków stwierdzono w przypadku blokerów kanału wapniowego (częściej w grupie kontrolnej), inhibitorów receptora mineralokortykoidowego (częściej w

grupie badanej oraz leków przeciwplatek: tikagreloru (częściej w grupie badanej) i kłopidogrelu (częściej w grupie kontrolnej), ale podwójną terapię przeciwplatekową stosowano w obu grupach z tą samą częstością.

W toku dalszych analiz uzyskano pełną charakterystykę badanej grupy z uwzględnieniem wszystkich celów badawczych, w tym również parametrów sztywności tętnic.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w zakresie wartości średnich wskaźników sztywności tętnic. W grupie badanej względem osób zdrowych stwierdzono istotnie większe średnie wartości beta, EP oraz PWV-beta. Wartość średnia AC była podobna w obu grupach. Względem grupy osób zdrowych w grupie kontrolnej stwierdzono istotnie większe wartości średnie EP, PWV-beta oraz AC), nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w zakresie wartości średnich beta. Średnia wartość wskaźnika sztywności beta w grupie osób zdrowych była istotnie mniejsza niż w grupie badanej, a różnica między grupą badaną i kontrolną była nieistotna. Wartość średnia EP w grupie osób zdrowych była istotnie mniejsza niż w grupie badanej, natomiast różnica pomiędzy grupą badaną i kontrolną była nieistotna. Wartość średnia PWV-beta w grupie osób zdrowych była istotnie mniejsza niż w grupie badanej, zaś różnica pomiędzy grupą badaną i kontrolną była nieistotna. Grupa badana, kontrolna i grupa osób zdrowych nie różniły się istotnie pod względem wartości średnich AC.

Doktorantka zbadała obecność korelacji liniowych pomiędzy parametrami sztywności tętnic a wartościami danych klinicznych, biochemicznych i echokardiograficznych w grupie badanej i kontrolnej łącznie.

W grupie pacjentów wiek dodatkowo korelował z beta, EP i PWV-beta. Stwierdzono także dotatnią korelację SBP z EP, SBP z PWV-beta, DBP z AC oraz PP z PWV-beta. Stwierdzono dotatnią korelację BMI z AC. Nie wykazano korelacji pomiędzy liczbą tętnic wieńcowych ani wyjściową wartością LVEF a wyjściowymi wartościami parametrów sztywności tętnicy szyjnej.

Porównano również parametry sztywności tętnic w zależności od występowania chorób towarzyszących.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym prezentowali większe wartości średnie beta, EP i PWV-beta względem pacjentów bez nadciśnienia tętniczego. U palaczy tytoniu wykazano istotnie mniejsze wartości średnie EP i PWV-beta oraz większe wartości AC niż u pacjentów niepalących. Nie stwierdzono wpływu cukrzycy i otyłości na parametry sztywności tętnic.

Istotną część rozprawy stanowi opis wyników po 6 tygodniach obserwacji.

W grupie badanej stwierdzono istotnie mniejsze względem grupy kontrolnej wartości średnie beta, EP i PWV-beta. Stwierdzono również mniejsze wartości średnie ciśnienia tętniczego w grupie badanej względem grupy kontrolnej. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną wśród czynników potencjalnie

wpływających na sztywność tętnic: TC, LDL-C, HDL-C, trójglicerydów, HbA1c. W grupie badanej po rehabilitacji kardiologicznej istotnie wzrósł odsetek pacjentów z LDL-C<70mg/dl, natomiast w grupie kontrolnej zmiana ta nie była istotna. Nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie średnich wartości LVEF po 6 tygodniach.

W analizach *post hoc* dokonano porównań pomiędzy chorymi, u których odnotowano po 6 tygodniach poprawę w zakresie co najmniej 2 parametrów sztywności tętnic (redukcję EP, PWV-beta, beta lub zwiększenie AC) oraz chorymi, u których stwierdzono poprawę w zakresie jednego lub nie stwierdzano poprawy żadnego parametru sztywności tętnic.

W obu tych grupach odnotowano istotny wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory.

Doktorantka podjęła próbę wyznaczenia predyktorów uzyskania poprawy sztywności tętnic. Na podstawie analizy krzywych ROC wyznaczono wartości progowe warunkujące uzyskanie korzyści z rehabilitacji kardiologicznej dla czynników klinicznych, biochemicznych i echokardiograficznych. Przedstawiono wyniki analizy regresji jednoczynnikowej predyktorów uzyskania poprawy parametrów sztywności tętnic po rehabilitacji kardiologicznej:

Pacjenci, którzy przed rozpoczęciem rehabilitacji mieli SBP ≤ 120 mmHg wykazują blisko 3-krotnie większe prawdopodobieństwo poprawy parametrów sztywności tętnic w wyniku rehabilitacji (OR 2,74) względem pacjentów z SBP >120 mmHg. Stwierdzono także, że pacjenci LVEF do 43% wykazują 5-krotnie większe prawdopodobieństwo poprawy parametrów sztywności tętnic (OR 5,05).

W wyniku analizy regresji liniowej stwierdzono zależność pomiędzy zmianami parametrów sztywności tętnic a zmianami wartości ciśnienia tętniczego zachodzącymi w wyniku rehabilitacji kardiologicznej.

Zmniejszeniu SBP o 1 mm Hg towarzyszyło zmniejszenie EP średnio o 0,822 kPa, PWV-beta o 0,018 oraz zwiększenie AC o 0,005. Zwiększenie DBP o 1 mm Hg było związane ze zmniejszeniem beta o 0,049 oraz zwiększeniem AC o 0,006. Zmniejszeniu MAP o 1 mm Hg towarzyszyło zmniejszenie EP o 0,649 i PWV-beta o 0,018, a zmniejszenie PP o 1 mm Hg było związane ze zmniejszeniem beta o 0,054, EP o 1,107, PWV-beta o 0,020 i AC (o 0,011). Czyli zmniejszenie składowej pulsacyjnej ciśnienia tętniczego towarzyszyło poprawie każdego z czterech parametrów sztywności tętnic, natomiast zmniejszenie składowej stałej ciśnienia tętniczego było związane z redukcją EP i PWV-beta. Nie stwierdzono natomiast zależności pomiędzy zmianą parametrów sztywności tętnic a zmianą stężenia lipidów w surowicy.

Przeprowadzono również kompleksową analizę wskaźników wydolności fizycznej w grupie badanej wyjściowo i po rehabilitacji kardiologicznej w zestawieniu z parametrami sztywności tętnic.

Stwierdzono istotną poprawę wydolności fizycznej w postaci większego wskaźnika wydolności fizycznej (MET) oraz istotnie dłuższego czasu trwania wysiłku fizycznego. Nie wykazano korelacji pomiędzy wyjściowymi wartościami parametrów sztywności tętnic a wskaźnikiem tolerancji wysiłku oraz zmianą tego wskaźnika tolerancji wysiłku po 6 tygodniach. Analiza regresji liniowej wskazuje na brak istotnej zależności pomiędzy zmianą parametrów sztywności tętnic a przyrostem wskaźnika tolerancji fizycznej (MET) po rehabilitacji kardiologicznej. Wskaźniki wydolności fizycznej (wyjściowe i po rehabilitacji kardiologicznej) w podgrupach różniących się wyjściowymi wartościami parametrów sztywności tętnic nie różniły się istotnie.

W podsumowaniu wyników wszystkich analiz doktorantka stwierdza, co następuje:

1. Sztywność lokalna tętnic szyjnych jest wyjściowo wyższa u chorych z zawałem serca niż w grupie osób zdrowych.
2. Analiza czynników wpływających na wyjściową sztywność tętnic w grupie pacjentów z zawałem serca wykazała:
  - dodatnią korelację parametrów sztywności tętnic beta, PWV-beta, EP z wiekiem,
  - dodatnią korelację parametrów sztywności tętnic z wartościami ciśnienia tętniczego: SBP z EP, PWV-beta, DBP z AC oraz PP z PWV-beta,
  - paradoksalną, dodatnią korelację podatności tętnic (AC) z wskaźnikiem BMI,
  - wyższe wartości średnie parametrów sztywności tętnic beta, EP, PWV-beta u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym względem pacjentów bez nadciśnienia tętniczego,
  - wyższe wartości średnie parametrów sztywności tętnic EP, PWV-beta i AC u niepalących względem palaczy tytoniu.
3. Wyjściowo wykazano, że pacjenci z zawałem serca i wyższym wskaźnikiem sztywności beta wykazują tendencję w kierunku niższej wydolności fizycznej wyrażonej szczytową intensywnością wysiłku.
4. Wykazano wpływ wczesnej rehabilitacji kardiologicznej na poprawę parametrów sztywności tętnic w okresie 6 tygodni po zawale serca.
5. Predyktorami uzyskania poprawy parametrów sztywności tętnic okazały się niższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego oraz niższa frakcja wyrzutu lewej komory.
6. Po 6 tygodniach obserwacji stwierdzono istotnie niższe wartości ciśnień krwi SBP, DBP oraz MAP w grupie rehabilitowanej względem grupy kontrolnej oraz istotny wzrost odsetka pacjentów z docelowym stężeniem LDL-C w grupie rehabilitowanej.

7. W wyniku rehabilitacji kardiologicznej, po 6 tygodniach u pacjentów z zawałem serca z grupy B poprawiła się istotnie wydolność fizyczna oceniana na podstawie szczytowej intensywności wysiłku.
8. Nie zaobserwowano związku wyjściowych wartości parametrów sztywności tętnic z osiąganą w wyniku rehabilitacji kardiologicznej poprawą wydolności fizycznej ani wpływu redukcji parametrów sztywności tętnic na wzrost wydolności fizycznej.

Mimo niewątpliwych walorów poznawczych i merytorycznych rozprawy zawiera ona pewne niejasności skutkujące wątpliwościami, które jestem zobowiązany wypunktować (w kolejności ich występowania w rozprawie). Większość z nich dotyczy poprawności językowej lub drobnych pomyłek edytorskich. Kwestie istotne pod względem merytorycznym zaznaczono czcionką wytłuszczoną:

- na stronie tytułowej cudzysłów w tytule jest zbędny,
- niezgodność numeracji stron ze spisem treści (przesunięcie o 1),
- s. 6, „sztywność tętnic jest terminem odwrotnym” – sztywność nie jest terminem odwrotnym, jest po prostu odrębnym terminem, natomiast wielkość fizyczna reprezentowana przez sztywność jest matematyczną odwrotnością podatności,
- s. 9, l. 12, „cfPWV” – nie wyjaśniony skrót,
- **s. 28 – brakuje opisu oceny wielkości próby lub podania powodu, dla którego takiej analizy nie przeprowadzono,**
- s. 28 i następane – doktorantka, porównując ciągłe wartości liczbowe, używa przymiotników „wyższy” lub „niższy” w różnych formach deklinacyjnych, podczas gdy liczba może być względem innej liczby większa lub mniejsza, tym samym sztywność tętnic wyrażona jakimś parametrem będzie większa, a nie wyższa,
- s. 28 i następane, przed „lub” i „oraz” nie stawia się przecinka,
- s. 29 – podział na podgrupy, choć uzasadniony matematycznie, jest nieco skomplikowany; istnieje potrzeba sporządzenia grafiki wskazującej przepływ chorych pomiędzy grupami, tzw. „flow chart”,
- s. 30, l. 11 – „gg”, co ten skrót oznacza?,
- s. 35, l. 4 – „osi serca”, powinno być „osi elektrycznej serca”,
- s. 36, l. 15 – „waga”, powinno być „masa ciała”, wykładnik potęgi 2 powinien być w indeksie górnym,
- s. 36, l. 17 i s. 79, l. 9 – „tętnicy ramieniowej”, powinno być „tętnicy ramiennej”,



- s. 36, l. 30 – „glukoza przygodna”, powinno być „glikemia przygodna”, gdyż stężenie glukozy można mierzyć w różnych płynach ustrojowych,
- s. 37, l. 13 – „bliźszej i dalszej ściany tętnicy”; tętnica szyjna wspólna nie ma ściany bliźszej i dalszej, gdyż w pozycji anatomicznej jest ułożona niemal pionowo; określenie „ściana przednia lub tylna” również będzie nieprecyzyjne, a z pewnością nie są to terminy anatomiczne, poza tym w strukturze o kształcie rury (a taką jest w istocie tętnica szyjna) trudno wyróżnić jakikolwiek fragment ściany, szczególnie, że w USG nie widzimy „ściany”, a jedynie jej przekrój podłużny,
- **s. 37 i 38 – wzory zaprezentowane w jednej linii są nieczytelne, piętrowe ułamki, także ten z pierwiastkiem kwadratowym należało przedstawić za pomocą edytora równań; szczególnie wzór na AC budzi pewne wątpliwości, ponieważ jego struktura ( $\pi$ , kwadraty  $D_s$  i  $D_d$ ) oraz jednostki miary sugerują, że chodzi o zmianę poprzecznego przekroju tętnicy ( $\text{mm}^2$ ), nie zaś jej średnicy, co ma istotne znaczenie matematyczne (nieliniowa, a wykładnicza zależność pola koła od średnicy); zagadnienie to wymaga szczegółowego wyjaśnienia, ponieważ pomiar ten jest kluczowy dla formułowania wyników i wniosków,**
- s. 38, l. 12 – „akcja serca” jest niefortunnym sformułowaniem, „czynność” lub „częstość” będą zdecydowanie lepsze,
- s. 39 - brakuje komentarza na temat poprawki Bonferroniego ze względu na jej dyskusyjną (zbyt restrykcyjną) rolę we wnioskowaniu statystycznym; *nota bene* Olive Jean Dunn (1915-2008) była kobietą, zatem poprawnie należy pisać „test Dunn”, nie zaś „test Dunna”,
- s. 40, l. 1 – czy na pewno chodzi o „współczynnik regresji”, a nie „korelacji”?,
- s. 42, l. 10 – jeśli różnica była nieistotna statystycznie, nie można napisać, że NSTEMI był częstszy, ponieważ statystycznie występowały z równą częstością,
- s. 42, l. 12 i następane – „ilość tętnic”, tętnica to rzeczownik policzalny, zatem poprawnie powinno być „liczba tętnic”,
- **s. 45 i tabela 9 – w tekście i w tytule tabeli doktorantka wskazuje, że w tabeli 9 podano „korelacje pomiędzy wyjściowymi parametrami sztywności tętnic i czynnikami wpływającymi na sztywność tętnic”, podczas gdy w tabeli widnieją wartości statystyk testu t wraz z ich istotnością, co nie ma matematycznego sensu; zgodnie z tytułem tabeli wartości należałoby zinterpretować, że nadciśnienie tętnicze jest skorelowane z beta itp. – czy wartość dychotomiczna „nadciśnienie**

tętnicze” może być skorelowana z wartością ciągłą, jaką jest beta?; ponadto, gdyby przyjęć interpretację wskazaną w dalszej części tekstu, tj. że „pacjenci z nadciśnieniem tętniczym prezentowali wyższe wartości beta” – co jest zdecydowanie poprawne matematycznie i pasuje do danych z tabeli – w rozprawie nie podano wyników liczbowych uzasadniających taki wniosek (same wartości statystyk, to za mało),

- s. 46 – jakie jest patofizjologiczne uzasadnienie oceny sztywności tętnic w zależności od klasyfikacji STEMI vs. NSTEMI?
- s. 50 – „przed i po rehabilitacji”, przysłówki te wymagają innego przypadku gramatycznego, powinno być „przed rehabilitacją i po niej” albo „przed rehabilitacją i po rehabilitacji”,
- s. 51, l. 6 – „stwierdzono korelację na poziomie tendencji statystycznej”, sformułowanie to zupełnie nie pasuje do pracy naukowej,  $p=0,066$  wyklucza takie wnioskowanie, *nota bene* analizą trendów zajmuje się zupełnie inny dział statystyki,
- s. 57, l. 17 – „nie przeprowadzono analizy związku sztywności tętnic ze skalą SYNTAX”, uwaga ta sugeruje potrzebę takiej analizy, zatem warto ją przeprowadzić, a wyniki opublikować,
- s. 75 – w ostatnim akapicie brakuje przecinków w zdaniu złożonym,
- s. 77 – wniosek drugi zawiera dane, które były podstawą wątpliwości opisanych do s. 45 i tabeli 9, wymaga to weryfikacji i uzasadnienia,
- s. 77 – wniosek trzeci jest nieuprawniony, dane liczbowe go nie uzasadniają (patrz uwaga do s. 51, l. 6),
- s. 79 – relatywnie (ale względem jakiej innej liczebności?) mała liczebność grupy nie musi stanowić ograniczenia pracy, a tej wątpliwości nie byłoby, gdy przeprowadzono ocenę wielkości próby (patrz uwaga do s. 28); do ograniczeń pracy należy dodać ograniczenia wynikające z samej metody „echo tracking”, szczegółowo opisane w poz. 9 piśmiennictwa.

Zamieszczona powyżej lista wątpliwości i usterek nie wpływa negatywnie na końcową ocenę rozprawy, uzyskanych wyników oraz płynących z nich wniosków. Za bardzo wartościowy należy uznać wstęp, który w połączeniu ze szczegółową dyskusją wraz ze starannie wyselekcjonowanym piśmiennictwem stanowi pełne podsumowanie stanu wiedzy na temat pomiaru sztywności tętnic i jego zastosowania w praktyce klinicznej. Do niewątpliwych walorów rozprawy należy jej aspekt praktyczny, a ewentualne doprecyzowanie kryteriów

pomiarowych może przyczynić się do opracowania niezwykle przydatnego narzędzia do przesiewowej diagnostyki w kwalifikacji pacjentów do różnych modeli rehabilitacji kardiologicznej.

Dodatkowo zwraca uwagę umiejętność syntetycznego myślenia doktorantki, precyzja formułowania myśli oraz zwięzły i jasny przekaz, które wraz z niezwykle staranną redakcją rozprawy łącznie czynią ją bardzo czytelną i przejrzystą.

W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że przedstawiona do recenzji rozprawa spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dn. 14.3.2003. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) oraz wymogi stawiane kandydatom na stopień doktora nauk medycznych.

Jednocześnie mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Bogusławy Ołpińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kielce, 04.01.2021.

dr hab. n. med.  
Marcin Sadowski  
specjalista kardiologii  
i chorób wewnętrznych  
1219565

