



Warszawa, 6 czerwca 2022 roku

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Marleny Dubatówki:

### **Czynniki warunkujące dysfunkcję rozkurczową lewej komory w różnych grupach pacjentów**

Zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory stanowią podłoże rozwoju niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (*heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF), której częstość występowania stale rośnie w związku ze starzeniem się społeczeństwa. Szacuje się, że HFpEF stanie się najczęstszym fenotypem niewydolności serca (*heart failure*, HF) wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia HF. Występowanie HFpEF wiąże się z pogorszeniem tolerancji wysiłku i jakości życia, ryzykiem hospitalizacji z powodu HF (z istotnym obciążeniem systemu opieki zdrowotnej), i wreszcie, istotnie zwiększonym ryzykiem zgonu. Do znanych, „klasycznych” czynników ryzyka rozwoju dysfunkcji rozkurczowej i HFpEF należą m.in. starszy wiek, nadciśnienie tętnicze, otyłość i zespół metaboliczny, a także przewlekła choroba nerek, a wśród postulowanych patomechanizmów wymienić należy dysfunkcję mikrokrążenia czy subkliniczny stan zapalny. Jednak nasza wiedza na temat patogenezy i czynników ryzyka dysfunkcji rozkurczowej lewej komory i HFpEF pozostaje niewystarczająca. Do niedawna nie dysponowaliśmy także żadnym lekiem skutecznym w terapii HFpEF.

W świetle powyższych rozważań, **temat pracy** mgr Marleny Dubatówki oceniam jako bardzo aktualny, ważny poznawczo i mający istotne implikacje kliniczne.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska jest oparta na cyklu **2 prac oryginalnych**, opublikowanych w języku angielskim w czasopismach recenzowanych: międzynarodowym czasopiśmie *Journal of Clinical Medicine* (Impact Factor: 4,242, punktacja MEiN: 140) oraz czasopiśmie *Folica Cardiologica* (punktacja MEiN: 40). Doktorantka jest pierwszą Autorką obu tych artykułów, a dołączone do rozprawy oświadczenia wszystkich Współautorów wskazują na znaczący

indywidualny wkład Doktorantki w opracowanie koncepcji badań, rekrutację pacjentów, zbieranie, analizę i interpretację danych oraz przygotowanie tekstu manuskryptów. Oprócz dwóch w.w. prac włączonych do cyklu w niniejszej rozprawie doktorskiej, Doktorantka jest Współautorką 16 innych publikacji o łącznym Impact Factor 65,328 (punktacja MEiN 2060) oraz 39 doniesień zjazdowych, co pokazuje dużą aktywność naukową Doktorantki.

Rozprawa została opatrzona spisem treści, wykazem stosowanych skrótów, wprowadzeniem, opisem celów projektu badawczego, opisem materiałów i metod, omówieniem wyników, wnioskami, wykazem publikacji stanowiących rozprawę doktorską, streszczeniami w języku polskim i angielskim, wykazem piśmiennictwa, oświadczeniami Doktorantki i Współautorów oraz zgodą Komisji Bioetycznej. Całość została zredagowana przejrzyście i starannie.

**Tytuł pracy** właściwie odzwierciedla treść rozprawy.

**Wprowadzenie** stanowi wartościowy element rozprawy, w którym Doktorantka uzasadnia podjęcie tematu badawczego, opisując patomechanizm i znane czynniki ryzyka dysfunkcji rozkurczowej lewej komory, odnosząc się przy tym do piśmiennictwa (w liczbie 41 pozycji). Odnosi się także do diagnostyki echokardiograficznej dysfunkcji rozkurczowej lewej komory. W opinii Recenzentki w tej części rozprawy można było nieco szerzej omówić zagadnienia związane z trudnościami w diagnostyce dysfunkcji rozkurczowej i HFpEF (co stanowi nierzadko istotny problem kliniczny), z uwzględnieniem roli testów wysiłkowych i innych badań dodatkowych, a także brak uznanych powszechnie kryteriów diagnostycznych i mnogość definicji dysfunkcji rozkurczowej i HFpEF – z odniesieniem do nowszych wytycznych i publikacji w tej dziedzinie, np. do europejskiego konsensusu Heart Failure Association i algorytmu HFA-PEFF (Pieske et al., Eur Heart J. 2019;40:3297-3317), amerykańskiej skali H2FPEF (Reddy et al., Circulation. 2018; 138: 861-870), aktualizacji 2020 wspomnianego przez Doktorantkę konsensusu ASE/EACVI z 2016 roku (Oh et al., JACC Cardiovasc Imaging. 2020; 13: 327–335), czy nawet definicji HFpEF przyjętych w ostatnich randomizowanych badaniach klinicznych (EMPEROR-Preserved czy PARAGON-HF).

**Cele naukowe pracy** zostały sformułowane trafnie i jednoznacznie. Doktorantka wyodrębniła jeden główny cel pracy i 3 cele szczegółowe.

**Materiał i metody** zostały opisane rzeczowo i przejrzyście. Na szczególne podkreślenie zasługuje bogata i przemyślana metodologia obu badań, w szczególności badania dotyczącego

chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym (PZW). W tej homogennej grupie, obejmującej 257 pacjentów po przebytych 12-18 miesięcy wcześniej ostrym zespole wieńcowym i/lub przezskórnej interwencji wieńcowej (z czego do analizy włączono ostatecznie 200 chorych), oprócz oceny echokardiograficznej i laboratoryjnej, przeprowadzono szereg badań dodatkowych, w tym ocenę składu ciała przy pomocy absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii (DEXA), ocenę sztywności tętnic przy pomocy prędkości fali i wskaźnika wzmocnienia, pomiar ciśnienia centralnego, czy pomiar siły uścisku dłoni przy użyciu dynamometru ręcznego. Powyższa pogłębiona analiza umożliwiła Doktorantce ocenę związku dysfunkcji rozkurczowej nie tylko z każdym z tych parametrów oddzielnie, ale także wyodrębnienie zmiennych najsilniej związanych z jej rozwojem. Takie „szerokie” podejście przybliżyło nas do lepszego zrozumienia patogenezy dysfunkcji rozkurczowej.

W drugiej pracy, dotyczącej oceny funkcji rozkurczowej lewej komory w grupie reprezentatywnej dla populacji mieszkańców Białegostoku (projekt BIAŁYSTOK PLUS), na szczególne uznanie zasługuje skala projektu, do którego ostatecznie włączono aż 648 osób bez istotnej choroby układu sercowo-naczyniowego. Ta część badania miała na celu ocenę częstości występowania dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w populacji ogólnej – a zatem u osób (pozornie?) zdrowych.

Drobne zastrzeżenia dotyczące metodologii (rozpoznawanie nadciśnienia tętniczego na pojedynczej wizycie – jednak uzasadnione w przypadku szerokiego badania populacyjnego) lub jej opisu (brak określenia w metodologii metody pomiaru objętości lewego przedsionka: jednopłaszczyznowa vs. dwupłaszczyznowa vs. 3D? a jeśli dwupłaszczyznowa, to czy metodą „area-length” czy zmodyfikowaną metodą Simpsona?) nie zmniejszają wartości merytorycznej rozprawy.

Nieco więcej wątpliwości budzą kryteria rozpoznawania dysfunkcji rozkurczowej przyjęte w rozprawie (połączenie kategorii „nieprawidłowy” i „nieokreślony” z zaleceń ASE/EACVI 2016; w przypadku kategorii „nieokreślony” należałoby wykonać echokardiograficzną rozkurczową próbę wysiłkową). Ponadto, w przypadku pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym (a zatem z chorobą mięśnia sercowego) zgodnie z wyżej wspomnianym dokumentem ASE/EACVI 2016 zamiast oceny obecności dysfunkcji rozkurczowej przy pomocy algorytmu A, należałoby raczej przeprowadzić ocenę stopnia tej dysfunkcji i szacowanych ciśnień w lewym przedsionku przy pomocy algorytmu B (który stosuje się u pacjentów z obniżoną EF, ale także u pacjentów z prawidłową EF, ale ze współistniejącą chorobą mięśnia sercowego). Doktorantka przedstawiła oba

te algorytmy w swoim artykule opublikowanym w *Journal of Clinical Medicine*, stąd moje pierwsze pytanie do Doktorantki: **Czy algorytm B (ocena stopnia dysfunkcji rozkurczowej i ciśnień w lewym przedsionku wg ASE/EACVI 2016) był stosowany w jakiejś podgrupie pacjentów z PZW?**

W opinii Recenzentki kryteria Europejskiej Grupy Badawczej ds. Rozkurczowej Niewydolności Serca z 1998 roku mają niską wartość w rozpoznawaniu dysfunkcji rozkurczowej lewej komory. Niemniej jednak ich wykorzystanie do porównania z kryteriami ASE/EACVI 2016 jest ciekawe poznawczo.

Metody statystyczne zostały dobrane prawidłowo. Zwraca uwagę dobre wykorzystanie modeli regresji logistycznej.

**Wyniki** zostały przedstawione szczegółowo, starannie i przejrzyście w obu artykułach oryginalnych, a także krótko i rzeczowo opisane w samej rozprawie. Niezwykle ciekawą i nowatorską obserwacją w populacji pacjentów z PZW jest związek dysfunkcji rozkurczowej lewej komory z mniejszą siłą uścisku dłoni i mniejszą gęstością mineralną kości – i to niezależnie od wieku. Co więcej, w analizie regresji logistycznej z krokową eliminacją zmiennych siła uścisku dłoni należała do najsilniejszych predyktorów dysfunkcji rozkurczowej lewej komory. Warto podkreślić, że Doktorantka jako pierwsza dokonała analizy tego związku. W dyskusji w artykule oryginalnym, Doktorantka wiąże tę zależność z wpływem aktywności fizycznej.

Z kolei szczegółowe tabele z wynikami parametrów echokardiograficznych, laboratoryjnych i antropometrycznych dla populacji z projektu BIAŁYSTOK PLUS stanowią cenny materiał porównawczy i punkt odniesienia do przyszłych analiz. W tej populacji zwraca uwagę związek dysfunkcji rozkurczowej lewej komory z obwodem szyi, co jest prawdopodobnie pierwszą tego typu obserwacją w literaturze. **W tym miejscu nasuwa się pytanie, czy w opinii Doktorantki zależność ta wynikała tylko ze związku dysfunkcji rozkurczowej z otyłością, czy też może częściowo z (w większości zapewne nierozpoznanymi) przypadkami obturacyjnego bezdechu sennego? Czy Doktorantka obserwowała związek obwodu szyi z nadciśnieniem tętniczym, w szczególności źle kontrolowanym?**

Bardzo ważny jest związek dysfunkcji rozkurczowej lewej komory z ciśnieniem centralnym – obserwowany w badaniu w populacji z projektu BIAŁYSTOK PLUS, ale nie odnotowany przez Doktorantkę w badaniu w grupie pacjentów z PZW. **Czy w opinii Doktorantki ta dyskrepancja**

wynika tylko z różnic w liczebności badanych grup (mniej liczna grupa chorych z PZW), czy też są możliwe inne jej przyczyny?

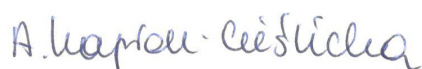
**Dyskusja** w obu publikacjach włączonych do cyklu jest rzeczowa i pozwala zrozumieć uzyskane wyniki w kontekście patogenezy rozwoju dysfunkcji rozkurczowej lewej komory. **Wnioski** odnoszą się do sformułowanych wyjściowo celów badania. W obu pracach znajdują się podrozdziały **Ograniczenia badania (Limitations)**, świadczące o dojrzałości badawczej Doktorantki.

**Streszczenia** w języku polskim i angielskim podsumowują najważniejsze aspekty rozprawy.

Należy podkreślić, że Doktorantka swoje badania przeprowadziła pod kierunkiem Pana Profesora Karola Kamińskiego, Kierownika Zakładu Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, uznanego Eksperta w dziedzinie badań z zakresu epidemiologii i prewencji sercowo-naczyniowej. Ogromna wiedza i doświadczenie Pana Profesora i jego Zespołu są gwarancją rzetelności naukowej przeprowadzonych badań.

**Podsumowując**, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktorantki i świadczy o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej, wymaganym od kandydata na stopień doktora nauk medycznych.

Rozprawa doktorska 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. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z prośbą o dopuszczenie mgr Marleny Dubatówki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, uwzględniając wysoką wartość merytoryczną rozprawy, jej nowatorskie aspekty i ważną poznawczo tematykę wnoszę o jej wyróżnienie.



dr hab. n. med. Agnieszka Kapłon-Cieślicka

I Katedra i Klinika Kardiologii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

---