

**Ocena rozprawy doktorskiej**  
**lek. med. Katarzyny Betkier-Lipińskiej**

**pt. Przydatność wieloczynnikowego kryterium echokardiograficznego oceny funkcji prawej komory serca u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową.**

Uwagi redakcyjne:

Praca liczy 116 stron, zawiera 19 tabel i 42 ryciny. Rozprawa ma typowy dla tego typu opracowań charakter i układ. Autorka cytuje w sposób konsekwentny 149 pozycji piśmiennictwa, głównie najnowszego, w ogromnej większości anglojęzycznego, choć nie pomija kilku klasycznych opracowań polskich z omawianego zakresu.

Cele i założenia pracy sformułowane są jasno, a wyniki i wnioski przedstawione precyzyjnie. Recenzent chciałby podkreślić, że przejrzystość wywodu ułatwia śledzenie nie tylko ważnych etapów pracy, lecz także wątpliwości omówionych we wstępie i dyskusji. Praca jest napisana poprawnym, przyjaznym językiem, z obowiązku recenzenta odnotowuję jednak obecność kilku literówek.

Uwagi merytoryczne:

Kiedy po raz pierwszy wziąłem do ręki tę pracę i przeczytałem jej tytuł, przygotowany już byłem na niezwykle interesującą lekturę. Z jednej strony bowiem niewydolność serca (NS) jest fascynującym zespołem klinicznym, który jest w ostatnich latach przedmiotem zainteresowania badaczy wielu obszarów, kardiomiopatia rozstrzeniowa zaś, przy złożonej, wielowątkowej i nie do końca jasnej patogenezie stanowi również obszar wielce interesujący. Począwszy od dociekań z zakresu patofizjologii i odkrywania kolejnych ogniw tego niebezpiecznego łańcucha, poprzez poszukiwanie nowych, skutecznych metod diagnostycznych, gdzie badanie echokardiograficzne pozostaje najważniejszą standardową procedurą, dodatkowo ciągle rozwijającą się technologicznie, aż po współczesne metody terapii, głównie farmakologicznej, a w ostatnim okresie także nefarmakologicznej

(urządzenia wszczepialne). Pomimo tych wysiłków rokowanie w tym zespole ciągle pozostawało złe, zwłaszcza w zaawansowanych, źle leczonych lub - co się niestety ciągle zdarza - nieleczonych postaciach. Ale w ostatnich latach doszło przecież do rzeczywistego przełomu terapeutycznego. Odkrycia badaczy nauk podstawowych pozwoliły wprowadzić na szeroką skalę do terapii nie tylko leki hamujące aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACE – inhibitory, antagoniści receptora  $AT_1$  dla angiotensyny, antagoniści aldosteronu nowych generacji), ale także leki beta-adrenolityczne, a ostatnio rewolucyjne wręcz rozwiązanie, jakim są inhibitory SGLT-2 (FLOZYNY). Spektakularne badania kliniczne na dużych grupach pacjentów prowadzone wg zasad *Evidence Based Medicine* (EBM) udokumentowały skuteczność tego typu interwencji w zasadzie w każdej postaci i każdym stopniu zaawansowania NS. Oczekujemy na spektakularne efekty we wdrażaniu tych zasad do codziennej praktyki klinicznej, nie dziwią zaś jednak próby poszukiwania nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych, zwłaszcza w jednostce chorobowej, którą zajęła się autorka rozprawy w sposób szczególnie dokładny – w kardiomiopatii rozstrzeniowej. Precyzyjniej założyła zbadanie funkcji prawej komory, nie tak dokładnie poznanej, a niezwykle ważnej rokowniczo. Znalezienie, opisanie i ocena nowych złożonych parametrów może przyczynić się do wcześniejszego rozpoznania, wnikliwszego nadzoru i skuteczniejszego leczenia tej grupy pacjentów.

Wobec tego wybór tematu pracy lekarz medycyny Katarzyny Betkier-Lipińskiej uważam za niezwykle trafny i wpisujący się w najbardziej aktualny nurt badawczy z zakresu współczesnej kardiologii klinicznej. Cieszę się, że kolejne pokolenie badaczy, stymulowane przez znakomitych PROMOTORÓW dostrzega konieczność prowadzenia tego typu eksploracji.

Autorka znakomicie wykorzystała okazję i znalazła grupę pacjentów, którą poddała precyzyjnej analizie, liczebność mogła być oczywiście bardziej imponująca, ale przy populacyjnej częstości choroby, blisko 30-osobowa grupa badanych jest wystarczająca do prowadzenia analizy i wyciągania wniosków.

W szerokim, niezwykle poprawnie przygotowanym merytorycznie i formalnie wstępie Autorka daje przegląd wiedzy na temat niewydolności serca, podkreślając niepokojące wskaźniki epidemiologiczne, które są w dalszym ciągu wyzwaniem dla systemu ochrony zdrowia. Ważnym obszarem jest badanie pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną funkcją skurczową komory, ich ilość jest niedoszacowana, a rokowanie niepewne pomimo postępu terapii, na co zwraca uwagę Doktorantka. Zwraca też uwagę na rosnący problem



występowania nadwagi, otyłości i cukrzycy, to prawdziwe, ogromne wyzwanie medyczne współczesnego świata.

W kolejnej części wstępu Autorka pokazuje kryteria rozpoznawania niewydolności serca, zwracając szczególną uwagę na parametry echokardiograficzne. Dalej odnosi się do manifestacji klinicznej choroby, opisuje precyzyjnie definicje i patogenezę kardiomiopatii rozstrzeniowej, dyskutując dojrzałe niejednoznaczne kryteria dla wartości LVEF dla postawienia rozpoznania. Następny rozdział, kluczowy dla zdefiniowania celów pracy opisuje dysfunkcję prawej komory w kardiomiopatii, to rozdział skondensowany, przemyślany, dobrze uzasadnia celowość podjęcia tematu, mógłby stać się odrębnym, ważnym opracowaniem poglądowym, warto taką pracę opublikować, namawiam do tego Autorkę. Kolejne rozważania dotyczą pozycji badania Echo w konfrontacji z badaniem za pomocą rezonansu magnetycznego, gdzie autorka konkluduje, że wobec nierównej dostępności metod badaniem z wyboru pozostaje jednak echokardiografia. Dalej czytelnik ma okazję poznać dokładnie parametry, jakie są możliwe w ocenie ECHO I MRI, to wzorowo napisana część rozprawy, ilustrowana również badaniami własnymi. Cały wstęp napisany jest jasno, dydaktycznie, jest to ważne odniesienie w kontekście celów pracy.

Kolejna część to sformułowanie założeń i celów pracy – przedstawione są one jasno i precyzyjnie, nie są zbyt rozbudowane, co czasem ma miejsce w tego typu opracowaniach. Wyjaśnienia w mojej opinii wymaga jedynie to na jakiej podstawie przede wszystkim opierano rozpoznanie kardiomiopatii rozstrzeniowej, bo w założeniach pracy i w materiale i metodologii pojawia się nieścisłość ( $LVEF < 45\%$  lub  $RVEF < 45\%$ ), proszę o krótkie wyjaśnienie tej kwestii w trakcie obrony.

Grupa badana opisana jest jasno, chciałbym zwrócić jednak Autorce uwagę na sformułowanie - otyłość patologiczna, wobec narastającego problemu choroby otyłościowej nie używamy raczej tego sformułowania, każda bowiem otyłość jest patologią, generującą liczne powikłania (opisano ich ponad 200).

Na wykonanie badań uzyskano oczywiście zgodę Komisji Bioetycznej.

Metody statystyczne użyte dla dokumentowania wyników są właściwe, współczesne, typowe dla tego typu opracowań.

Wyniki przedstawiono w dalszej części w czytelnych, jak pisałem wcześniej, tabelach i na rycinach. Ciekaw jestem jak tłumaczy Autorka fakt, że leczenie nie jest zgodne ze współczesnymi rekomendacjami, żaden z pacjentów nie przyjmował inhibitora SGLT-2, a dziś to rekomendacja klasy IA. Zwraca uwagę mała grupa pacjentów z cukrzycą, i bardzo

duży odsetek osób uzależnionych od tytoniu, to fakty, ale może jest jakieś ich wytłumaczenie?

Dyskusja rozpoczyna się od stwierdzenia, że kardiomiopatia rozstrzeniowa jest jedną z głównych przyczyn niewydolności serca, to opinia nieoczywista, chciałbym ją poddać pod dyskusję w czasie obrony, prosząc doktorantkę o przywołanie danych statystycznych dotyczących tej kwestii. Na kolejnych stronach Doktorantka analizuje celowość podjęcia pracy, wraca do badania MRI I ECHO, poddając je krytycznej ocenie, odnosi się do korelacji kliniczno-echokardiograficznych, przywołuje badania innych autorów, otwiera przestrzeń do dalszych badań, w tym oceny wpływu nowoczesnej terapii na rokowanie. To dojrzała, elegancko napisana część rozprawy.

Dalej Autorka pisze o ograniczeniach pracy, w mojej opinii jednym z nich jest brak publikacji prezentowanych badań, co ogranicza szansę na upowszechnienie praktycznych wniosków, które dalej następują, a brzmią one następująco:

1. Zaproponowane kryterium echokardiograficzne *RV score* identyfikuje dysfunkcję prawej komory u chorych z niewydolnością serca na tle kardiomiopatii rozstrzeniowej, charakteryzując się wysoką czułością (92%) przy satysfakcjonującej swoistości (67%).
2. Wieloparametryczne kryterium *RV score* umożliwia różnicowanie w zakresie wielu parametrów czynnościowych, biochemicznych czy morfologicznych.
3. Chorzy z niewydolnością serca na tle kardiomiopatii rozstrzeniowej i *RV score*  $\geq 2$  w porównaniu z *RV score*  $\leq 1$  prezentują gorszy stan czynnościowy, bardziej nasiloną dysfunkcję prawej i lewej komory, większe wymiary wszystkich jam serca, wyższe wskaźniki metaboliczne przeciążenia i uszkodzenia miokardium oraz gorszą funkcję nerek.

Brakuje troszkę wniosku aplikacyjnego (nawet ostrożnego), który rekomendowałby wykorzystanie tego wskaźnika.

Badania lek. med. Katarzyny Betkier-Lipińskiej są ważnym argumentem w dyskusji naukowej dotyczącej niewydolności serca w przebiegu kardiomiopatii rozstrzeniowej. Mają również istotny walor praktyczny. Drobne niedoskonałości nie mogą przesłonić wartości merytorycznej opracowania, którą uważam za wysoką.

Stwierdzam zatem, że powierzona mi do oceny dysertacja na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu lekarz medycyny Katarzyny Betkier-Lipińskiej spełnia warunki

stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych w myśl art.179 ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku (Dz.U. z 2022 r. poz 1010 z późn.zm.):

- stanowi autorskie i samodzielne rozwiązanie aktualnego problemu badawczego,
- jest należycie opracowana zarówno pod względem merytorycznym, jak i formalnym,
- ma nowatorską wartość poznawczą, która może być zastosowana w praktyce,
- dowodzi niewątpliwej znajomości przedstawianej przez Doktorantkę dziedziny.

Zwracam się wobec tego do Rady Naukowej Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego z wnioskiem o dopuszczenie Koleżanki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK  
III Kliniki Chorób Wewnętrznych i Kardiologii  
  
Prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz