

AUTOREFERAT

I. **IMIĘ I NAZWISKO:** Ewa Kowalik

II. **POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE – Z PODANIEM NAZWY, MIEJSCA I ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**

Lekarz: Akademia Medyczna w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny), I Wydział Lekarski, 18.06.2001r. Dyplom z wynikiem bardzo dobrym (nr dyplomu L 1674531573/01).

Magister: Szkoła Główna Handlowa w Warszawie, kierunek: Metody Ilościowe i Systemy informacyjne, 22.06.2004r. Dyplom z wynikiem bardzo dobrym (nr dyplomu 4340/SZ/UM/2004).

Tytuł pracy magisterskiej: *„Porównanie funkcjonowania systemów ochrony zdrowia w Polsce i w krajach Unii Europejskiej”*

Promotor: prof. dr hab. Tomasz Szapiro

Doktor nauk medycznych: Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Warszawa, 14.05.2008r.

Tytuł rozprawy doktorskiej: *„Charakterystyka funkcji prawej komory za pomocą ultradźwiękowych technik obrazowania odkształcenia regionalnego miokardium na przykładzie wybranych wad wrodzonych serca”*

Promotor: prof. dr hab. med. Mirosław Kowalski

Uzyskane specjalizacje:

27.11.2008 – specjalista chorób wewnętrznych

14.11.2013 – kardiolog

01.2016 – certification in Adult Transthoracic Echocardiography, European Association of Cardiovascular Imaging

III. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH

- 01.07.2014 – do dzisiaj adiunkt w Klinice Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie
- 01.02.2008 – 30.06.2014 lekarz specjalista w Klinice Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie
- 01.02.2003 – 31. 01.2008 lekarz rezydent w Klinice Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie
- 01.10.2001 – 31.10.2002 lekarz stażysta w Samodzielnym Publicznym Centralnym Szpitalu Klinicznym, ul. Banacha 1a, Warszawa

IV. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 R. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM (Dz. U. 2016 R. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.)

a) Tytuł osiągnięcia naukowego

„CZYNNOŚĆ KOMORY SYSTEMOWEJ U DOROSŁYCH Z WRODZONYM SKORYGOWANYM PRZEŁOŻENIEM PNI TĘTNICZYCH”

b) Autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa

1. **Kowalik E**, Mazurkiewicz Ł, Kowalski M, Klisiewicz A, Marczak M, Hoffman P. *Echocardiography vs magnetic resonance imaging in assessing ventricular function and systemic atrioventricular valve status in adults with congenitally corrected transposition of the great arteries*. Echocardiography. 2016 Nov;33(11):1697-1702. doi: 10.1111/echo.13339. Wydawca: WILEY
IF = 1,432; MNiSW = 20
2. **Kowalik E**, Klisiewicz A, Rybicka J, Biernacka EK, Hoffman P. *High sensitivity cardiac troponin T and systemic right ventricular function in adults with*

congenitally corrected transposition of the great arteries. Int J Cardiol. 2017 Mar 11. pii: S0167-5273(17)30590-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.043. [Epub ahead of print]. Wydawca: ELSEVIER.

IF = 4,638; MNiSW = 35

3. **Kowalik E**, Klisiewicz A, Biernacka EK, Hoffman P. *Pregnancy and long-term cardiovascular outcomes in women with congenitally corrected transposition of the great arteries*. Int J Gynaecol Obstet. 2014 May;125(2):154-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.10.022. Wydawca: ELSEVIER

IF = 1,537; MNiSW = 20

4. **Kowalik E**, Klisiewicz A, Biernacka EK, Hoffman P. *Assessment of systemic right ventricular function in adult overweight and obese patients with congenitally corrected transposition of the great arteries*. Kardiol Pol. 2017; 75(5):462-469. doi: 10.5603/KP.a2017.0036. Wydawca: VIA MEDICA

IF = 0,878; MNiSW = 15

ŁĄCZNY IMPACT FACTOR CYKLU PUBLIKACJI: 8,485

ŁĄCZNA PUNKTACJA MINISTERSTWA NAUKI I SZKOLNICTWA WYŻSZEGO (MNiSW) CYKLU PUBLIKACJI: 95

W załączeniu (**ZAŁĄCZNIK NUMER 7**) przedstawiono oświadczenia współautorów prac określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie ww. publikacji.

- c) **Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.**

1. Cel naukowy

Celem naukowym prezentowanego jednotematycznego cyklu publikacji jest ocena czynności komory systemowej (morfologicznie prawej) u dorosłych z wrodzonym skorygowanym przełożeniem pni tętniczych.

Prawa komora serca jest cienkościenną jamą o nieregularnym kształcie, która w warunkach fizjologicznych pełni rolę pompy tłoczącej krew w układzie niskociśnieniowym (z układu żył systemowych do krążenia płucnego). Grubość jej wolnej ściany jest trzykrotnie mniejsza niż komory lewej. Prawa komora jest bardziej podatna i lepiej adaptuje się do przewlekłego przeciążenia objętościowego niż przeciążenia ciśnieniowego, do którego dochodzi np. w przypadku istotnego zwężenia drogi odpływu prawej komory czy w przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Istnieją dwie sytuacje patofizjologiczne, w których komora morfologicznie prawa poddana jest znacznemu przeciążeniu ciśnieniowemu pełniąc rolę komory systemowej (ang. *systemic right ventricle, sRV*): u chorych po korekcji fizjologicznej przełożenia pni tętniczych (niezgodność komorowo-tętnicza i zgodność przedsionkowo-komorowa, ang. *transposition of the great arteries, d-TGA*) oraz u chorych z niezgodnością przedsionkowo-komorową i komorowo-tętniczą (wrodzone skorygowane przełożenie pni tętniczych, ang. *congenitally corrected transposition of the great arteries, ccTGA*). O ile u chorych z d-TGA po korekcji metodą Mustarda/Senninga komora morfologicznie prawa jest komorą systemową na skutek zabiegowego przekierowania spływów żylnych, to ccTGA jest jedynym naturalnie występującym modelem, w którym komora morfologicznie prawa funkcjonuje w układzie krążenia dużego. Wada występuje bardzo rzadko (ok. 0,5-1% wad wrodzonych serca) a przyczyny nieprawidłowego rozwoju embriologicznego serca prowadzące do jej powstania nie zostały ostatecznie poznane. Uważa się, że w wyniku zaburzeń rozwoju pierwotnej cewy sercowej - część opuszkowo-komorowa pierwotnego serca tworzy pętlę lewostronną zamiast prawostronnej - dochodzi do połączenia prawidłowo położonych przedsionków serca z niezgodnymi morfologicznie komorami. Anomalii tej towarzyszy nieprawidłowe skręcenie przegrody aortalno-płucnej (przełożenie wielkich naczyń). W efekcie przepływ krwi w układzie sercowo-naczyniowym nie jest zaburzony, a rozpoznanie ccTGA może być postawione dopiero w wieku dorosłym. Nieutlenowana krew z żył systemowych spływa bowiem do prawego przedsionka i przez zastawkę mitralną do komory morfologicznie lewej, która tłoczy krew do krążenia płucnego, natomiast utlenowana krew z żył płucnych spływa do lewego przedsionka i poprzez zastawkę trójdzielną do komory morfologicznie prawej, która tłoczy ją do aorty. Wada może być izolowana lub złożona. Do najczęściej współistniejących z ccTGA nieprawidłowości należą: ubytek przegrody międzykomorowej

(60-75%), zwężenie drogi odpływu komory podpłucnej (40-53%) oraz anomalie budowy zastawki trójdzielnej (systemowej zastawki przedsionkowo-komorowej (53-94%), (*Hornung T. i wsp., Heart 2010;96:1154-1161*). Dodatkowo u tych chorych mogą występować nieprawidłowości w strukturze węzła przedsionkowo-komorowego, co prowadzi do zaburzeń przewodzenia (ryzyko wystąpienia całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego wynosi ok. 2% rocznie), (*Warnes C., Circulation 2006;11:2699-2709*).

Długotrwałe zwiększone obciążenie następcze sRV prowadzi do przebudowy mięśnia nieprzystosowanego do funkcjonowania w układzie wysokociśnieniowym. Dochodzi do pogrubienia ściany komory i zmiany jej kształtu (rozstrzeni). Równocześnie obserwuje się zmiany architektury włókien mięśniowych - z przeważających w komorze prawej włókien podłużnych w kierunku włókien o przebiegu okrężnym (jak w komorze lewej). W przeciwieństwie jednak do lewej komory, w komorze systemowej morfologicznie prawej nie rejestruje się gradientu rotacji wzdłuż osi komory (*Petersen et al., JACC 2007;49:2450*). Co więcej, zaawansowane techniki rezonansu magnetycznego (obrazowanie tensora dyfuzji) wykazują, że opisane zmiany nie zachodzą jednorodnie w obrębie całego mięśnia komory (*Harmer et al., Eur Heart J, 2013*). W mięśniu sRV może dochodzić także do włóknienia, jednak w badaniach obrazowych nie potwierdzono jednoznacznie tego zjawiska u chorych z ccTGA. Przedstawione złożone mechanizmy kompensacyjne i patologiczny przerost mięśnia wraz z zaburzeniami mikrokrążenia (unaczynienie miokardium pochodzi tylko z jednej – prawej - tętnicy wieńcowej) prowadzą w dłuższym okresie obserwacji do dysfunkcji sRV i rozwoju niewydolności serca.

Wydolność fizyczna chorych z ccTGA jest w znacznym stopniu obniżona - wśród dorosłych z wrodzoną wadą serca niższe maksymalne zużycie tlenu w teście ergospirometrycznym obserwowano jedynie u chorych z sercem jednokomorowym i zespołem Eisenmengera (*Diller i wsp., Circulation 2005;112:828-835*). Nawet wśród chorych z zachowaną funkcją skurczową sRV w spoczynku, wartości maksymalnego zużycia tlenu osiągają jedynie 30-50% wartości należnej (*Fredriksen i wsp., Heart 2001;85:191-195*), co wynika z braku przyrostu frakcji wyrzutowej komory w wysiłku oraz nieadekwatnej reakcji chronotropowej. Historia naturalna pokazuje, że w przypadku wady izolowanej do dysfunkcji sRV i występowania objawów niewydolności serca dochodzi zwykle w czwartej/piątej dekadzie życia, choć opisywane są również przypadki długoletniego (powyżej 70 r.ż.) bezobjawowego przebiegu choroby, co potwierdzają również obserwacje z naszego ośrodka (*Kowalik i wsp., Kardiologia Pol*

2004;61:56-58). Do czynników ryzyka rozwoju niewydolności serca, oprócz wieku, należą: niedomykalność zastawki trójdzielnej i inne istotne wady współistniejące, przebyta operacja kardiochirurgiczna, zaburzenia rytmu serca oraz implantowany układ stymulujący (*Graham i wsp., J Am Coll Cardiol 2000;36:255-61*). Najnowsze prace wykazały natomiast, że zwężenie drogi odpływu komory podpłucnej wiąże się z lepszym rokowaniem u chorych z ccTGA, przy czym efekt ten jest zależny od stopnia zwężenia (*Helsen i wsp., Int J Cardiol 2015;196:1-6*). Obserwacja ta podkreśla znaczenie współoddziaływania komór i istotną rolę oceny czynności komory podpłucnej (morfologicznie lewej) u chorych z ccTGA. Wzrost ciśnienia w komorze podpłucnej powoduje przesunięcie przegrody międzykomorowej na stronę komory systemowej i zmianę kształtu sRV ze sferycznego na podłużny, co korzystnie wpływa na kształt aparatu podzastawkowego i redukcję wielkości fali zwrotnej trójdzielnej. W konsekwencji zwiększa się także napływ krwi do komory podpłucnej.

Teoretycznie, dodatkowe stany fizjologiczne (ciąża) oraz patofizjologiczne (nabyte choroby układu sercowo-naczyniowego) mogą zwiększać obciążenie sRV, a przez to nasilać/przyspieszać uszkodzenie miokardium i rozwój niewydolności serca.

W praktyce klinicznej szczególne znaczenie ma ciąża, która prowadzi do fizjologicznych zmian w układzie sercowo-naczyniowym modyfikujących hemodynamikę ccTGA. Obejmują one zwiększenie objętości krwi krążącej i rzutu serca z towarzyszącym spadkiem oporu obwodowego i ciśnienia tętniczego krwi. Natomiast w czasie porodu wartości ciśnienia tętniczego rosną, gwałtownie rośnie także rzut serca (o 50% w czasie skurczów partych, osiągając 80% wzrost we wczesnym okresie po porodzie). Biorąc pod uwagę wpływ fizjologicznej adaptacji układu sercowo--naczyniowego do ciąży, kobiety z ccTGA kwalifikowane są do III klasy ryzyka sercowo-naczyniowego matki wg WHO. Oznacza to wysokie ryzyko powikłań i wskazane częste badania kontrolne (co 1–2 miesiące) przeprowadzane zarówno przez kardiologa jak i położnika. Otwarte pozostaje pytanie o wpływ ciąży u kobiet z ccTGA na czynność systemowej prawej komory w obserwacji odległej.

Nadwaga i otyłość, modyfikowalne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, powodują zmiany hemodynamiczne prowadzące do powiększenia komory systemowej i zwiększenia rzutu serca. Ponadto przyczyniają się do powiększenia lewego przedsionka i rozwoju migotania przedsionków, cukrzycy typu 2 oraz choroby wieńcowej. Badania u chorych ze strukturalnie prawidłowym sercem wykazały związek otyłości z przerostem lewej komory, będącym

potencjalną przyczyną jej dysfunkcji rozkurczowej i skurczowej. W skrajnych przypadkach rozpoznaje się kardiomiopatię z otyłości. Z drugiej strony u chorych z rozpoznaną już niewydolnością serca (a także u chorych z migotaniem przedsionków, ostrym zespołem wieńcowym lub zwężeniem lewego ujścia tętniczego) obserwuje się niższą śmiertelność wśród osób otyłych (*Lavie i wsp. J Am Coll Cardiol. 2014;63:1345-54*). Zjawisko to określane jest mianem paradoksu otyłości (ang. obesity paradox). Ostatnio również u dorosłych chorych z wrodzoną wadą serca zaobserwowano, że wyższy wskaźnik masy ciała (ang. body mass index, BMI) wiąże się z mniejszą śmiertelnością, zwłaszcza u objawowych chorych ze złożonymi wadami serca (*Brida i wsp. Heart 2017; doi: 10.1136/heartjnl-2016-310571*). Autorzy pracy sugerują niekorzystny wpływ kacheksji sercowej w tej grupie chorych. U osób z ccTGA przewlekłe przeciążenie objętościowe wtórne do nadwagi/otyłości razem z przeciążeniem ciśnieniowym spowodowanym krążeniem systemowym może prowadzić do wcześniejszego wystąpienia niewydolności serca. Wpływ nadwagi/otyłości na czynność sRV nie był jednak dotychczas przedmiotem badań.

Ocena czynności sRV jest kluczowym zagadnieniem w grupie chorych z ccTGA, które nastrocza wiele trudności i jest przedmiotem badań. Zastosowanie metody referencyjnej w obrazowaniu prawej komory, tj. rezonansu magnetycznego serca, jest ograniczone jego dostępnością, wysokim kosztem, a także występowaniem arytmii i obecnością układu stymulującego u znaczącej liczby chorych z ccTGA. Badanie metodą tomografii komputerowej oprócz danych dotyczących morfologii i funkcji sRV dostarcza dodatkowych informacji na temat anomalii i zwężeń naczyń wieńcowych, wiąże się jednak z narażeniem chorych na promieniowanie jonizujące i środki kontrastowe. Dlatego echokardiografia pozostaje podstawowym narzędziem diagnostycznym w ocenie sRV u chorych z ccTGA. Ponieważ prawa komora (także w pozycji podaortalnej), w przeciwieństwie do komory lewej, nie posiada osi symetrii, w badaniu echokardiograficznym nie można przyjąć założeń matematycznych wykorzystywanych do oceny objętości i frakcji wyrzutowej lewej komory. Dodatkową trudność stanowi bogate beleczkowanie wsierdzia. Czynność sRV ocenia się jakościowo (zachowana, łagodnie, umiarkowanie lub istotnie upośledzona funkcja skurczowa) i ilościowo stosując parametry przeznaczone do oceny funkcji skurczowej prawej komory w pozycji podpłucnej - geometryczne, tj. skurczowa zmiana pola powierzchni (*ang. fractional area change, FAC*), oraz nie-geometryczne, tj. skurczowa amplituda ruchu pierścienia trójdzielnego (*ang. tricuspid annulus plane systolic excursion, TAPSE*), wskaźnik

sprawności prawej komory (*wskaźnik Tei, ang. myocardial performance index, MPI*) i parametry doplera tkankowego (*prędkość skurczowa bocznej części pierścienia trójdzielnego, s'*). Dotąd nie ustalono zestawu parametrów echokardiograficznych dedykowanych ocenie sRV, które definiowałyby stopień zaawansowania jej dysfunkcji. Interpretacja wyników może być również utrudniona z uwagi na odmienną charakterystykę włókien sRV (mniejsza ilość włókien podłużnych) w porównaniu z komorą podpłucną. W efekcie uzyskiwane wartości poszczególnych parametrów echokardiograficznych nie powinny być odnoszone do zakresu wartości prawidłowych ustalonych dla komory prawej podpłucnej. Wśród nowych ilościowych technik echokardiograficznych na uwagę zasługuje pomiar regionalnych odkształceń mięśnia serca (*strain/strain rate*), początkowo przeprowadzany z wykorzystaniem techniki doplerowskiej, a obecnie z użyciem nowej metody śledzenia markerów akustycznych (*ang. speckle tracking echocardiography, STE*). Za zastosowaniem STE przemawia doświadczenie naszego ośrodka – w badaniu chorych z przełożeniem pni tętniczych po korekcji metodą Mustarda/Senninga wykazano bowiem, że globalne odkształcenie podłużne (*ang. global longitudinal strain, GLS*) sRV najlepiej koreluje z jej frakcją wyrzutową ocenianą w badaniach metodą rezonansu magnetycznego (*Lipczyńska i wsp., Can J Cardiol 2015;31:760-766*). Ocena odkształcenia miokardium ma również wartość rokowniczą w tej grupie chorych (*Diller i wsp., Am Heart J 2012;163:859-866; Kalogeropoulos i wsp. J Am Soc Echocardiogr 2012;25:304-312*). Na ocenę ilościową sRV pozwala również echokardiograficzne obrazowanie trójwymiarowe. Metoda ta jest jednak obarczona błędem niedoszacowania objętości komory i zależna od jakości okna akustycznego. Obecnie nie ma również dostępnego komercyjnie oprogramowania dedykowanego ocenie sRV. Badanie echokardiograficzne, oprócz czynności sRV, obrazuje także wady współistniejące, zwłaszcza niedomykalność zastawki trójdzielnej (systemowej zastawki przedsionkowo-komorowej). Niestety ocenę echokardiograficzną ogranicza niedostateczne okno akustyczne (spowodowane mezokardią) u znacznej części chorych z ccTGA. Trudności w ocenie obrazowej skłoniły badaczy do analiz przydatności biomarkerów w oszacowaniu czynności sRV. Najwięcej prac w tej dziedzinie poświęcono peptydom natriuretycznym, jednak rezultaty badań w omawianym zakresie pozostają niejednoznaczne (*Garg i wsp. Pediatr. Cardiol 2008;29:641–648; Larsson i wsp. Int J Cardiol 2007;114:345–351*). Prawdopodobnie wynika to z zależności stężeń peptydów natriuretycznych od zmian objętościowych w układzie krążenia. Ponadto, u większości chorych z sRV obserwuje się stężenie biomarkera

wyraźnie powyżej normy ustalonej dla chorych ze strukturalnie prawidłowym sercem, stąd również trudność w interpretacji wyników uzyskanych u chorych z ccTGA.

Z uwagi na bardzo rzadkie występowanie schorzenia, większość danych na temat czynności sRV w ccTGA pochodzi z obserwacji niewielkich grup chorych lub opisów przypadków. Dodatkowo, część danych pochodzi z prac poświęconych sRV, w których wnioski wyciągano w oparciu o wspólną analizę populacji chorych z d-TGA po korekcji przedsionkowej i chorych z ccTGA (zwykle znacznie mniej liczebnej populacji). Z uwagi na odmienny kliniczny przebieg d-TGA (desaturacja krwi tętniczej od urodzenia, konieczność operacji kardiochirurgicznej w okresie noworodkowym) i hemodynamikę wady (zmieniony profil napływu do komór na skutek wytworzonych tuneli przedsionkowych), d-TGA po korekcji Mustarda/Senninga i ccTGA nie powinny być analizowane łącznie. Stąd też wszelkie informacje na temat oceny czynności sRV u dorosłych z ccTGA oraz czynników modulujących przebieg choroby mogą wspierać klinicystów w tworzeniu nowych algorytmów diagnostycznych, formułowaniu zaleceń i podejmowaniu decyzji klinicznych. Na podkreślenie zasługuje fakt, że w pracach własnych poddano analizie wyniki wieloletniej obserwacji licznej (ponad 50 osób) populacji chorych, podczas gdy największa opisana dotąd grupa chorych z ccTGA (retrospektywna analiza historii naturalnej wady) obejmowała 182 chorych pochodzących z 19 ośrodków klinicznych (*Graham TP i wsp. J Am Coll Cardiol 2000;36:255-61*).

2. Cele szczegółowe

Cele szczegółowe odpowiadają poszczególnym publikacjom przedstawianego osiągnięcia naukowego i zostały zdefiniowane jako:

- a. Określenie przydatności wykorzystania w ocenie czynności systemowej prawej komory u chorych z ccTGA:
 - nowych technik echokardiograficznych (analizy odkształceń metodą śledzenia markerów akustycznych),
 - biomarkerów (NT- pro BNP i hsTnT).
- b. Ocena wpływu na czynność systemowej prawej komory:
 - ciąży/porodu u kobiet z ccTGA,
 - nadwagi/otyłości u dorosłych chorych z ccTGA.

3. Omówienie publikacji składających się na osiągnięcie naukowe

Określenie przydatności zastosowania nowych technik echokardiograficznych (analizy odkształceń metodą śledzenia markerów akustycznych) w ocenie czynności systemowej prawej komory u chorych z ccTGA

Kowalik E, Mazurkiewicz Ł, Kowalski M, Klisiewicz A, Marczak M, Hoffman P. *Echocardiography vs magnetic resonance imaging in assessing ventricular function and systemic atrioventricular valve status in adults with congenitally corrected transposition of the great arteries*. *Echocardiography*. 2016 Nov;33(11):1697-1702.

Cykl otwiera publikacja, w której analizowano przydatność parametrów echokardiograficznych (w tym analizy odkształceń metodą śledzenia markerów akustycznych) w ocenie czynności sRV.

Do badania włączono 33 chorych z ccTGA w średnim wieku $34,1 \pm 14,1$ lat. U wszystkich chorych wykonano przezklatkowe badanie echokardiograficzne oraz rezonans magnetyczny serca (*ang. cardiac magnetic resonance, CMR*). W badaniu echokardiograficznym rejestrowano parametry stosowane rutynowo w ocenie prawej komory w pozycji podpłucnej. Ponadto metodą markerów akustycznych analizowano globalne odkształcenie podłużne mięśnia sRV (z uwagi na nieregularny kształt komory analiza obejmowała segmenty ściany wolnej oraz przegrody międzykomorowej w projekcji czterojamowej). Badanie metodą referencyjną (CMR) wykazało, że u chorych z frakcją wyrzutową (*ang. ejection fraction, EF*) sRV $< 45\%$ objętości końcowo-skurczowe oraz końcowo-rozkurczowe komory był istotnie większe w porównaniu z odpowiednimi pomiarami u chorych z EF $\geq 45\%$. Czynność skurczowa (EF) komory podpłucnej (morfologicznie lewej) była również istotnie niższa u pacjentów z obniżoną EF sRV. Zarejestrowano dodatnią korelację pomiędzy EF obu komór ($r=0,51$; $p=0,003$). Spośród parametrów echokardiograficznych opisujących funkcję prawej komory stwierdzono istotnie niższe wartości skurczowej zmiany powierzchni (*ang. fractional area change, FAC*) oraz globalnego odkształcenia podłużnego (*ang. global longitudinal deformation, GLS*) u pacjentów z EF sRV $< 45\%$. Pozostałe nie-geometryczne zmienne (wskaźnik Tei, TAPSE oraz maksymalna prędkość skurczowa pierścienia trójdzielnego - S') nie różniły się w obu analizowanych podgrupach. Zaobserwowano istotną zależność liniową pomiędzy EF sRV (oceniającą w CMR) a GLS ($r=-0,55$; $p=0,001$) oraz FAC

($r=0,44$; $p=0,01$). W modelu regresji wieloczynnikowej jedynym parametrem echokardiograficznym związanym z EF sRV był GLS. Pole pod krzywą ROC (*ang. area under the curve, AUC*) było wyższe dla GLS (0.82) niż dla FAC (0.77). Punkt odcięcia dla GLS $< -16.3\%$ (bardziej ujemne wartości GLS świadczą o większym odkształceniu podłużnym mięśnia) identyfikował chorych z EF sRV $\geq 45\%$ z 77% czułością i 73% swoistością. Niedomykalność zastawki trójdzielnej (systemowej zastawki przedsionkowo-komorowej) oszacowano w badaniu echokardiograficznym na umiarkowaną/dużą u 12 chorych (37,5% badanych). Ilościowa ocena niedomykalności zastawki trójdzielnej (systemowej zastawki przedsionkowo-komorowej) w badaniu echokardiograficznym i CMR charakteryzowała się bardzo dużą zgodnością - wykazano bardzo silną korelację ($r=0,84$; $p<0,0001$) pomiędzy objętością niedomykalności zastawki trójdzielnej ocenianą obiema metodami obrazowymi.

Wnioski:

1. Spośród echokardiograficznych parametrów stosowanych rutynowo do oceny funkcji prawej komory, jedynie FAC i GLS korelują z ocenianą w CMR frakcją wyrzutową komory systemowej (morfologicznie prawej) u dorosłych z ccTGA.
2. Globalne odkształcenie podłużne jest zmienną echokardiograficzną, która z najwyższą czułością i swoistością pozwala na wyróżnienie chorych z EF komory systemowej $\geq 45\%$ oraz $< 45\%$.

Określenie przydatności zastosowania biomarkerów (NT- pro BNP i hsTnT) w ocenie czynności systemowej prawej komory u chorych z ccTGA

Kowalik E, Klisiewicz A, Rybicka J, Biernacka EK, Hoffman P. *High sensitivity cardiac troponin T and systemic right ventricular function in adults with congenitally corrected transposition of the great arteries*. Int J Cardiol. 2017 Mar 11. pii: S0167-5273(17)30590-9.

W drugiej pracy z prezentowanego cyklu publikacji kontynuowano badania na temat oceny czynności sRV u chorych z ccTGA. Zachęcające wyniki badań dotyczących zastosowania w ocenie czynności komór w heterogennej populacji dorosłych z wrodzoną wadą serca ultraczułej troponiny T (*ang. high sensitivity troponin T, hsTnT*) (Eindhoven i wsp. Int. J. Cardiol. 2015;184:405–411; Rybicka i wsp. Int. J. Cardiol. 2015;195: 7–14) były podstawą do zbadania przydatności wymienionego biomarkera i porównania ze stężeniem NT-proBNP (N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B) w wyselekcjonowanej grupie

chorych z sRV. Do badania włączono 50 chorych z ccTGA (60% mężczyzn) w średnim wieku $34,8 \pm 13,6$ lat. U wszystkich oznaczono stężenie hsTnT i NT-proBNP oraz wykonano badanie echokardiograficzne. Funkcję skurczową sRV oceniano jakościowo, a także ilościowo z wykorzystaniem skurczowej zmiany powierzchni (FAC), TAPSE, wskaźnika Tei, skurczowej prędkości pierścienia trójdzielnego w badaniu metodą doplera tkankowego (s') oraz podłużnego odkształcenia globalnego (GLS). Stężenie hsTnT powyżej progu wykrywalności (tj. 3 pg/ml) zarejestrowano u 27 (54%) chorych z ccTGA. Pacjenci z wykrywalną hsTnT byli średnio starsi i częściej znajdowali się w klasie NYHA>I. Analiza danych echokardiograficznych wykazała, że u chorych z wykrywalną hsTnT w porównaniu z chorymi z nieoznaczalną hsTnT obserwowano (po skorygowaniu danych o wiek, płeć, BMI i klasę NYHA) niższe wartości FAC (0,35 vs 0,41, $p < 0,01$) i GLS ($-14,4\%$ vs $-17,8\%$, $p < 0,01$) oraz wyższe wartości MPI (0,67 vs 0,48, $p < 0,01$). Stężenie NT-proBNP było podwyższone (>125 pg/ml) u 79% badanych chorych. Stężenie hsTnT słabo korelowało z wartościami NT-proBNP ($r=0,38$; $p < 0,001$). Nieprawidłowa wartość NT-pro BNP była częściej niż wykrywalne stężenie hsTnT obserwowana w grupie chorych z łagodnie upośledzoną funkcją sRV. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania wykrywalnych stężeń hsTnT i podwyższonych wartości NT-proBNP w umiarkowanie i istotnie upośledzonej funkcji komory. Pole pod krzywą ROC (ang. area under the curve, AUC) dla dysfunkcji sRV (definiowanej jako $FAC < 0,35$) było wyższe w przypadku hsTnT (0,84) niż w przypadku NT-proBNP (0,71). Wartość punktu odcięcia dla stężenia hsTnT wynosząca 4,29 ng/ml z 81% czułością i 74% swoistością identyfikowała chorych z dysfunkcją sRV ($FAC < 0,35$).

Wnioski:

1. Wykrywalne stężenie hsTnT występuje u ponad połowy dorosłych z ccTGA, natomiast podwyższone wartości NT-proBNP u prawie 80% z nich.
2. Obecność hsTnT wiąże się z starszym wiekiem, wyższą klasą NYHA oraz gorszą funkcją skurczową systemowej prawej komory ocenianą w badaniu echokardiograficznym.
3. HsTnT jest bardziej specyficznym niż NT-proBNP biomarkerem dysfunkcji komory systemowej u chorych z ccTGA.

Ocena wpływu ciąży/porodu u kobiet z ccTGA na czynność systemowej prawej komory

Kowalik E, Klisiewicz A, Biernacka EK, Hoffman P. *Pregnancy and long-term cardiovascular outcomes in women with congenitally corrected transposition of the great arteries*. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014 May;125(2):154-7.

Do prezentowanego cyklu publikacji włączono pracę oceniającą retrospektywnie wpływ ciąży/porodu u kobiet z ccTGA na czynność sRV w obserwacji odległej. Analizowano dane kliniczne pacjentek z ccTGA będących pod opieką Instytutu Kardiologii od kwietnia 1991 roku do kwietnia 2012 roku. Spośród 26 kobiet z ccTGA, u 13 zarejestrowano w sumie 20 ciąż, w tym 19 z nich (95%) zakończonych porodem i jedno samoistne poronienie. Pięć ciąż (26%) zostało rozwiązanych cięciem cesarskim, w trzech przypadkach z powodów kardiologicznych - u dwóch kobiet w drugim trymestrze ciąży pojawiły się nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, jedna pacjentka wymagała wcześniejszego rozwiązania ciąży z powodu pogorszenia funkcji sRV. Nie zarejestrowano żadnego zgonu matki ani noworodka, wrodzoną wadę serca stwierdzono u jednego dziecka.

Średni czas obserwacji chorych po porodzie wyniósł 19 ± 15 lat. W celu uniknięcia wpływu wieku wykluczono z analizy porównawczej najmłodsze kobiety, które nie rodziły (6 chorych w wieku 21-25 lat). Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca, częstości zgonów, stosowanego leczenia farmakologicznego oraz funkcji skurczowej komory systemowej (ocenianej jakościowo) i stopnia niedomykalności zastawki trójdzielnej w badaniu echokardiograficznym pomiędzy kobietami z ccTGA i ciążą w wywiadzie a kobietami z ccTGA, które nigdy nie rodziły.

Wyniki badania wskazują na mniejsze ryzyko sercowo-naczyniowe ciąży u kobiet z ccTGA niż to przedstawione w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, w których kobiety ciężarne z sRV zakwalifikowano do III klasy wg WHO (znacznie zwiększone ryzyko śmiertelności matki lub duże ryzyko chorobowości).

Wnioski:

1. Ciąża niepowikłana jest możliwa u większości kobiet z ccTGA. Najczęstszym powikłaniem kardiologicznym w czasie ciąży są nadkomorowe zaburzenia rytmu serca.

2. Cięża u kobiet z ccTGA nie upośledza funkcji systemowej prawej komory i nie wpływa na nasilenie/przyspieszenie rozwoju niewydolności serca w długim okresie obserwacji. Ciężarne wymagają jednak opieki wysokospecjalistycznego ośrodka.

Ocena wpływu nadwagi/otyłości u dorosłych chorych z ccTGA na czynność systemowej prawej komory

Kowalik E, Klisiewicz A, Biernacka EK, Hoffman P. *Assessment of systemic right ventricular function in adult overweight and obese patients with congenitally corrected transposition of the great arteries*. *Kardiologia Pol.* 2017; 75(5):462-469. doi: 10.5603/KP.a2017.0036.

Ostatnia praca z prezentowanego cyklu dotyczy oceny funkcji sRV u pacjentów z ccTGA i nadwagą lub otyłością. Przeanalizowałam dane antropometryczne (wskaźnik masy ciała, ang. body mass index, BMI), echokardiograficzne i laboratoryjne (NT-proBNP) 56 dorosłych z ccTGA, którzy zgłosili się na rutynową wizytę kontrolną w Instytucie Kardiologii. Średni wiek w badanej grupie wyniósł 33,9 lat, 55% stanowili mężczyźni. U 20 chorych stwierdzono nadwagę (BMI w zakresie 25-29,9 kg/m²), u 2 chorych otyłość (BMI ≥ 30 kg/m²), zaś u 34 chorych – prawidłową masę ciała (BMI < 25 kg/m²). Z uwagi na małą liczbę osób z BMI > 30 kg/m² chorych z nadwagą i otyłych analizowano razem. Wiek, płeć, częstość rytmu serca oraz wartości ciśnienia tętniczego były zbliżone w obu podgrupach. Obserwowano wyraźnie podwyższone stężenia NT-proBNP w całej populacji badanej, bez istotnych różnic w analizowanych podgrupach. W badaniu echokardiograficznym u chorych z nadwagą/otyłością stwierdzono natomiast niższe wartości FAC sRV w porównaniu z chorymi z prawidłową masą ciała (0,38 vs 0,43; p=0,02) oraz niższe wartości globalnego odkształcenia podłużnego (-15,3% vs -18,3%; p=0,01). Wartości BMI korelowały istotnie z GLS komory systemowej [r=0,35; p=0,009]. Różnice pomiędzy chorymi z nadwagą/otyłością a osobami z prawidłowym BMI dotyczyły także echokardiograficznych parametrów funkcji rozkurczowej systemowej prawej komory. U chorych z nadwagą/otyłością obserwowano niższe prędkości fali E napływu trójdzielnego (systemowego napływu przedsionkowo-komorowego) oraz niższe wartości stosunku prędkości e'/a' w pomiarze metodą doplera tkankowego. Także pole powierzchni lewego przedsionka było średnio wyższe u chorych z nadwagą/otyłością (nie stwierdzono natomiast różnic w wielkości efektywnego pola ujścia fali zwrotnej i objętości niedomykalności zastawki trójdzielnej, tj. systemowej zastawki przedsionkowo-

komorowej, pomiędzy grupami chorych). Wskaźnik masy ciała korelował ujemnie z prędkością fali E ($r=-0,35$; $p=0,01$) oraz stosunkiem prędkości miokardialnych e'/a' ($r=-0,42$; $p=0,003$) oraz dodatnio z polem powierzchni lewego przedsionka ($r=0.41$, $p=0.003$).

Wnioski:

1. Nadwaga/otyłość występuje u ponad jednej trzeciej dorosłych chorych z ccTGA.
2. Nadwaga/otyłość u dorosłych pacjentów z ccTGA upośledza czynność skurczową i rozkurczową systemowej prawej komory ocenianą w badaniu echokardiograficznym.

4. Omówienie ewentualnego wykorzystania wyników cyklu publikacji

- *Wprowadzenie analizy odkształceń metodą śledzenia markerów akustycznych do rutynowej oceny echokardiograficznej systemowej prawej komory*

Metodą referencyjną w ocenie frakcji wyrzutowej systemowej prawej komory jest rezonans magnetyczny. Niestety badanie to jest kosztowne i trudniej dostępne niż echokardiografia, a znacząca grupa chorych z ccTGA ma przeciwwskazania do jego wykonania (głównie z uwagi na blok przedsionkowo-komorowy III stopnia i konieczność stałej stymulacji). Praca opublikowana w *Echocardiography (Kowalik i wsp., Echocardiography 2016)* wskazuje na potencjalną przydatność analizy odkształceń metodą śledzenia markerów akustycznych w oszacowaniu frakcji wyrzutowej sRV i zaawansowania jej dysfunkcji. Przedstawiona metoda mogłaby być również pomocna w stratyfikacji ryzyka i monitorowaniu chorych z ccTGA, wymaga jednak dalszych badań prospektywnych w tym zakresie.

- *Rozszerzenie oceny czynności komory systemowej u chorych z wrodzonym skorygowanym przełożeniem pni tętniczych o pomiar stężenia hsTnT.*

Wyniki pracy dotyczącej analizy stężeń ultraczułej troponiny T u pacjentów z ccTGA (*Kowalik i wsp., Int J Cardiol. 2017*) pozwalają na praktyczne zastosowanie łatwo dostępnego i szybkiego w oznaczeniu biomarkera dla oceny czynności sRV. Pomiar ten może mieć istotne znaczenie zwłaszcza u chorych z niedostępnym oknem akustycznym w badaniu echokardiograficznym i przeciwwskazaniami do wykonania CMR. Podobnie jak w przypadku analizy odkształceń mięśnia, przedstawiona metoda może być również służyć w stratyfikacji ryzyka i monitorowaniu czynności sRV u chorych z ccTGA, wymaga jednak dalszych badań prospektywnych w tej grupie pacjentów. Podsumowując, oznaczenie troponiny ultraczułej

wraz z analizą odkształceń mięśnia sRV może przyczynić się do stworzenia nowego algorytmu oceny chorego ze szczególnie złożoną wadą serca, jaką jest ccTGA.

- *Wsparcie przy podejmowaniu decyzji klinicznych i formułowaniu zaleceń przez specjalistów sprawujących opiekę nad chorymi z ccTGA*

Z uwagi na bardzo rzadkie występowanie wady zalecenia dotyczące opieki nad chorymi z ccTGA opierają się na opinii ekspertów bądź są formułowane na podstawie badań obejmujących zarówno chorych z d-TGA, jak i ccTGA (zwykle stanowiących mniejszość analizowanych grup). Wyniki badania, które ukazało się w *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* (**Kowalik i wsp., Int J Gynaecol Obstet. 2014**) mogą wspomóc klinicystów w zakresie indywidualnego poradnictwa prekonceptyjnego oraz prowadzenia ciąży u kobiet z ccTGA. Na uwagę zasługuje fakt, że przedstawiona praca była już cytowana w opublikowanym w *Circulation* stanowisku naukowym American Heart Association dotyczącym prowadzenia ciąży u chorych ze złożonymi wadami serca (**Canobbio i wsp. Management of Pregnancy in Patients With Complex Congenital Heart Disease. A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation 2017;135:e50-e87**). Natomiast wyniki badania opublikowanego w *Kardiologii Polskiej* (**Kowalik i wsp., Kardiolog. Pol, 2017**) wspierają zalecenie dotyczące utrzymywania prawidłowej masy ciała u chorych z sRV, podobnie jak w populacji ogólnej. Wpływ ewentualnej redukcji masy ciała na poprawę parametrów funkcji skurczowej i rozkurczowej SRV u chorych z ccTGA wymaga dalszych badań oraz ustalenia znaczenia rokowniczego tych zmian.

Prezentowany przeze mnie cykl publikacji oryginalnych uzupełniają opisy przypadków chorych z ccTGA – długoletniego (72-letniego) przeżycia (**Kowalik i wsp., Kardiolog Pol 2004;61:56-58**) oraz uprawiania sportu wyczynowego (biegów krótkodystansowych na szczeblu krajowym) przez chorego z nierozpoznaną wadą (**Kowalik i wsp. Kardiolog Pol 2010;68:1174-5**). Obecnie biorę także udział w wielośrodkowym, międzynarodowym badaniu oceniającym występowanie zaburzeń rytmu i przewodzenia u pacjentów z niezgodnością przedsionkowo-komorową (**DISCO study: An International Cohort Study on DISCOrdant Atrio-Ventricular Connection**), koordynowanym przez dr Albana Baruteau (L'institut du thorax, Nantes University, Nantes, Francja).

IV. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

a) Dane bibliometryczne

Mój dorobek naukowy, z wyłączeniem publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego (jako pierwszy autor i współautor) obejmuje:

- 12 prac oryginalnych (7 w czasopismach posiadających impact factor)
- 7 opisów przypadków (1 w czasopiśmie posiadającym impact factor),
- 9 prac poglądowych w czasopismach nie posiadającym impact factor,
- 7 rozdziałów w monografiach,
- 5 referatów na zaproszenie na konferencjach,
- 43 doniesienia z konferencji międzynarodowych i krajowych, w tym 7 prezentacji ustnych oraz 36 prezentacji plakatowych.

Suma punktów za wszystkie publikacje: IF = 27,296; MNiSW = 335,5

Suma punktów za wszystkie publikacje (bez prac ujętych w cyklu) IF = 18,811;

MNiSW = 240,5

Liczba cytowań wg Web of Science Core Collection (bez autocytowań): 53

Wskaźnik Hirscha (H index) = 5

W załączeniu (**ZAŁĄCZNIK NUMER 5**) przedstawiono analizę bibliometryczną publikacji przygotowaną przez Bibliotekę Naukową Instytutu Kardiologii w Warszawie.

b) Tematyka pozostałych prac badawczych

Tematyka pozostałych prac badawczych przedstawionych poniżej obejmuje przede wszystkim echokardiograficzną analizę odkształceń mięśnia serca w różnych stanach klinicznych i badaniach eksperymentalnych oraz zastosowanie biomarkerów w ocenie czynności komór u chorych z wrodzonymi wadami serca. Ponadto, w swojej pracy naukowej zajmowałam się zagadnieniami z pogranicza medycyny i ekonomii, tj. problemem oceny technologii medycznych oraz farmakoekonomiką.

1. Charakterystyka odkształcenia regionalnego mięśnia prawej komory w prostych i złożonych wadach wrodzonych serca

Pracę doktorską pt. „Charakterystyka funkcji prawej komory za pomocą ultradźwiękowych technik obrazowania odkształcenia regionalnego miokardium na przykładzie wybranych wad wrodzonych serca”, oceniającą przydatność metody odkształceń techniką doplera tkankowego u dorosłych z prostymi (ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu II, ASD II) i złożonymi (tetralogia Fallota) wadami serca, obroniłam w 2008 roku, a uzyskane wyniki opublikowałam w formie dwóch prac oryginalnych. W pierwszej pracy (**Kowalik E i wsp.** *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:400-5) analizowano dane echokardiograficzne 40 dorosłych chorych (średnia wieku 39,2 lat) z ASD II z przeciekiem lewo-prawym (stosunek przepływu płucnego do systemowego wynosił średnio 2,1:1). Stwierdzono, że parametry regionalnego odkształcenia i tempa odkształcenia prawej komory w grupie chorych z ASD nie różniły się istotnie w stosunku do grupy kontrolnej osób zdrowych. Ciekawą obserwację poczyniono natomiast badając zależność pomiędzy wartościami maksymalnego odkształcenia mięśnia prawej komory a wielkością przecieku lewo-prawego w grupie z ASD. Wśród chorych z umiarkowanym przeciekiem lewo-prawym (1,6-2,2:1) zaobserwowano wyższe wartości odkształcenia regionalnego w segmencie środkowym ściany wolnej prawej komory w porównaniu z wartościami uzyskanymi u chorych z przeciekiem łagodnym (<1,6) lub dużym (>2,2). Zależność pomiędzy wartościami odkształceń regionalnych mięśnia prawej komory a wielkością przecieku lewo-prawego na poziomie przegrody międzyprzedsionkowej ma zatem charakter nieliniowy i przybiera kształt paraboli. Zjawisko to można tłumaczyć procesem adaptacji prawej komory do zwiększonego przeciążenia objętościowego u osób z umiarkowanym przeciekiem lewo-prawym (w porównaniu z małym przeciekiem) i wyczerpaniem tego mechanizmu u chorych z istotną i długotrwałą zwiększoną objętością napływu do komory (chorzy z dużym przeciekiem na poziomie ASD).

W kolejnej pracy (**Kowalik E i wsp.** *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:1199-204) analizowałam odkształcenie regionalne mięśnia prawej komory u dorosłych po korekcji tetralogii Fallota (TOF). Do badania włączono 50 chorych w średnim wieku 34,4 lat. Zaobserwowano istotnie niższe wartości maksymalnego odkształcenia, a także skurczowego i późnorozkurczowego tempa odkształcenia dla ściany wolnej prawej komory w grupie chorych po korekcji TOF w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych. Analizując grupę chorych po korekcji wady stwierdzono, że wykonane uprzednio zespolenie paliatywne wiązało się z mniejszymi wartościami maksymalnego odkształcenia segmentu podstawnego prawej komory. Prawdopodobnie na zjawisko to wpływa dłuższy okres przeciążenia ciśnieniowego prawej

komory w przypadku zespolenia paliatywnego w porównaniu z jednoetapową korekcją wady. Nie stwierdzono wpływu resztkowego (nieistotnego hemodynamicznie) przecieku przez przegrodę międzykomorową na funkcję regionalną mięśnia serca prawej komory, co potwierdza brak wskazań do korekcji tej nieprawidłowości. Analiza wieloczynnikowa wykazała niezależny związek obecności zespolenia systemowo-płucnego oraz czasu od ostatniej operacji kardiologicznej z wielkością maksymalnego odkształcenia segmentu podstawnego prawej komory. Niedomykalność płucną zarejestrowano u 84% chorych po korekcji TOF. U chorych z talią niedomykalności płucnej ≥ 3 mm występowały istotnie wyższe wartości maksymalnego odkształcenia regionalnego oraz skurczowego i wczesnorozkurczowego tempa regionalnego odkształcenia dla segmentu środkowego PK w porównaniu z chorymi z talią niedomykalności płucnej < 3 mm. Wzrost wartości odkształcenia mięśnia u chorych z niedomykalnością płucną jest prawdopodobnie związany z odpowiedzią mięśnia prawej komory na obciążenie objętościowe. Przedstawione prace były pionierskimi w zakresie ultradźwiękowej analizy regionalnej funkcji mięśnia prawej komory w grupie dorosłych z wrodzoną wadą serca i wykazały, że metoda ta jest uzupełnieniem dla standardowych metod wykorzystywanych dla oceny czynności prawej komory w warunkach przeciążenia objętościowego.

2. Ocena odkształcenia mięśnia lewej komory u chorych po korekcji koarktacji aorty

Kolejnym projektem badającym przydatność metody odkształceń regionalnych, w którym brałam udział, była ocena czynności lewej komory u chorych po korekcji koarktacji aorty (Kowalski M, **Kowalik E** i wsp. *Ultrasound Med Biol.* 2009;35:1947-52). Koarktacja aorty (CoA) jest wrodzoną anomalią sercowo-naczyniową, wymagającą leczenia chirurgicznego lub przezskórnego, jednak nawet skuteczna korekcja wady nie zapobiega rozwojowi powikłań narządowych (w tym dysfunkcji lewej komory), a średnia długość życia chorych po korekcji CoA jest krótsza niż średnia w populacji ogólnej. Celem omawianego badania była ocena regionalnej funkcji podłużnej mięśnia lewej komory (w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych) u pacjentów po korekcji CoA. U 22 chorych w średnim wieku 32,6 lat, z dobrze kontrolowanymi wartościami ciśnienia tętniczego i zachowaną globalną funkcją skurczową lewej komory (EF $>$ 50%), wykonano badanie echokardiograficzne z oceną odkształcenia metodą śledzenia markerów akustycznych. Zaobserwowano istotnie obniżone wartości skurczowego tempa regionalnego odkształcenia segmentów ściany przedniej lewej komory u

chorych po operacji CoA w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto wartości maksymalnego odkształcenia oraz skurczowego tempa regionalnego odkształcenia dla segmentu środkowego ściany przedniej korelowały istotnie ze stopniem rezydualnego zwężenia w miejscu koarktacji, tj. maksymalnym i średnim gradientem ciśnień w okolicy cieśni aorty. Badanie wykazało zatem, że pomimo skutecznego zabiegu, dobrej kontroli ciśnienia tętniczego i zachowanej globalnej funkcji skurczowej lewej komory, u chorych po korekcji CoA aorty występują regionalne zaburzenia czynności mięśnia komory w obrębie ściany przedniej.

Powyższe zagadnienie kontynuowałam wykorzystując echokardiograficzną technikę trójwymiarową (**Kowalik E** i wsp., *Heart Vessels* 2016;31:1790-1797). Obecnie echokardiograficzne badanie trójwymiarowe umożliwia nie tylko przeprowadzenie dokładnej i powtarzalnej oceny frakcji wyrzutowej oraz masy mięśnia lewej komory, ale także ocenę regionalnej funkcji mięśnia, tj. odkształcenia podłużnego, odkształcenia radialnego oraz okrężnego we wszystkich segmentach lewej komory w czasie tego samego cyklu pracy serca. Ponadto, badanie trójwymiarowe daje unikalną możliwość oceny odkształcenia powierzchniowego (*ang. area strain*), które odzwierciedla zmianę powierzchni wsierdza w czasie skurczu mięśnia serca dostarczając jednoczasowej informacji na temat funkcji włókien podłużnych i okrężnych miokardium. W przeprowadzonym przeze mnie badaniu wzięło udział 26 chorych po korekcji CoA w średnim wieku 24,4 lat z zachowaną globalną funkcją skurczową lewej komory, dobrze kontrolowanym ciśnieniem tętniczym i bez rezydualnego zwężenia w miejscu koarktacji wymagającego ponownej interwencji. W porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych, u badanych chorych stwierdzono istotnie niższe wartości globalnego odkształcenia powierzchniowego (*ang. global area strain, GAS*; odpowiednio - 31,7% versus -28,8 %). Pozostałe rodzaje odkształceń globalnych nie różniły się w badanych grupach. Z wynikami GAS korelowało istotnie średnie ciśnienie tętnicze krwi chorych. Nie znaleziono natomiast związku pomiędzy wartościami GAS a wiekiem chorych w momencie korekcji wady, stosowaną metodą leczenia czy masą lewej komory szacowaną w badaniu echokardiograficznym. Podobnie w analizie wieloczynnikowej średnie ciśnienie tętnicze było jedynym parametrem niezależnie związanym z odkształceniem powierzchniowym. Wydaje się, że obserwowany brak istotnych zmian w globalnym odkształceniu podłużnym, okrężnym i radialnym mięśnia lewej komory koresponduje z optymalnym wynikiem klinicznym zabiegu

naprawczego. Zredukowane wartości GAS mogą natomiast odzwierciedlać subkliniczne uszkodzenie mikrokrążenia warstwy wsierdza u chorych po optymalnej korekcji wady.

Podsumowując, ocena regionalnej funkcji lewej komory u chorych po korekcji CoA (zarówno w badaniu dwu- jak i trójwymiarowym) może pozwolić na wyodrębnienie grupy chorych wymagających ścisłej kontroli pomimo skutecznego zabiegu naprawczego.

3. Inne kliniczne i eksperymentalne zastosowania analizy odkształceń regionalnych

Oprócz wymienionych badań nad zastosowaniem analizy odkształceń w ocenie czynności komór we wrodzonych wada sercach, brałam również udział w innych projektach dotyczących klinicznego i eksperymentalnego zastosowania tej metody. Byłam członkiem zespołu badawczego zajmującego się analizą asynchronii skurczu mięśni brodawkowatych lewej komory i jej wpływem na niedomykalność zastawki mitralnej u chorych z niedokrwienną i nie-niedokrwienną kardiomiopatią z EF lewej komory $\leq 35\%$ (*Kordybach M, Kowalski M, Kowalik E i wsp., Scand Cardiovasc J 2012;46:16-22*). Asynchronię mięśni brodawkowatych analizowano metodą doplera tkankowego i zdefiniowano jako różnicę ≥ 65 ms pomiędzy czasem do maksymalnego odkształcenia mięśnia przedniobocznego i mięśnia tylnoprzyśrodkowego. Nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy asynchronią skurczu mięśni brodawkowatych a wskaźnikami stopnia zaawansowania niedomykalności mitralnej (talia niedomykalności, efektywne pole powierzchni otworu niedomykalności, pole fali zwrotnej, stosunek pola fali zwrotnej do pola lewego przedsionka). Zaobserwowano natomiast dodatnią korelację umiarkowanego stopnia pomiędzy asynchronią skurczu mięśni brodawkowatych a polem lewego przedsionka (a więc hemodynamicznym następstwem niedomykalności zastawki mitralnej) oraz pomiędzy asynchronią skurczu mięśni a skurczowym polem powierzchni zawartej między punktem koaptacji i płaszczyzną pierścienia zastawki mitralnej (ang. mitral tenting area, MTA), tj. wskaźnikiem zniekształcenia aparatu mitralnego. Podsumowując, asynchronia mięśni brodawkowatych nie odzwierciedla stopnia zaawansowania niedomykalności zastawki mitralnej, ale wiąże się z deformacją aparatu mitralnego i hemodynamicznymi następstwami wady.

Brałam również udział w badaniach eksperymentalnych prowadzonych we współpracy z zespołem Wydziału Mechatroniki Politechniki Warszawskiej (*Leśniak-Plewinska B, Cygan S, Kałużyński K, D'hooge J, Żmigrodzki J, Kowalik E i wsp., Ultrasound Med Biol. 2010;36:1145-56*), w którym metoda STE wykorzystywana była do oceny odkształcenia modelu lewej

komory. W tym celu stworzone zostały dwa fantomy dwukomorowego serca. Dla odtworzenia własności mechanicznych i akustycznych tkanki mięśnia serca, wzorce wykonano z alkoholu poliwinylowego. Oba modele wykonano na tej samej matrycy, przy czym w pierwszym fantomie ściana lewej komory była homogenna (grubość ściany komory wynosiła ok. 10 mm), w drugim przypadku w części środkowej ściany tylnobocznej lewej komory umiejscowiono cylindryczny wtręt naśladujący obszar pozawałowy mięśnia serca. Stworzony wzorec serca został połączony z hydraulicznym układem dostarczającym pulsacyjnie wodę przy użyciu pompy tłokowej sterowanej komputerowo. Echokardiograficzna analiza odkształceń regionalnych wykazała spadek wartości bezwzględnych odkształcenia podłużnego od podstawy w kierunku koniuszka pierwszego (homogennego) wzorca serca, w drugim przypadku natomiast (wzorec uszkodzenia pozawałowego), najniższe wartości obserwowano w segmentach środkowych, najwyższe zaś w segmentach koniuszkowych komory. Wartości odkształcenia radialnego w drugim z opisanych modeli było o ok. 50% wyższe niż we wzorcu serca z homogenną ścianą. Najwyższe wartości odkształcenia okrężnego dla modelu serca z homogenną ścianą rejestrowano w segmencie tylnym komory, w drugim z modeli w analogicznym segmencie wartości te były niższe niż w segmentach sąsiadujących (bocznym i dolnym). Uzyskiwane wartości maksymalne oraz przebieg krzywych odkształceń w czasie były zbliżone do analogicznych parametrów mięśnia lewej komory rejestrowanych w warunkach klinicznych. Badane modele serca mogą być zatem interesującym źródłem danych dla rozwoju i weryfikacji algorytmów obliczeniowych odkształceń mięśnia serca.

Kolejnym etapem prowadzonych przeze mnie badań dotyczących wykorzystania echokardiograficznej metody odkształceń mięśnia w różnych sytuacjach klinicznych jest mój udział w trwającym projekcie badawczym (grant w programie MNiSW, kierownik: dr hab. n. med. Mateusz Śpiewak) pt. „Skurczowa i rozkurczowa interakcja komórek u pacjentów z kardiomiopatią przerostową – zintegrowana ocena w nieinwazyjnych badaniach obrazowych z uwzględnieniem analizy przepływu w technice 4D flow oraz odkształcenia miokardium w technice myocardial tagging”.

4. Kliniczna przydatność ultraczułej troponiny T u dorosłych z wrodzoną wadą serca.

Oprócz badań dotyczących zastosowania ilościowych metod echokardiograficznych, uczestniczyłam również w badaniach nad rolą ultraczułej troponiny w ocenie funkcji komór w niewyselekcjonowanej grupie dorosłych z wrodzoną wadą serca (*Rybicka J, Dobrowolski P, Lipczyńska M, Kowalik E i wsp., Int J Cardiol 2015;195:7-14*). W badaniu wzięto udział 131 chorych z prostymi i złożonymi wadami serca oraz 30 zdrowych ochotników dobranych pod względem wieku i płci. U wszystkich oznaczono stężenie hsTnT i NT-proBNP oraz wykonano badanie echokardiograficzne. Czynność skurczową komory systemowej oceniano przy użyciu metody Simpsona, a komory podpłucnej - metodą frakcji zmiany pola. Stężenia obu biomarkerów nie różniły się istotnie u pacjentów z prostymi i złożonymi wadami serca. Częściej natomiast obserwowano podwyższone stężenie NT-proBNP niż hsTnT (niezależnie od klasy NYHA). Podwyższone stężenie hsTnT oraz NT-proBNP było istotnie statystycznie częstsze u chorych z umiarkowaną i ciężką dysfunkcją skurczową komory systemowej w porównaniu do chorych z prawidłową lub łagodnie upośledzoną jej funkcją. Natomiast w przypadku komory podpłucnej zależność taką stwierdzono tylko dla hsTnT. U chorych z prawidłową i łagodnie upośledzoną funkcją komory systemowej częściej obserwowano podwyższone stężenie NT-proBNP niż hsTnT. Różnicy takiej nie stwierdzono u chorych z umiarkowaną i ciężko upośledzoną funkcją skurczową komory. Stężenie hsTnT okazało się być bardziej specyficzne w rozpoznawaniu upośledzenia funkcji komory systemowej i podpłucnej u dorosłych z wrodzonymi wadami serca.

5. Ocena technologii medycznych i farmakoekonomika

Oprócz zagadnień związanych z wrodzonymi wadami serca u dorosłych i zastosowaniem nowych technik echokardiograficznych zajmowałam się także problemem oceny technologii medycznych (*ang. health technology assessment, HTA*) oraz farmakoekonomiką. Farmakoekonomika jest interdyscyplinarną nauką z pogranicza nauk ekonomicznych i farmakologii, która bada relacje między kosztem farmakoterapii a uzyskanymi dzięki niej efektami. HTA jest pojęciem szerszym i polega na analizie różnych konsekwencji stosowania danej technologii medycznej, szczególnie w określonych sytuacjach klinicznych. Pojęcie technologii medycznej obejmuje środki niematerialne (wiedza, umiejętności, procedury, rozwiązania organizacyjne) i materialne (leki, urządzenia) związane z udzielanymi świadczeniami opieki zdrowotnej i konkretnymi działaniami (lecznicznymi, diagnostycznymi,

rehabilitacyjnymi bądź prewencyjnymi). W ramach oceny ekonomicznej procedur kardiologicznych analizowałam koszty oraz kosztową efektywność badań przesiewowych w kierunku postaci arytmogenicznej kardiomiopatii (*ang. arrhythmogenic cardiomyopathy, AC*) w Polsce (**Kowalik E i wsp.**, *Kardiologia Pol.* 2007;65:1442-6). AC jest chorobą mięśnia sercowego, w której tkanka mięśnia (głównie prawej komory) jest zastępowana tkanką tłuszczową oraz włóknistą, prowadząc do niestabilności elektrycznej oraz zaburzeń kurczliwości mięśnia. U chorych występują komorowe zaburzenia rytmu serca, a pierwszym objawem choroby może być nagły zgon (AC jest drugą, po kardiomiopatii przerostowej, przyczyną nagłego zgonu wśród sportowców i młodych, dotychczas zdrowych osób). W ponad połowie przypadków choroba jest uwarunkowana genetycznie. Do analizy ekonomicznej włączono 239 osób bezobjawowych krewnych z 42 rodzin pacjentów z rozpoznaną AC, będących pod opieką Kliniki Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie. W badaniu uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne diagnostyki AC, tj. koszty konsultacji oraz dodatkowych badań diagnostycznych (elektrokardiogramu, przekłatkowego badania echokardiograficznego, oceny późnych potencjałów oraz rezonansu magnetycznego serca). Jako jednostkę efektywności w analizie ekonomicznej przyjęto wykrycie jednego przypadku rodzinnej postaci AC. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika usług medycznych. Kryteria diagnostyczne dla rozpoznania AC stwierdzono u 29 chorych, natomiast u kolejnych 57 osób rozpoznano graniczną postać choroby. Koszty badań przesiewowych wyniosły w sumie 71 090 PLN, w tym ponad 70% (51 970 PLN) stanowiły koszty badań obrazowych. Średni koszt wykrycia jednego przypadku AC wśród badanych osób (współczynnik koszty-efektywność) wyniósł 2451 PLN, natomiast średni koszt rozpoznania AC lub formy granicznej choroby - 827 PLN. Wykazano, że koszty wczesnego wykrycia rodzinnego przypadku AC w warunkach polskich są niskie, a dzięki możliwości prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego badania przesiewowe u bezobjawowych osób z dodatnim wywiadem rodzinnym są działaniem kosztowo efektywnym.

Mój dorobek w tej dziedzinie uzupełniają liczne doniesienia zjazdowe z publikacją abstraktu i rozdziały w monografiach z zakresu oceny technologii medycznych (stosowanych w kardiologii, chorobach wewnętrznych, chorobach zakaźnych, psychiatrii) oraz z zakresu teorii farmakoekonomiki.

W załączeniu (ZAŁĄCZNIK NUMER 4) przedstawiono wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informację o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki.

Ewa Uonala