

Bydgoszcz, 06.07.2023r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Piotra Jana Sielatyckiego

p.t. „**Przeptyw w tętnicy dozawałowej a manifestacja kliniczna zawału serca**”

na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Dominującymi przyczynami zgonów mieszkańców Polski są zdecydowanie choroby układu krążenia, które w 2016 roku były odpowiedzialne aż za 43.3% wszystkich zgonów w Polsce, co przekłada się na 437 osób zmarłych z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (ChUSN) na 100 tysięcy mieszkańców. Przy czym za zgony przedwczesne, występujące przed ukończeniem 75 roku życia odpowiadają u mężczyzn właśnie ChUSN, w tym przede wszystkim choroby serca. U kobiet przed 75 rokiem życia są to nowotwory, w wieku późniejszym proporcja odwraca się i podobnie jak u mężczyzn dominują zgony z przyczyn CHUSN. Nie zmienia to faktu, że w Polsce mężczyźni są obciążeni dwuipółkrotnie większą przedwczesną umieralnością niż kobiety. W porównaniu do 2000 roku przedwczesna umieralność z powodu ChUSN zmniejszyła się u kobiet i u mężczyzn. Dotyczy to także chorób serca.

Za obserwowane wydłużenie życia Polaków w latach 1991-2016 odpowiedzialny jest przede wszystkim spadek umieralności z powodu ChUSN o 52% u mężczyzn i 64% u kobiet. Nie bez znaczenia wydaje się fakt, że w tym czasie obserwowaliśmy poprawę dostępności do diagnostyki i leczenia w kardiologii co ściśle korespondowało ze zwiększeniem nakładów w tej dziedzinie.

Jednak nadal to ChUSN, a przede wszystkim choroba niedokrwienna serca – choroba wieńcowa (CAD) stanowią największe zagrożenie dla życia mieszkańców Polski, przy różnej strukturze wiekowej dla kobiet i mężczyzn – dla tych ostatnich już po 44 roku życia. Zdecydowanie najczęstszą przyczyną zgonów spowodowanych ogólnie ChUSN są choroby serca, odpowiedzialne za 101.8 tysięcy zgonów w 2016 roku, w tym zawał serca (MI) za 12.5 tysiąca zgonów. Jednak należy zauważyć, że zgony z powodu chorób serca zmniejszyły się w porównaniu do roku 2015 o 14%.

Należy jednak zauważyć, że zahamowanie spadku umieralności w Polsce, podobnie jak w innych krajach europejskich niestety wytraciło swoją dynamikę. W latach 2006-16 ten spadek wyniósł w Europie 14.5%, w kolejnych dwóch latach zmniejszył się do 0.5% rocznie.

Zawał serca definiuje się patologicznie jako śmierć komórek mięśnia sercowego z powodu długotrwałego niedokrwienia. Pierwszymi zmianami ultrastrukturalnymi, które obserwuje się już po 10–15 minutach od początku niedokrwienia, są: zmniejszenie się zasobów glikogenu w komórkach, rozkurcz miofibril i uszkodzenie sarkolemy. Nieprawidłowości w mitochondriach obserwuje się w mikroskopii elektronowej już po 10 minutach od zamknięcia tętnicy wieńcowej i mają one postępujący charakter.

Mogą upłynąć godziny, zanim zaistnieje możliwość wykrycia martwicy miocytów w badaniu pośmiertnym u ludzi, co kontrastuje z modelami zwierzęcymi, w których biochemiczne cechy śmierci komórek mięśnia sercowego w mechanizmie apoptozy można wykryć w ciągu 10 minut indukowanego niedokrwienia mięśnia sercowego związanego ze śmiercią komórek. W warunkach eksperymentalnych martwica postępuje w ciągu kilku-kilkunastu godzin od warstwy podwsięrdziowej do warstwy podnasierdziowej.

Ten przebieg czasowy może być wydłużony poprzez zwiększenie dopływu krwi przez naczynia krążenia obocznego, zmniejszenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen oraz cykle przemijającej okluzji/reperfuzji, które mogą hartować serce.

Niezwłoczne zastosowanie leczenia reperfuzyjnego, jeżeli jest ono właściwe, zmniejsza niedokrwienne uszkodzenie mięśnia sercowego i poprawia rokowanie u pacjentów z zawałem serca

~ z czwartej uniwersalnej definicji zawału serca (2018)

Nie ma zatem najmniejszych wątpliwości, że temat podjęty przez Doktoranta dotyczy analizy bardzo istotnego problemu klinicznego jakim jest manifestacja kliniczna zawału serca w zależności od jego rozległości i ciężkości wyrażonej w EKG (ST-segment elevation MI [STEMI] vs NSTEMI), a obrazem angiograficznym.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Piotra Jana Sielatyckiego p.t. „**Przepływ w tętnicy dozawałowej a manifestacja kliniczna zawału serca**”, zrealizowana pod kierunkiem Pana dr hab. n. med. Marcina Kożucha i Pana dr hab. n. med. Łukasza Kuźmy liczy łącznie 116 strony, 14 tabel i 49 rycin, a piśmiennictwo składa się ze 104 pozycji.

We wstępie, stanowiącym rozdział pierwszy rozprawy, Doktorant w syntetyczny (strony 8-20), ale wyczerpujący sposób przedstawił epidemiologię zawału serca, anatomię naczyń wieńcowych, fizjologię pracy serca i patofizjologię choroby wieńcowej. W kolejnych podrozdziałach opisuje kliniczne manifestacje zawału serca w oparciu o echokardiografię, EKG, badania dodatkowe i, w końcu, koronarografię. Wizualna ocena przepływu kontrastu wyrażona w skali TIMI przedstawiona jest klarownie, co ważne do oceny kolejnych etapów rozprawy. Wstęp jest dobrze zaplanowany i napisany; stanowi odpowiednie wprowadzenie do kolejnych rozdziałów.

Pod koniec rozdziału Doktorant przedstawił przesłanki empiryczne, uzasadniające podjęcie badań oraz sformułowanie hipotez badawczych, celu głównego pracy oraz pięciu celów szczegółowych. **Celem głównym pracy** była ocena zależności pomiędzy manifestacją kliniczną MI (STEMI vs NSTEMI), a obrazem angiograficznym. W kolejnych etapach pracy Doktorant skupiał się na 1) charakterystyce klinicznej pacjentów; 2) zależności między zmianami w EKG a zaburzeniami przepływu w tętnicy dozawałowej; 3) ocenie wielkości zawału; 4) ocenie zastosowanego leczenia oraz 5) ocenie śmiertelności w zależności od wcześniej wymienionych zmiennych.

Część metodologiczna nie budzi zastrzeżeń. Doktorant w sposób szczegółowy przedstawił projekt badania, planowaną charakterystykę grupy badanej, kryteria włączenia i wykluczenia, metodykę badań, metody badawcze oraz przebieg badania. Na przeprowadzenia badań doktorant uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej. Metody statystyczne zostały dobrane właściwie do projektu badania i charakterystyki badanych grup. Na uwagę zasługuje fakt, że badanie było dwuetapowe. Doktorant posłużył się danymi uzyskanymi z Ministerstwa Cyfryzacji do oceny śmiertelności odległej (średni czas obserwacji blisko 900 dni).

Wyniki przeprowadzonych badań zaprezentowano w przejrzysty sposób, z odpowiednią do charakteru badań liczbą tabel. Przedstawione wyniki badań są wartościowe i istotne z punktu widzenia klinicznego. Na uwagę zasługuje fakt wskazania gałęzi przedniej zstępującej (LAD) jako najczęstszej tętnicy dozawałowej; jako naczynie, którego zamknięcie prowadzi do uszkodzenia lewej komory w największym stopniu, jego wczesna rewaskularyzacja wydaje się być nie do przecenienia. Co ciekawe, a przy tym niepokojące, zamknięcie drugiej największej tętnicy serca (gałęzi okalającej) często nie daje objawów w postaci uniesienia odcinka ST w badaniu elektrokardiograficznym i może przysporzyć problemów diagnostycznych, jeśli choroba wieńcowa dotyczy tylko tej jednej tętnicy. Podobnie z przepływem TIMI 0 w populacji chorych z zajęciem Cx i GLTW; w tym miejscu, chciałbym zaznaczyć, że można było lepiej opisać tę grupę (str. 56): chodzi o

Thoracic Research Centre

dr hab. n. med. Mariusz Kowalewski, prof. UMK
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
przepływ TIMI 0 w Cx u pacjentów z zajęciem GLTW; chorzy z przepływem TIMI 0 przez GLTW



często nie są dobrymi kandydatami do leczenia przezskórnego. Natomiast w populacji z przepływem TIMI 1-3, zawał serca NSTEMI wystąpił istotnie częściej od STEMI u chorych z zajęciem LAD oraz gałęzi marginalnej (odpowiednio 60 i 73%), a z kolei zawał serca STEMI był istotnie częstszy w przypadku zajęcia prawej tętnicy wieńcowej

Kolejną ciekawą obserwacją jest fakt wystąpienia zawału serca MINOCA o 10% badanej populacji. Pacjenci, u których występują kliniczne objawy zawału serca, w tym zmiany w EKG, zaburzenia kurczliwości w echokardiografii, wzrost stężeń markerów uszkodzenia mięśnia sercowego, a jednocześnie nie mają zmian w tętnicach wieńcowych dostępnych badaniu koronarografii stanowią, bez wątpienia, wyzwanie dla współczesnej kardiologii.

Jeśli chodzi o rokowania odległe, to u chorych, u których obserwowano zachowany, choć upośledzony przepływ przez tętnicę wieńcową, mają lepsze wyniki odległe, niż pacjenci, u których nie stwierdzano przepływu. Śmiertelność odległa w tych grupach wynosiła odpowiednio 16% i 24%.

W rozdziale **dyskusja** Doktorant w sposób wnikliwy i uporządkowany poddaje konfrontacji uzyskane wyniki badań własnych z wynikami badań innych autorów. Piśmiennictwo jest aktualne i zawiera większość znaczących pozycji; pozwala to skonfrontować wyniki uzyskane przez Doktoranta z pracami prowadzonymi w innych ośrodkach. Doktorant zwraca uwagę na to jak zmiany w EKG w zależności od lokalizacji zawału korespondują zarówno 1) ze zmianami w echokardiografii, 2) z typem zawału serca jak i w końcu z obrazem angiograficznym i faktyczną lokalizacją okluzji czy ograniczenia przepływu przez tętnicę wieńcową. Następnie interpretuje uzyskane wyniki w kontekście możliwości diagnostyki i leczenia jak i prowadzonych obecnie badań w tej dziedzinie. Doktorant dokonuje również podsumowania mocnych stron przeprowadzonych badań jak i ich ograniczeń; jako ograniczenie pracy wskazuje, że nie ma jednej uniwersalnej definicji ciężkiej niewydolności serca, a w zależności od rekomendacji różnych kardiologicznych towarzystw naukowych, utarła się ta czy inna definicja bazująca na obniżeniu frakcji wyrzutowej lewej komory do 30-40% i spadku poniżej 30%.

Zaprezentowane **wnioski** odpowiadają w pełni postawionym celom i złożeniom rozprawy doktorskiej.

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji praca p.t. **„Przepływ w tętnicy dozawałowej a manifestacja kliniczna zawału serca”** stanowi oryginalne rozwiązanie interesującego problemu badawczego. Rozprawę

Thoracic Research Centre

dr hab. n. med. Mariusz Kowalewski, prof. UMK
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu



doktorską oceniam bardzo wysoko zwracając uwagę na jej innowacyjność, znaczenie poruszanego tematu wobec swoistej plagi chorób cywilizacyjnych, a wśród nich chorób

sercowo-naczyniowych, oraz dużą wartość uzyskanych wyników. Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że tym samym rozprawa doktorska **spełnia wymogi** zawarte w **Ustawie z dnia 14 marca 2003r.** o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (tekst jedn. Dz. U. z 2017 r., poz. 1789 z późn. zm.).

Wnoszę zatem do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Piotra Jana Sielatyckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.