

**AUTOREFERAT**

**1. IMIONA I NAZWISKO:** Piotr Paweł Dobrowolski

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

- tytuł specjalisty w dziedzinie kardiologia, Nr 0748/2015/205, Państwowa Komisja Egzaminacyjna, Centrum Egzaminów Medycznych, 28.04.2015 r. Opiekun specjalizacji - Prof. dr hab. n.med. Piotr Hoffman

- doktor nauk medycznych: Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Warszawa, 21.05.2013 r.

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Czy obturacyjny bezdech senny i zaburzenia metaboliczne są czynnikami ryzyka zmian morfologicznych i czynnościowych serca u chorych na oporne nadciśnienie tętnicze? Ocena echokardiograficzna”.

Promotor: dr hab. n. med. Anna Klisiewicz, prof. nadzw. IK. Recenzenci: Prof. dr hab. n. med. Jarosław Kasprzak; prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk.

- lekarz: dyplom nr 18033/38136/07, Akademia Medyczna w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny), 15.06.2007 r.

**3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH:**

- marzec 2017 do dzisiaj: adiunkt w Klinice Wrodzonych Wad Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie

- kwiecień 2015 - luty 2017: asystent w Klinice Wrodzonych Wad Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie, jednocześnie praca w Pracowni Echokardiografii Klinicznej, Instytut Kardiologii w Warszawie

- listopad 2008 - lipiec 2015: lekarz w Klinice Wrodzonych Wad Serca, Instytut Kardiologii w Warszawie

- październik 2007 - październik 2008: lekarz stażysta w Samodzielnym Publicznym Centralnym Szpitalu Klinicznym Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny); staż w I Katedrze i Klinice Kardiologii.

**4. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 ROKU O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ. U. NR 65, POZ. 595 ZE ZM.):**

**a) tytuł osiągnięcia naukowego**

**„Ocena przydatności wybranych nowych parametrów echokardiograficznych i biomarkerów w diagnostyce dysfunkcji skurczowej komór serca o różnej etiologii”**

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

1. **Dobrowolski P**, Kowalski M, Rybicka J, Lech A, Tyczyński P, Adam Witkowski A, Hoffman P. Transthoracic ultrasonic tissue indices identify patients with severe LAD stenosis. Correlation with fractional flow reserve. Pilot study. *Kardiologia Polska*, 2016; 74:1010-1015.

**IF= 0,878, MNiSW-15**

2. Lech A, **Dobrowolski P**, Klisiewicz A, Hoffman P. Exercise- induced changes in left ventricular global longitudinal strain in asymptomatic severe aortic stenosis. *Kardiologia Polska*, 2017; 75: 143-149.

**IF= 0,878, MNiSW-15**

3. **Dobrowolski P**, Lech A, Klisiewicz A, Hoffman P. Evaluation of NT-proBNP concentrations during exercise in asymptomatic patients with severe high-gradient aortic stenosis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 2016; 126:635-641

**IF= 2,054, MNiSW-25**

4. Rybicka J, **Dobrowolski P**, Lipczyńska M, Kowalik E, Klisiewicz A, Hoffman P, Szymański P. High sensitivity troponin T in adult congenital heart disease. *International Journal of Cardiology*. 2015;195: 7-14.

**IF-4,638, MNiSW- 35**

5. **Dobrowolski P**, Klisiewicz A, Prejbisz A, Sikorska A, Wójcicki J, Lewandowski J, Kaszuba AM, Kabat M, Kordybach-Prokopiuk M, Więcek A, Windyga J, Januszewicz A, Hoffman P. Reduced left ventricular strain is related to blood parameters in patients with polycythemia vera. *International Journal of Cardiology*. 2017; 226:34-37.

**IF= 4,638; MNiSW-35**

**ŁĄCZNY IMPACT FACTOR CYKLU PUBLIKACJI: 13,086**

**ŁĄCZNA PUNKTACJA MINISTERSTWA NAUKI I SZKOLNICTWA  
WYŻSZEGO (MNiSW) CYKLU PUBLIKACJI: 125**

W załączeniu (**ZAŁĄCZNIK NUMER 7**) przedstawiono oświadczenia współautorów, w tym wszystkich pierwszych autorów, prac określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie publikacji.

**c) omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania**

**Cel naukowy**

Celem naukowym przedstawionego jednotematycznego cyklu publikacji jest odpowiedź na pytania dotyczące nowych możliwości oceny dysfunkcji skurczowej komór serca w różnych modelach patofizjologicznych.

1. Czy nowe techniki echokardiograficzne są przydatne do identyfikacji zaburzeń kurczliwości lewej komory wtórnych do istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej?
2. Czy wysiłek fizyczny ujawnia subkliniczną dysfunkcję lewej komory u bezobjawowych chorych z ciasnym zwężeniem zastawki aortalnej?
3. Czy wysiłkowa zmiana stężenia NT-proBNP w osoczu chorych z bezobjawowym ciasnym zwężeniem zastawki aortalnej dostarcza dodatkowych informacji dotyczących zaawansowania wady?
4. Czy można wykorzystać stężenie ultraczułej troponiny (hsTnT) i NT-proBNP w osoczu do wykrycia dysfunkcji komór serca u dorosłych z wrodzonymi wadami serca?
5. Czy metoda śledzenia markerów akustycznych (STE – *speckle tracking echocardiography*) jest przydatna w ocenie subklinicznej dysfunkcji skurczowej lewej komory serca w przebiegu czerwienicy prawdziwej?

## **Omówienie celu naukowego**

Skurcz lewej komory (LK) podlega regulacji poprzez obciążenie wstępne, następcze oraz kurczliwość miokardium. W warunkach fizjologicznych obciążenie wstępne LK zależne jest od ciśnienia w lewym przedsionku. Zgodnie z prawem Franka-Starlinga, wzrost obciążenia wstępnego prowadzi do poszerzenia i zwiększenia objętości wyrzutowej lewej komory. Obciążenie następcze LK pojawia się w fazie skurczu izotonicznego i zależy od ciśnienia późnorozkurczowego w aorcie i objętości późnorozkurczowej komory. W zdrowym sercu komora adaptuje się do fizjologicznego wzrostu obciążenia następczego natomiast przewlekłe obciążenie, występujące m.in. w przebiegu zwężenia zastawki aortalnej prowadzi do kompensacyjnego przerostu miokardium. Kurczliwość definiuje zdolność mięśnia sercowego do skurczu niezależnie od zmian w obciążeniu wstępnym i/lub następczym. Podstawowym i najczęściej stosowanym parametrem oceniającym czynność skurczową LK jest jej frakcja wyrzutowa (EF- *ejection fraction*). Wykazano związek rokowniczy frakcji wyrzutowej ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w przebiegu różnych chorób układu sercowo-naczyniowego. Dlatego też jej precyzyjna ocena może być kluczowa w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Do obliczenia EF w praktyce klinicznej najczęściej wykorzystuje się badanie echokardiograficzne. Istotnym ograniczeniem najwcześniejszej techniki (M-mode) jest pomiar lewej komory wzdłuż jednej osi, dlatego odcinkowe zaburzenia kurczliwości mięśnia uniemożliwią jej użycie do oceny globalnej funkcji skurczowej. Wprowadzenie echokardiografii dwuwymiarowej umożliwiło dokonywanie pomiarów powierzchni i obliczenie na tej podstawie parametrów objętościowych. Do obliczenia EF lewej komory wykorzystuje się, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami echokardiograficznymi, dwupłaszczyznową metodę Simpsona, która też nie jest wolna od ograniczeń. Pierwszym z nich jest konieczność uzyskania dobrej definicji granic wierzchołka komory w projekcjach koniuszkowych. Jest to niejednokrotnie trudne lub wręcz niemożliwe, na przykład u otyłych pacjentów. Niedogodność tę można przezwyciężyć poprzez zastosowanie kontrastu echokardiograficznego. Dodatkowo wartość parametru jest zależna od doświadczenia badającego. Należy podkreślić, że w różnych scenariuszach klinicznych EF może nie odzwierciedlać rzeczywistego uszkodzenia mięśnia lewej komory.

Mięsień sercowy składa się z trzech warstw włókien mięśniowych: zewnętrznej – skośnej (wspólnej dla obu komór), środkowej – okrężnej i wewnętrznej – podłużnej.

W czasie skurczu każde włókno mięśniowe zmniejsza swoją długość i grubieje w wyniku skracania jego podstawowej jednostki – sarkomeru. Skracanie sarkomeru nie przekracza 15% jego długości, co powoduje grubienie cylindrycznego włókna mięśniowego o około 8%. Tymczasem skurczowy przyrost grubości mięśnia LK może osiągać aż 40%. Dzieje się tak za sprawą zmiany kierunku przebiegu włókien mięśniowych z ukośnego warstwy zewnętrznej na okrężny warstwy środkowej i ponownie na ukośny, ale o przeciwnym kierunku warstwy wewnętrznej. Nierównoległe rozmieszczenie włókien mięśniowych w poszczególnych warstwach powoduje, że przyrost grubości ściany jest efektem nie tylko podłużnego skracania włókien, lecz także ich poprzecznego oddziaływania na siebie. W miokardium lewej komory przepływ krwi przez mięsień skierowany jest od warstwy podnasilkowej do podwielkowej i odbywa się głównie w rozkurczu. Przepływ przez naczynia podwielkowe ulega upośledzeniu m.in. z powodu redukcji łożyska kapilarnego, dysfunkcji śródbłona, przebudowy naczyń z pogrubieniem ich błony środkowej. Włókna podwielkowe są najbardziej wrażliwe na niedokrwienie, dlatego też upośledzenie ich funkcji stanowi wczesną fazę uszkodzenia mięśnia LK, która nie wpływa na obniżenie frakcji wyrzutowej, gdyż jest kompensowana poprzez zachowaną kurczliwość włókien okrężnych. Technika umożliwiającą ocenę subklinicznej dysfunkcji mięśnia jest tkankowa echokardiografia dopplerowska (*TDE-tissue doppler echocardiography*). TDE charakteryzuje się dużą rozdzielczością przestrzenną i czasową, jednakże wartość tak uzyskanych parametrów w dużym stopniu zależy od kąta przebiegu wiązki dopplerowskiej w stosunku do badanej struktury, co ogranicza użycie metody. Echokardiograficzne śledzenie markerów akustycznych (*STE - speckle tracking echocardiography*) jest nową techniką ilościowej oceny czynności skurczowej i rozkurczowej komór serca poprzez badanie lokalnego i globalnego odkształcenia miokardium (*strain, strain rate*). Układ włókien mięśniowych, jak również sekwencja czasowa ich pobudzenia powodują, że ruch serca w fazie skurczu można scharakteryzować wzdłuż trzech osi – radialnej (dośrodkowej), podłużnej i okrężnej. Metoda STE umożliwia analizę odkształcenia i jego tempa wzdłuż trzech osi co daje pełny obraz funkcji warstw o różnym przebiegu włókien. Stwarza to możliwość wykrycia subklinicznej dysfunkcji mięśnia komór. Aby ją wykorzystać, niezbędne jest uzyskanie dobrej jakości obrazu echokardiograficznego. Najczęściej wykorzystywanym parametrem oceny czynności skurczowej lewej komory uzyskanym za pomocą powyższej metody jest globalne

odkształcenie podłużne (GLS- *global longitudinal strain*). Definiowane jest jako zmiana relatywnej długości miokardium w czasie późnego skurczu i rozkurczu lewej komory. Parametr ten wylicza się na podstawie wzoru:  $GLS \% = (MLs - MLd) / MLd$ ; gdzie MLs to długość miokardium w późnym skurczu, a MLd długość miokardium w późnym rozkurczu LK.

Inną metodą oceny funkcji serca jest analiza stężenia biomarkerów w osoczu krwi. Peptyd natriuretyczny typu B (BNP) i N-końcowy fragment propeptydu (NT-proBNP- *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) uwalniane są z nieuszkodzonych kardiomiocytów w odpowiedzi na zwiększenie ich napięcia przy wzroście obciążenia wstępnego lub następczego. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC - *European Society of Cardiology*) z 2016 roku dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca wskazują, że ocena stężeń peptydów natriuretycznych w osoczu krwi może być wykorzystana do wstępnego rozpoznania niewydolności serca, szczególnie u pacjentów z nieostrym początkiem objawów lub brakiem dostępności badania echokardiograficznego. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w zastawkowych wadach serca z 2012 roku sugerują wykorzystywanie peptydów natriuretycznych do poszerzenia oceny ryzyka sercowo-naczyniowego chorych z wybranymi nabytymi wadami serca. Konieczne są dalsze badania poszukujące dowodów na przydatność ich oceny w stratyfikacji ryzyka w tej grupie chorych. Obecnie szerzej wykorzystywana jest, szczególnie w chorobie niedokrwiennej serca, ultraczuła troponina T (hsTnT- *high sensitivity troponin T*). Oznaczanie stężenia hsTnT w osoczu jest wykorzystywane nie tylko do oceny ostrego, ale również przewlekłego niedokrwienia. W jednym z badań wzrost stężenia hsTnT powyżej 0,01 ng/mL był obserwowany u 10% chorych z przewlekłą niewydolnością serca, co wiązało się z gorszym rokowaniem.

Najczęściej występującym mechanizmem prowadzącym do dysfunkcji skurczowej LK jest niedokrwienie miokardium w przebiegu choroby niedokrwiennej serca. Kluczowym problemem z perspektywy wskazań do rewaskularyzacji jest potwierdzenie istotności zwężenia tętnicy kwalifikowanej do leczenia zabiegowego. W razie wątpliwości w czasie koronarografii można wykonać ocenę cząstkowej rezerwy przepływu (FFR- *fractional flow reserve*) lub wewnątrznaczyniową ultrasonografię (IVUS- *intravascular ultrasound*). Powyższa procedura związana jest z powikłaniami wtórnymi do podania środków kontrastowych i ekspozycją na promieniowanie rentgenowskie. Ograniczenia inwazyjnej oceny zachęciły mnie do

wykazania przydatności STE dla wykrycia zaburzeń kurczliwości mięśnia lewej komory wtórnego do zwężenia tętnicy wieńcowej.

Kolejnym mechanizmem prowadzącym do uszkodzenia funkcji skurczowej lewej komory jest długotrwały wzrost obciążenia następczego w przebiegu zwężenia zastawki aortalnej. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia zastawkowych wada serca z 2012 roku, jednoznacznie zalecają wymianę zastawki aortalnej u objawowych chorych z ciężkim zwężeniem. Postępowanie z chorymi bezobjawowymi z zachowaną EF jest nadal przedmiotem dyskusji. Początkowo, pogrubienie ściany LK jest kompensowane zwiększeniem kurczliwości LK i zmniejszeniem wymiaru skurczowego, co prowadzi do mniejszego naprężenia mięśnia, zgodnie z prawem Laplace'a. Długotrwały wzrost obciążenia następczego prowadzi do upośledzenia funkcji skurczowej. Wykazano, że pacjenci poddawani wymianie zastawki aortalnej z wyjściowo niższą EF (<50%) mają gorsze rokowanie odległe. Wykazanie wczesnej dysfunkcji skurczowej LK, w okresie zachowanej EF jest możliwe dzięki metodzie śledzenia markerów akustycznych, co potwierdzono w pracach poświęconych spoczynkowej i wysiłkowej ocenie funkcji skurczowej LK. Natomiast nie ma informacji o przydatności przyrostu globalnego odkształcenia podłużnego ( $\Delta$ GLS) w czasie wysiłku. Inną metodą jest ocena stężenia peptydów natriuretycznych uwalnianych z kardiomiocytów wskutek zwiększonego naprężenia ścian LK. W piśmiennictwie opisano przydatność analizy stężenia NT-proBNP w stratyfikacji ryzyka pacjentów z bezobjawowym, ciasnym zwężeniem zastawki aortalnej. Udowodniono korelację pomiędzy parametrami zaawansowania zwężenia zastawki aortalnej, a stężeniem NT-proBNP w spoczynku i wysiłku. Brak jest natomiast danych dotyczących związku pomiędzy stopniem zwężenia zastawki, a wysiłkowym przyrostem stężenia NT-proBNP ( $\Delta$ NT-proBNP) i jego ewentualnej roli w diagnostyce chorych z ciasnym zwężeniem.

Kolejny przykład uszkodzenia czynności skurczowej komór dotyczy różnych wad wrodzonych serca. W tej grupie chorych komora lewa i prawa mogą występować zarówno w roli komory systemowej, jak i podpłucnej. Dlatego u dorosłych z wrodzoną wadą serca (GUCH- *grown-up congenital heart disease*) ocena czynności komór, często o zmienionej anatomii jest szczególnie trudna dla mniej doświadczonych echokardiografistów. Chorzy ci, nawet bez objawów klinicznych mają gorszą wydolność fizyczną w porównaniu do rówieśników. Ryzyko rozwoju jawnej niewydolności serca w tej grupie jest wysokie, szczególnie w przebiegu

złożonej wady serca. Biorąc pod uwagę powyższe trudności, wykorzystałem analizę stężenia biomarkerów (NT-proBNP i hsTnT) w ocenie funkcji skurczowej komory systemowej i podługocnej w tej populacji chorych.

Wzrost parametrów reologicznych krwi jest rzadką przyczyną prowadzącą do dysfunkcji skurczowej lewej komory. Opisywano ją w różnych schorzeniach limfo- i mieloproliferacyjnych. Większa liczba elementów morfotycznych prowadzi do wzrostu lepkości krwi, co zwiększa opór przepływu i może prowadzić do dysfunkcji skurczowej mięśnia lewej komory oraz jej przebudowy wskutek długotrwałe zwiększonego obciążenia następczego. Poszukiwanie nowych metod o większej czułości w rozpoznawaniu subklinicznej dysfunkcji skurczowej lewej komory może wyodrębnić grupę chorych o gorszym rokowaniu. Dlatego też oceniłem chorych z czerwienicą prawdziwą wykorzystując technikę śledzenia markerów akustycznych w celu analizy czynności LK.

**Poniżej przedstawiłem omówienie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, z których każda odpowiada na poszczególne pytania stanowiące cel naukowy cyklu.**

Mając na uwadze pozytywne doświadczenia dotyczące przydatności ultradźwiękowej metody śledzenia markerów akustycznych oraz monitorowania stężeń biomarkerów w diagnostyce dysfunkcji skurczowej komór o różnej etiologii podjąłem próbę oceny ich przydatności w różnych populacjach chorych.

Celem pierwszej pracy była ocena przydatności analizy prędkości skurczowej (Sm), maksymalnego odkształcenia podługocnego (SS) i tempa odkształcenia podługocnego (SSR) uzyskanych w przezklatkowym badaniu echokardiograficznym w określeniu zaburzeń kurczliwości w dorzeczu istotnie zwężonej gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej. Kolejnym celem tej pracy była ocena związku pomiędzy wartością prędkości skurczowej (Sm), maksymalnego odkształcenia podługocnego (SS) i tempa odkształcenia podługocnego (SSR) a stopniem zwężenia gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej w odniesieniu do oceny cząstkowej rezerwy przepływu (FFR) **(Dobrowolski P. i wsp.; Kardiologia Polska, 2016; 74: 1010-1015)**. Do badania włączono 30 pacjentów z istotnym, izolowanym zwężeniem gałęzi przedniej zstępującej potwierdzonym w tomografii komputerowej tętnic wieńcowych lub



inwazyjnej koronarografii. Wszystkich chorych poddano przezklatkowemu badaniu echokardiograficznemu rozszerzonemu o obrazowanie metodą śledzenia markerów akustycznych (STE). Oceniono prędkość skurczową (Sm), podłużne odkształcenie (SS) i tempo odkształcenia (SSR) segmentu podstawnego, środkowego i koniuszkowego ściany przedniej objętej niedokrwieniem. W celu porównania analizowano powyższe parametry dla segmentu podstawnego, środkowego i koniuszkowego ściany dolnej nie objętej niedokrwieniem. Istotność zwężenia gałęzi przedniej potwierdzono oceną FFR.

Wyniki:

1. Prędkości miokardialne (Sm), podłużne odkształcenie (SS) i tempo podłużnego odkształcenia (SSR) oceniane z podstawnego, środkowego i koniuszkowego segmentu ściany przedniej były niższe w porównaniu z odpowiednimi wartościami uzyskanymi z segmentów nieobjętych niedokrwieniem ściany dolnej.
2. Uzyskano istotne statystycznie korelacje wartości FFR z wartościami SS, SSR dla segmentu koniuszkowego ściany przedniej.
3. Wykazano korelację między FFR i wartością Sm dla segmentu środkowego ściany przedniej.

Wnioski:

1. Metoda śledzenia markerów akustycznych jest przydatna do identyfikacji zaburzeń kurczliwości mięśnia w dorzeczu istotnie zwężonej gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej.
2. Wartość spoczynkowego odkształcenia i tempa odkształcenia miokardium mierzona metodą STE w spoczynkowym badaniu echokardiograficznym w segmencie koniuszkowym ściany przedniej lewej komory odzwierciedla stopień ciężkości zwężenia gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej.

Celem kolejnej pracy cyklu była ocena wysiłkowych zmian globalnego odkształcenia podłużnego (GLS- *global longitudinal strain*) mięśnia lewej komory w przebiegu bezobjawowego, ciężkiego zwężenia zastawki aortalnej (Lech A, **Dobrowolski P. i wsp.;** **Kardiologia Polska, 2017;75: 143-149**). Do projektu włączono 50 pacjentów spełniających kryteria echokardiograficzne ciasnego zwężenia zastawki aortalnej, z prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory ( $EF \geq 55\%$ ), rytmem zatokowym oraz bez istotnej współistniejącej wady zastawkowej i innych schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Grupę kontrolną stanowiło 21 osób dobranych pod względem płci i wieku. W badaniu echokardiograficznym w spoczynku i wysiłku oceniono

maksymalną prędkość ( $V_{max}$ ), średni gradient aortalny (GA) i pole powierzchni zastawki aortalnej (AVA- *aortic valve area*). Obliczono indeks masy lewej komory (LVMI - *left ventricular mass index*). Wykorzystując metodę śledzenia markerów akustycznych oceniono globalne odkształcenie podłużne (GLS) w spoczynku i na szczycie wysiłku.

Wyniki:

1. Wartości spoczynkowego GLS w obu grupach mieściły się w granicach normy, ale były wyższe w grupie kontrolnej.
2. Obserwowano wzrost GLS na szczycie wysiłku w obu grupach, nieznamienne niższy w grupie pacjentów z ciasnym, bezobjawowym zwężeniem zastawki aortalnej.
3. Zmiany GLS w czasie wysiłku ( $\Delta$ GLS) nie korelowały z parametrami ciężkości wady.
4. Pacjenci z ciasnym, bezobjawowym zwężeniem zastawki aortalnej charakteryzowali się istotnie statystycznie większą indeksowaną masą mięśnia lewej komory i wyższą wartością frakcji wyrzutowej lewej komory w porównaniu do grupy kontrolnej.
5. W modelu regresji wieloczynnikowej parametrem związanym ze spoczynkowym i wysiłkowym GLS była indeksowana masa mięśnia lewej komory.

Wnioski:

1. U pacjentów z ciasnym bezobjawowym zwężeniem zastawki aortalnej prawidłowe, choć nieco niższe wartości globalnego odkształcenia podłużnego są nieinwazyjnym markerem przerostu mięśnia lewej komory.
2. Wzrost wartości globalnego odkształcenia podłużnego w czasie wysiłku w grupie z ciasnym bezobjawowym zwężeniem zastawki aortalnej, choć mniejszy niż w grupie kontrolnej, wskazuje na zachowaną rezerwę czynnościową mięśnia lewej komory.

Celem trzeciego badania była odpowiedź na pytanie, czy ocena osoczowego stężenia NT-proBNP na szczycie wysiłku dostarcza dodatkowych informacji dotyczących ciężkości zwężenia zastawki aortalnej u chorych bezobjawowych (**Dobrowolski i wsp.; Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, 2016; 126: 635-641**). Do badania włączono 50 pacjentów z ciasnym bezobjawowym zwężeniem zastawki aortalnej i 21 zdrowych ochotników. W badaniu echokardiograficznym oceniono parametry opisane w drugiej pracy cyklu. Ponadto, oznaczono stężenie NT-proBNP w

spoczynku i na szczycie wysiłku oraz obliczono różnicę między obiema wartościami NT-proBNP ( $\Delta$ NT-proBNP).

Wyniki:

1. Spoczynkowe i wysiłkowe stężenie NT-proBNP nie korelowało z frakcją wyrzutową lewej komory w badanej grupie pacjentów z wadą aortalną.
2. Spoczynkowe i wysiłkowe stężenia NT-proBNP i  $\Delta$ NT-proBNP były istotnie wyższe w grupie z ciasnym bezobjawowym zwężeniem zastawki aortalnej w porównaniu z grupą kontrolną.
3. W grupie z ciasnym zwężeniem zastawki aortalnej spoczynkowe NT-proBNP istotnie korelowało z: indeksowaną masą lewej komory, polem powierzchni zastawki aortalnej, maksymalną prędkością (Vmax) oraz średnim gradientem aortalnym. Wysiłkowe NT-proBNP istotnie korelowało z: indeksowaną masą lewej komory, średnim gradientem aortalnym i polem powierzchni zastawki aortalnej w wysiłku.
4. Nie uzyskano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy  $\Delta$ NT-proBNP i parametrami echokardiograficznymi charakteryzującymi ciężkość zwężenia zastawki aortalnej.
5. Wartości NT-proBNP w spoczynku i w wysiłku charakteryzowały się podobną wartością predykcyjną w wykrywaniu przerostu LK. Pole powierzchni pod krzywą ROC dla wartości NT-proBNP w spoczynku i w trakcie wysiłku wynosiło odpowiednio 0,723 i 0,724.
6. W modelu regresji wieloczynnikowej predyktorami niezależnie związanymi ze spoczynkowymi i wysiłkowymi stężeniami NT-proBNP były: wiek, AVA i LVMI.

Wnioski:

1. Potwierdzono korelację stężenia NT-proBNP z parametrami definiującymi zaawansowanie wady.
2. Spoczynkowe stężenie NT-proBNP pozwala wyodrębnić chorych z bardziej zaawansowanym przerostem mięśnia lewej komory wtórnym do ciężkiego zwężenia zastawki aortalnej.
3. Wysiłkowe stężenie NT-proBNP i jego przyrost w czasie wysiłku nie dostarczają nowych informacji o uszkodzeniu lewej komory wtórnym do ciasnego zwężenia zastawki aortalnej.
4. Frakcja wyrzutowa jest suboptymalnym parametrem oceny czynności skurczowej lewej komory u pacjentów z ciasnym, bezobjawowym zwężeniem zastawki aortalnej.

Powyższa praca została wyróżniona przez Radę Naukową czasopisma stając się głównym tematem komentarza redakcyjnego: Milind Y. D, Amgad M, The conundrum of watchful waiting versus pre-emptive surgery in asymptomatic aortic stenosis: are we any closer to an answer? *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126: 619-620.

Celem kolejnej pracy była ocena przydatności stężenia ultraczułej troponiny (hsTnT) i NT-proBNP u dorosłych chorych z wrodzoną wadą serca (Rybicka J, **Dobrowolski P. i wsp.;** *International Journal of Cardiology.* 2015;195: 7-14). Pacjenci z wrodzoną wadą serca wyjściowo klasyfikowani są jako II lub III klasa NYHA, dlatego też metody monitorujące wydolność serca mają szczególne znaczenie w tej grupie chorych. Do badania włączono 131 chorych z wrodzoną wadą serca oraz 30 zdrowych ochotników dobranych pod względem wieku i płci. U wszystkich oznaczono rutynowe badania biochemiczne. Echokardiograficznie przeanalizowano czynność skurczową komory systemowej przy pomocy metody Simpsona, a komory podpłucnej metodą frakcji zmiany pola. Dodatkowo funkcję skurczową oceniono wykorzystując metodę doplera tkankowego. Ponadto oznaczono stężenie ultraczułej troponiny (hsTnT) i NT-proBNP.

Wyniki:

1. W każdej klasie NYHA osoczowe stężenie NT-proBNP było częściej podwyższone w porównaniu do stężenia troponiny ultraczułej.
2. Nie wykazano różnic w stężeniu hsTnT pomiędzy pacjentami z prostą i złożoną wrodzoną wadą serca ( $p=0,66$ ), podobnie jak dla stężeń NT-proBNP ( $p=0,46$ ).
3. Podwyższone stężenie hsTnT było istotnie statystycznie częstsze u pacjentów z umiarkowaną i ciężką dysfunkcją skurczową komory systemowej i podpłucnej, w porównaniu do chorych z prawidłową lub łagodnie upośledzoną ich funkcją.
4. Podwyższone stężenie NT-proBNP w osoczu było istotnie statystycznie częstsze u pacjentów z umiarkowaną i ciężką dysfunkcją skurczową komory systemowej, w porównaniu do chorych z prawidłową lub łagodnie upośledzoną funkcją komory systemowej (100,0 vs 75,0%,  $p=0,07$ ). Nie stwierdzono takiej zależności w ocenie komory podpłucnej.
5. Podwyższona wartość NT-proBNP była częściej obserwowana w grupie chorych z prawidłową i łagodnie upośledzoną funkcją komory systemowej niż podwyższona wartość hsTnT.

6. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania podwyższonej wartości hsTnT i NT-proBNP w umiarkowanie i istotnie upośledzonej funkcji komory systemowej i podłucnej.

7. Czulość i specyficzność hsTnT w wykrywaniu istotnej dysfunkcji komory systemowej (umiarkowana i ciężka dysfunkcja) wynosi odpowiednio, 78,6% i 69,8%, podczas gdy dla komory podłucnej odpowiednio 66,7% i 68,2%. Czulość i specyficzność NT-proBNP w wykrywaniu istotnej dysfunkcji komory systemowej wynosi odpowiednio 100% i 25%, a dla komory podłucnej 90,5% i 22,7%.

#### Wnioski:

1. Podwyższone stężenie hsTnT identyfikuje uszkodzenie komory systemowej i podłucnej dorosłych pacjentów z wrodzoną wadą serca.
2. Stężenie hsTnT jest bardziej specyficzne w rozpoznawaniu upośledzenia funkcji komory systemowej i podłucnej, w porównaniu do stężenia NT-proBNP.
3. Stężenie NT-proBNP odzwierciedla wydolność ocenianą skalą NYHA u dorosłych pacjentów z wrodzoną wadą serca.
4. Łączna ocena hsTnT i NT-proBNP jest uzupełnieniem klinicznej oceny dorosłych z wrodzoną wadą serca.

Celem ostatniej pracy cyklu była ocena morfologii i funkcji lewej komory u pacjentów z czerwienicą prawdziwą (PV) w relacji do wybranych parametrów czerwonych (Dobrowolski P. i wsp.; *International Journal of Cardiology*. 2017; 226: 34-37). Do badania włączono 23 nieleczonych pacjentów z PV i potwierdzoną obecnością mutacji JAK2V617F oraz 23 osoby do grupy kontrolnej, dobranych pod względem wieku i płci. U wszystkich oznaczono stężenie hemoglobiny, hematokrytu i liczbę erytrocytów. W badaniu echokardiograficznym oceniono indeksowaną masę mięśnia lewej komory serca (LVMI) oraz funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory. Funkcję skurczową oceniano wykorzystując następujące parametry: frakcję wyrzutową LK (EF), prędkość skurczową miokardium (s') mierzona w części przegrodowej i bocznej pierścienia mitralnego. Ponadto przy użyciu metody STE zmierzono: globalne odkształcenie podłużne (GLS), globalne odkształcenie okrężne (GCS) i globalne odkształcenie radialne (GRS) w odpowiednich projekcjach.

#### Wyniki:

1. Nie stwierdzono różnic w wartości LVMI i EF pomiędzy badanymi grupami.

2. GLS, GCS i GRS było istotnie niższe w grupie chorych z PV, w porównaniu do grupy kontrolnej.
3. Wartość globalnego odkształcenia podłużnego (GLS) istotnie korelowała ze stężeniem hematokrytu i hemoglobiny.
4. Wartość globalnego odkształcenia okrężnego (GCS) istotnie korelowała ze stężeniem hemoglobiny.
5. Uzyskane korelacje pozostały istotne po skorygowaniu do wieku i wartości ciśnienia tętniczego.

#### Wnioski:

1. W grupie pacjentów z czerwienicą prawdziwą stwierdzono istotnie bardziej upośledzoną funkcję skurczową mięśnia lewej komory ocenianą metodą śledzenia markerów akustycznych, w porównaniu do grupy kontrolnej.
2. Nie stwierdzono różnic funkcji skurczowej lewej komory ocenianej parametrem frakcji wyrzutowej pomiędzy badanymi grupami.
3. Wykazana dysfunkcja mięśnia lewej komory ma ścisły związek z wartością podwyższonego stężenia hemoglobiny i hematokrytu w surowicy krwi.

### **Omówienie ewentualnego wykorzystania wyników cyklu publikacji**

- **Wprowadzenie do diagnostyki choroby niedokrwiennej serca nieinwazyjnej metody śledzenia markerów akustycznych (STE) w celu uzasadnienia decyzji o sposobie leczenia.**

Odcinkowe zaburzenia kurczliwości miokardium w obszarze unaczynienia tętnicy wieńcowej potwierdzają istotność jej zwężenia. Wyniki pracy opublikowanej w *Kardiologii Polskiej* (2016; 74: 1010-1015) wskazują na potencjalną przydatność techniki STE w diagnostyce zaburzeń kurczliwości wtórnych do choroby wieńcowej. Ich możliwym wykorzystaniem jest przydatność w podejmowaniu decyzji o rewaskularyzacji granicznie zwężonej tętnicy wieńcowej. Opisana metoda mogłaby być pomocna także w ocenie i monitorowaniu ewentualnej korzyści z interwencji, co wymaga jednak weryfikacji. Dlatego niezbędne jest zaplanowanie dużego badania potwierdzającego uzyskane przeze mnie wyniki przed ich implementacją na szerszą skalę.

- **Włączenie do procesu diagnostycznego u chorego z ciasnym, bezobjawowym zwężeniem zastawki aortalnej metody śledzenia markerów akustycznych i oceny**

**stężenia NT-proBNP może uzupełnić rutynową ocenę echokardiograficzną i być przydatne w jej monitorowaniu.**

Brak korelacji frakcji wyrzutowej LK oraz stężenia osoczowego NT-proBNP w spoczynku i wysiłku potwierdza, że ten powszechnie używany parametr nie jest wystarczająco czuły do wykrycia wczesnej dysfunkcji skurczowej LK. Tę informację uzupełnia ocena metodą STE. Potrzebne są prospektywne randomizowane badania kliniczne walidujące uzyskane wyniki i ich przydatność rokowniczą na dużej populacji. Może to w przyszłości zaowocować wprowadzeniem metody śledzenia markerów akustycznych do standardów diagnostyki i leczenia wybranych wad zastawkowych.

- **Łączne wykorzystanie oceny stężeń hsTnT, NT-proBNP i echokardiografii w diagnostyce i monitorowaniu dorosłych z wrodzoną wadą serca.**

Dorośli z wrodzoną wadą serca stanowią niejednorodną populację chorych, u których szczególnie trudne jest obrazowanie funkcji skurczowej komór serca. Wykorzystanie biomarkerów, w tym hsTnT i NT-proBNP może stanowić pomocny, obiektywny element w jej ocenie i monitorowaniu. Jednoczesne wykorzystanie badania echokardiograficznego oraz biomarkerów może poszerzyć ocenę czynności skurczowej komory systemowej lub podpłucnej. W przyszłości prawdopodobne jest łączne wykorzystanie badania echokardiograficznego oraz stężenia biomarkerów do analizy czynności skurczowej komór serca. Atrakcyjną perspektywą jest wykorzystanie biomarkerów do przesiewowej oceny czynności komór dorosłych z wrodzoną wadą serca. Konieczne jest potwierdzenie otrzymanych wyników w większej populacji chorych.

- **Rozszerzenie oceny chorych z czerwienicą prawdziwą o badanie echokardiograficzne z wykorzystaniem metody śledzenia markerów akustycznych.**

Wyniki badania opublikowanego w International Journal of Cardiology (2017; 226:34-37) wskazują na obecność subklinicznej dysfunkcji lewej komory stwierdzonej metodą śledzenia markerów akustycznych u pacjentów z czerwienicą prawdziwą. Interesujące wydaje się kontynuowanie badania w zakresie oceny zmian w trakcie terapii i ewentualnego wpływu na rokowanie.

## 5. 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:

- 22 prac oryginalnych (14 w czasopismach posiadających impact factor), w tym po doktoracie x (13 z impact factor)
- 8 opisów przypadków (7 w czasopismach posiadających impact factor), w tym po doktoracie x (3 z impact factor)
- 1 praca pogładowa w czasopiśmie nie posiadającym impact factor
- 8 rozdziałów w monografiach, w tym po doktoracie 7
- 3 referatów na zaproszenie na konferencjach, w tym po doktoracie 3
- 22 doniesień z konferencji, w tym 12 prezentacji ustnych (w tym po doktoracie 13) oraz 10 plakatowych (w tym po doktoracie 10)

Suma punktów za wszystkie publikacje: **IF = 63,297; MNiSW =546**

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

### b) tematyka pozostałych prac badawczych

Moim głównym zainteresowaniem badawczym, również poruszonym w pozostałych pracach, pozostaje ocena czynności serca, z wykorzystaniem nowych technik echokardiograficznych. Na podstawie mojego doktoratu powstał cykl czterech prac dotyczący oceny lewej i prawej komory u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym (ONT) (łącznie IF 11,598). Prace te powstały we współpracy z zespołem Kliniki Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii [kierownik Prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz] i wniosły szereg nowych informacji w badanym zakresie.

Częstość występowania ONT nie została jednoznacznie ustalona. Według Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego szacuje się, że obecne jest u 10-13% populacji z nadciśnieniem tętniczym. Chorzy ci mają wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe w porównaniu do skutecznie leczonych. Opornemu nadciśnieniu tętniczemu często towarzyszą stany kliniczne, między innymi obturacyjny bezdech senny (OBS), zespół



metaboliczny (ZM) czy pierwotny hiperaldosteronizm. Umożliwiło to wyodrębnienie kilku kierunków badawczych, czego efektem są opisane poniżej publikacje.

**Echokardiograficzna ocena subklinicznych powikłań dotyczących LK u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym i opornym nadciśnieniem tętniczym.**

Echokardiograficzne cechy przerostu lewej komory zostały zaliczone w wytycznych ESH/ESC do subklinicznych uszkodzeń narządowych. Ich obecność znacząco zwiększa całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe i zwykle umiejscawia pacjenta w grupie wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Dlatego celem badania była ocena czynników wpływających na występowanie przerostu koncentrycznego u pacjentów z ONT (**Dobrowolski P i wsp.** Determinants of concentric left ventricular hypertrophy in patients with resistant hypertension. RESIST-POL study. Hypertens Res. 2015; 38:545-550). Do badania włączono 155 pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym. Grupę badaną podzielono na podstawie typów geometrii lewej komory. Istotny klinicznie obturacyjny bezdech senny (apnea hypopnea index AHI > 15 epizodów/godzinę) stwierdzono u 43,2%, zespół metaboliczny występował u 64%. Wykazano, że najczęstszym typem geometrii lewej komory w badanej grupie był przerost koncentryczny. Czynniki niezależnie związanymi z przerostem koncentrycznym były: wiek, istotny klinicznie obturacyjny bezdech senny i nocna wartość skurczowego ciśnienia tętniczego.

W analizie Framingham Heart Study wykazano, że zapadalność na choroby sercowo-naczyniowe, jak również ogólna śmiertelność, korelują nie tylko ze wzrostem masy mięśnia LK, lecz także z typem jej geometrii. Wykazano, że geometria koncentryczna (przebudowa koncentryczna i przerost koncentryczny) związana jest z gorszym rokowaniem, dlatego też w kolejnej pracy zbadałem częstość jej występowania w grupie chorych z ONT. Ponadto, analizie poddałem funkcję skurczową lewej komory. (**Dobrowolski P i wsp.** Independent association of obstructive sleep apnea with left ventricular geometry and systolic function in resistant hypertension – the Resist-POL study. Sleep Med. 2014; 15:1302-1308). Chorych podzielono na podstawie obecności lub braku obturacyjnego bezdechu sennego i zespołu metabolicznego: grupa 1: OBS(-), ZM(-) [n = 42]; grupa 2: OBS(+), ZM(-) [n = 14]; grupa 3: OBS(-), ZM(+) [n = 46] i grupa 4: OBS(+), ZM(+) [n = 53]. W grupie 3 i 4 geometrię koncentryczną stwierdzono odpowiednio u 53,2% i 79,6%. Czynniki niezależnie związanymi z

przebudową koncentryczną były: wiek, nocna wartość skurczowego ciśnienia tętniczego i obturacyjny bezdech senny.

U chorych z nadciśnieniem tętniczym frakcja wyrzutowa LK długo pozostaje prawidłowa, także u osób z przerostem mięśnia, co potwierdzono w omawianej pracy. Dlatego, dodatkowo oceniono czynność lewej komory frakcją skracania włókien środkowej warstwy mięśnia sercowego (mwFS). W grupie z zespołem metabolicznym i współistniejącymi obturacyjnym bezdechem sennym wartość mwFS była niższa w porównaniu do grupy bez ZM i OBS. Czynniki niezależnie związanymi z mwFS były: wiek, płeć, koncentryczna geometria, zespół metaboliczny i nocna wartość skurczowego ciśnienia tętniczego. Otrzymane wyniki świadczą o gorszej funkcji włókien warstwy środkowej mięśnia lewej komory w omawianej grupie. Kontynuacją moich zainteresowań subklinicznymi powikłaniami nadciśnienia tętniczego była ocena globalnego odkształcenia podłużnego lewej komory. Wykazano, że w grupie z zespołem metabolicznym i współistniejącymi obturacyjnym bezdechem sennym, wartość GLS była istotnie niższa w porównaniu do chorych bez ZM i OBS. Czynnikiem niezależnie związanym z czynnością skurczową lewej komory ocenianą za pomocą GLS okazała się obecność obturacyjnego bezdechu sennego i nocna wartość ciśnienia tętniczego. Co istotne, nie potwierdzono w tej pracy wpływu zespołu metabolicznego na funkcję skurczową lewej komory. Praktycznym efektem omawianych prac jest wykazanie, że u chorych z ONT na morfologię i czynność serca mają wpływ również stany współistniejące, które należy skutecznie modyfikować łącznie z obniżaniem ciśnienia tętniczego krwi.

Dysfunkcja rozkurczowa jest niezależnym czynnikiem związanym z występowaniem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Dlatego też kolejną pracę poświęciłem jej ocenie (**Dobrowolski P i wsp.** Factors associated with the presence of diastolic dysfunction in patients with resistant hypertension. Resist-POL Study. Am J Hypertens. 2015; 28:307-311). W tej pracy pacjentów oceniano w zależności od współistnienia dysfunkcji rozkurczowej. Wykazano, że AHI, masa mięśnia lewej komory, 24 godzinne skurczowe i rozkurczowe wartości ciśnienia tętniczego było wyższe w grupie z dysfunkcją rozkurczową. Obniżona wartość  $e'$  korelowała z AHI, wartościami ciśnień, stężeniem glukozy, otyłością brzuszną oraz obecnością zespołu metabolicznego. Niezależnym predyktorem upośledzenia funkcji rozkurczowej, ocenianej parametrem  $e'$  była obecność zespołu metabolicznego. Gdy w modelu regresji wykorzystano poszczególne

składowe zespołu metabolicznego, otyłość brzuszna była niezależnym predyktorem obniżonej wartości  $e'$ . Co istotne, nie potwierdzono w tej pracy wpływu OBS na parametry funkcji rozkurczowej, w tym wartość  $e'$ . W tej grupie chorych należy rozważyć eliminację składowych zespołu metabolicznego, czego efektem może być poprawa funkcji rozkurczowej LK. Potrzebne są kolejne badania potwierdzające prezentowane wyniki.

### **Echokardiograficzna ocena prawej komory i tętnicy płucnej u chorych z obturacyjnym bezdechem sennym i opornym nadciśnieniem tętniczym.**

Obturacyjny bezdech senny wpływa nie tylko na morfologię i funkcję lewej komory serca. Dlatego też dalszym etapem badań była ocena wpływu OBS u pacjentów z ONT na parametry echokardiograficzne prawej komory i tętnicy płucnej (**Dobrowolski P i wsp.** Pulmonary artery dilatation indicates severe obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. Resist-POL Study. Pol Arch Med. Wewn, 2016; 126:222-229). Wyodrębniono 4 grupy chorych: bez OBS, z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim OBS. Nie stwierdzono różnic w parametrach funkcji skurczowej prawej komory pomiędzy analizowanymi grupami. Jednakże, badanie wykazało związek pomiędzy poszerzeniem pnia płucnego (MPAd) i obecnością świeżo rozpoznanego ciężkiego OBS. Spośród ocenianych parametrów, MPAd  $\geq 25$  mm okazał się najbardziej przydatny do wyodrębnienia pacjentów z ciężkim OBS. Ma to istotne znaczenie kliniczne gdyż już na wstępnym etapie oceny pacjentów z podejrzeniem OBS, na podstawie echokardiograficznej oceny szerokości pnia płucnego można wyodrębnić tych bardziej zagrożonych.

Powyższa praca została wyróżniona przez Radę Naukową czasopisma stając się głównym tematem komentarza redakcyjnego: (Pierluigi C, Luigi C, Onofrio R. What is more affected in patients with obstructive sleep apnea: the right or the left heart? Pol Arch Med Wewn 2016; 126: 217-218).

W kolejnych pracach dotyczących oceny chorych z ONT byłem współautorem zajmując się oceną echokardiograficzną.

### **Ocena związku pomiędzy pierwotnym hyperaldosteronizmem i obturacyjnym bezdechem sennym w relacji do nasilenia zaburzeń metabolicznych i zmian struktury i funkcji lewej komory serca u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym.**

W kolejnej pracy analizowano związek pomiędzy pierwotnym hiperaldosteronizmem (PA) i OBS w relacji do nasilenia zaburzeń metabolicznych i zmian struktury i funkcji lewej komory serca u chorych ONT (Prejbisz A, Florczak E, Klisiewicz A, **Dobrowolski P** i wsp. Relationship between primary aldosteronism and obstructive sleep apnoea, metabolic abnormalities and cardiac structure in patients with resistant hypertension. Endokrynol Pol. 2013; 64:363-367). Wykazano, że OBS związany był z częstszym występowaniem koncentrycznej przebudowy LK, podczas gdy pierwotny hiperaldosteronizm związany był z wyższą masą LK i częstszym występowaniem przerostu mięśnia lewej komory serca. Najczęstszym typem geometrii lewej komory był przerost koncentryczny i ekscentryczny. W grupie pacjentów z współwystępującym OBS i pierwotnym hiperaldosteronizmem udowodniono upośledzenie funkcji rozkurczowej lewej komory serca. Ponadto stwierdzono większy wpływ OBS na czynności skurczową lewej komory ocenioną za pomocą GLS. Otrzymane wyniki potwierdzają związek obydwu badanych składowych na morfologię i czynność serca. Natomiast z klinicznego punktu widzenia plasuje tych pacjentów w grupie wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka bezwzględnego.

#### **Ocena ultrasonograficznego wskaźnika oporowości przepływu w tętnicach wewnątrznerkowych u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym.**

Postuluje się, że zwiększony ultrasonograficzny wskaźnik oporowości przepływu w tętnicach wewnątrznerkowych (RRI) może być wykładnikiem rozwoju miażdżycy i powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego zarówno w obrębie nerek, jak i całego organizmu. Dlatego też celem kolejnego badania była ocena RRI i czynników związanych z jego wyższymi wartościami u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym (Prejbisz A, Warchoń-Celińska E, Florczak E, **Dobrowolski P** i wsp. Renal resistive index in patients with true resistant hypertension – results from the Resist-POL Study. Kardiol Pol. 2016; 74:142-150). Wykazano, że chorzy z opornym nadciśnieniem tętniczym charakteryzowali się istotnie wyższymi wartościami RRI w porównaniu z pacjentami z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. RRI korelował wartościami ciśnienia tętniczego i ciśnienia tętna oraz co bardzo istotne z echokardiograficznym parametrem funkcji rozkurczowej (współczynnikiem  $E/e'$ ). Uzyskane wyniki pozwalają przypuszczać, że przyspieszony proces miażdżycowy w tętnicach może prowadzić do dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca.

Kontynuuję współpracę z Kliniką Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii biorąc udział w licznych projektach badawczych :

1. Numer NN 402386038 Tytuł projektu: „Związek pomiędzy profilem hormonalnym a funkcją układu sercowo-naczyniowego u chorych z guzami wydzielającymi katecholaminy-prospektywne, wieloośrodkowe badanie”.
2. Numer 2011/03/B/NZ5/05325 Tytuł projektu: „Ocena związku pomiędzy strukturą i przepływem w obrębie mikrokrążenia a podłożem patogenetycznym nadciśnienia tętniczego”.
3. „Diamentowy Grant” Numer: 1.7/VII/14 Tytuł projektu: „Ocena ekspresji cytokin oraz fenotypu limfocytów i monocytów krwi obwodowej w odniesieniu do aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron i stopnia zaawansowania nadciśnienia tętniczego”.
4. Numer 2.46/VII/15 Tytuł projektu: „Charakterystyka kliniczna chorych z dysplazją włóknisto-mięśniową oraz ocena częstości współistnienia zmian o charakterze dysplazji włóknisto-mięśniowej w różnych obszarach układu tętniczego – badanie ARCADIA-POL.
5. Numer 2.20/VII/14 Tytuł projektu: „Ocena częstości występowania pierwotnego hiperaldosteronizmu u chorych na nadciśnienie tętnicze - w tym z obturacyjnym bezdechem sennym w odniesieniu do występowania i stopnia nasilenia zaburzeń metabolicznych oraz powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego”.

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

02.05.2017  
Piotr Dobrowolski