

AUTOREFERAT

1. IMIĘ I NAZWISKO: Małgorzata Sobieszczęńska - Małek

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

Lekarz medycyny: 1984r II Wydział Lekarski Akademia Medyczna w
Warszawie

Doktor nauk medycznych: Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia
Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Warszawa, 2007 rok.

Tytuł rozprawy doktorskiej: Efektywność standardowego harmonogramu
wykonywania biopsji endomiokardialnych dla wykrycia
epizodów odrzucania komórkowego u chorych w
pierwszym roku po przeszczepie serca.

Promotor: prof. dr hab. Tomasz Zieliński;

Recenzenci: prof. dr hab. med. Magdalena Durlik;
prof. dr hab. med Jerzy Sadowski

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

Od lutego 2012r Z-ca Kierownika Kliniki Niewydolności Serca i Transplantologii

Od czerwca 2006r Kierownik Poradni Transplantacyjnej przy Klinice Niewydolności
Serca i Transplantologii Instytutu Kardiologii

Od czerwca 2001r Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii Instytutu
Kardiologii początkowo jako specjalista kardiolog a następnie adiunkt

Od września 1985r pododdział Intensywnej Opieki Kardiologicznej w oddziale
kardiologii szpitala MSWiA w Warszawie jako asystent

Od września 1984 staż podyplomowy w szpitalu MSWiA w Warszawie

Uzyskane specjalizacje:

2003r – transplantologia kliniczna

1999r – kardiologia

1994r – specjalista chorób wewnętrznych

1987r – lekarz chorób wewnętrznych

Od początku swojej pracy zawodowej pracowałam w oddziale kardiologicznym początkowo w oddziale zachowawczym, a następnie od 1986r do 2001r w oddziale Intensywnej Opieki Kardiologicznej. Zajmowałam się pacjentami znajdującymi się w ciężkich stanach kardiologicznych. Od połowy lat 90, kiedy zaczęto wykonywać w szpitalu MSWiA pod kierunkiem prof. Zbigniewa Religi transplantacje serca, zajmowałam się pacjentami kwalifikowanymi do przeszczepienia oraz po transplantacji. Stworzyłam i prowadziłam Poradnię Transplantacyjną w tamtejszym szpitalu. W 2001r kiedy w Instytucie Kardiologii rozpoczęto program transplantacji serca, weszłam w skład Zespołu Transplantacyjnego dzieląc się swoim doświadczeniem przy organizacji Ośrodka. Współtworzyłam program kwalifikacji do transplantacji oraz systemu opieki szpitalnej jak i ambulatoryjnej pacjentów po przeszczepieniu serca. Od 2006r jestem Kierownikiem Poradni Transplantacyjnej w Instytucie Kardiologii a od 2012r zastępcą Kierownika Kliniki prof. dr hab. n. med. Tomasza Zielińskiego.

Nowoczesne leczenie niewydolności serca to nie tylko transplantologia ale również mechaniczne wspomaganie serca. Jestem członkiem Zespołu ds Mechanicznego Wspomagania Krążenia w Instytucie Kardiologii, zajmuję się kwalifikacją i opieką nad pacjentami z wszczepionym długoterminowym wspomaganie. Swoją wiedzę i doświadczenie w tej dziedzinie poszerzałam na szkoleniach organizowanych przez Deutsches Herzzentrum w Berlinie w 2012r, kursie doskonalącym prowadzonym przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego pt. Mechaniczne wspomaganie serca u dzieci i dorosłych. Dzielimy się doświadczeniem” w 2016r oraz na kursach „Master Class in Mechanical Circulatory Support” w ramach International Society for Heart and Lung Transplantation w 2017r.

Byłam współwykonawcą grantu nr N N402 496840 *Znaczenie histopatologicznych i immunohistochemicznych cech odrzucania humoralnego w biopsji miokardialnej dla rokowania i przebiegu klinicznego chorych po ortotopowym przeszczepieniu serca* oraz

grantu MZiOS *Ogólnopolski rejestr chorych z ciężką niewydolnością serca, zakwalifikowanych do przeszczepu serca: POLKARD-HF 2003-2007* grant MZiOS POLKARD 1304/IK-AG-K-283/03 [clinicaltrials.gov.no.NCT00690157](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00690157)

Moje wieloletnie doświadczenie w transplantologii powodowało, że byłam wielokrotnie wykładownicą na kursach doskonalących i akredytacyjnych do specjalizacji z kardiologii, transplantologii klinicznej czy kursach dla koordynatorów transplantacyjnych. Współuczestniczyłam w tworzeniu schematów opieki w nowo powstałych ośrodkach transplantacyjnych w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku oraz w Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, konsultując również pierwszych przeszczepianych pacjentów.

Byłam promotorem pomocniczym w rozprawie doktorskiej lek. med. Sylwii Szymańskiej pt. *Analiza wartości kryteriów oceny histopatologicznej bioptatów endomiokardialnych w diagnostyce i monitorowaniu odrzucania humoralnego serca przeszczepionego*. Obrona w 2016r

Jestem kierownikiem specjalizacji z kardiologii lek. med. Arkadiusza Dąbrowskiego oraz z transplantologii klinicznej dr n. med. Anny Drohomireckiej.

Jestem współautorem zaleceń Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego dotyczących leczenia immunosupresyjnego pacjentów po przeszczepieniu serca.

Dwukrotnie byłam wybierana do Zarządu Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego w kadencji 2005-2007 (Skarbnik) oraz 2015 – 2017 (Członek Zarządu), do Zarządu oddziału Warszawskiego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w latach 2013-2015, oraz 2017-2019.

Również dwukrotnie byłam wybierana do Rady Naukowej Instytutu Kardiologii w latach 2015 – 2017 oraz na obecną kadencję w 2017 .

W 2016r za zasługi dla rozwoju polskiej transplantologii i kardiologii, za działalność dydaktyczną i społeczną otrzymałam Złoty Krzyż Zasługi.

**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. NR65, POZ. 595 ZE ZM.):**

a/ tytuł osiągnięcia naukowego

**SCHEMAT OPIEKI NAD PACJENTAMI PO TRANSPLANTACJI
SERCA W CELU ZAPOBIEGANIU POWIKŁANIOM W
ODLEGŁYM OKRESIE PO PRZESZCZEPIENIU**

b/ autor/autorzy, tytuł publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa

Heart transplantation and risk of cardiac vasculopathy development – what factors are important?

M. Sobieszcańska-Malek, J. Korewicki, K. Komuda, M. Karczmarz S. Szymańska, A. Cicha-Mikołajczyk P. Bekta, A. Parulski, M. Pronicki, W. Grajkowska, G. Małek, P. Leszek, M. Kaczorowska, M. Kuśmierczyk, T. Zieliński Ann Transplant 2017; DOI: 10.12659/AOT.905267

IF = 1,252; MNiSzW = 20

Przydatność dwuźródłowej tomografii komputerowej w ocenie tętnic wieńcowych u pacjentów po przeszczepieniu serca.

C. Kęпка, **M. Sobieszcańska-Malek**, J. Pręgowski, M. Kruk, P. Bekta, M. Opolski, K. Komuda, T. Zieliński, A. Witkowski, M. Demkow. Kardiologia Polska 2012; 11: 1111-1120

IF = 0,536; MNiSzW = 15

Coronary artery disease in patients after orthotopic heart transplantation treated with percutaneous coronary intervention – a single centre experience.

M. Sobieszcańska-Malek, T. Zieliński, M. Karcz, M. Piotrowska, Ł. Kalińczuk, K. Komuda, P. Bekta, A. Witkowski, W. Rużyło, J. Korewicki. Post Kardiol Interw 2010; 6(4): 161-166

IF=0,172; MNiSzW = 9

Prevalence of the Quilty effect in endomyocardial biopsy of patients after heart transplantation – from cellular rejection to antibody-mediated rejection?

Szymańska S, Grajkowska W, **Sobieszcańska-Malek M**, Zieliński T, Pyzlak M, Pronicki M. Pol J Pathol. 2016; 67(3): 216-220.

IF=0,990; MNiSW=15

Incidence of malignancies in cardiac allograft recipients – a single center experience.

Sobieszcańska-Malek M, Komuda K, Piotrowska M, Korewicki J, Malek G, Leszek P, Zieliński T. Ann Transplant 2013; 18: 88-94.

IF=1,430; MNiSW=20

Łączny Impact Factor cyklu publikacji = 4,38

Łączna punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) cyklu publikacji = 79

W załączeniu:

ZAŁĄCZNIK NUMER 6 zamieszczono kopie prac naukowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

ZAŁĄCZNIK NUMER 7 dołączono oświadczenia Współautorów ww prac

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

Cel naukowy

Celem naukowym przedstawionego jednotematycznego cyklu publikacji jest omówienie odległych powikłań po transplantacji serca w szczególności waskulopatii tętnic wieńcowych oraz nowotworów. Próba odpowiedzi na pytania jakie są czynniki ryzyka, metody diagnostyki oraz jakie są możliwości i wyniki leczenia. Na podstawie tych badań stworzono schemat postępowania w późniejszych latach po przeszczepieniu celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia tych powikłań.

Omówienie celu naukowego

Transplantacja jest uznaną metodą leczenia skrajnie ciężkiej niewydolności serca, kiedy już inne metody zarówno inwazyjne jak i farmakologiczne zostały wyczerpane. Wg ostatniego raportu Międzynarodowego Stowarzyszenia Przeszczepiania Serca i Płuc (ISHLT) z 2016r, w latach 1982 – 2015 wykonano 118 788 transplantacji serca na świecie. Systematycznie wydłuża się przeżycie chorych po przeszczepieniu serca. W zależności od okresu wykonania transplantacji jednoroczne przeżycie w latach 1982 – 1991 wynosiło 78%, natomiast w latach 2009 – 2015 już 85%. Systematycznie poprawia się również mediana przeżycia. W latach 1982 – 1991 wynosiła 8,5, w latach 1992 – 2001: 10,4 , 2002- 2008 już 11,9. [Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, et al.: *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report—2016; J Heart Lung Transplant 2016; 35: 1159-1169*]

Na wydłużenie okresu przeżycia ma wpływ oprócz doskonalenia techniki operacyjnej i postępowania okołoperacyjnego, nowoczesna immunosupresja ale również rozwój metod diagnostycznych wczesnego rozpoznawania powikłań.

We wczesnym okresie po przeszczepieniu serca jest najwyższe ryzyko ostrego odrzucania przeszczepu. Związane jest to z krótkim okresem stosowania immunosupresji i z wahaniami stężeń leków. W tym okresie wystąpienie ostrego odrzucania komórkowego (ACR) zwłaszcza wieloogniskowego, rozlanego ostrego odrzucania może wiązać się z bezpośrednim ryzykiem wystąpienia niewydolności serca a nawet zgonu. Dlatego w tym okresie oprócz oceny czynnościowej i obrazowej wykonuje się protokolarne biopsje endomiokardialne celem wykluczenia rozpoczynającego się, początkowo skąpoobjawowego, procesu odrzucania komórkowego lub humoralnego. W kolejnych latach po transplantacji maleje ryzyko

ACR a rośnie ryzyko zgonów z powodu nowotworów, zakażeń i choroby wieńcowej czy niewydolności przeszczepionego serca. Rozwój zmian w naczyniach wieńcowych tzw. waskulopatia (CAV: Cardiac Artery Vasculopathy) jest jednym z czynników wpływających na przeżycie pacjentów po transplantacji serca. [Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden CB, Christie JD, Dipchand AI, Goldfarb S, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Yusen RD, Stehlik J: *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report – 2015. J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1244-1254]. Według różnych doniesień 5 lat po transplantacji zmiany w naczyniach wieńcowych stwierdza się u ok. 25-60% pacjentów [Valantine HA: *Cardiac allograft vasculopathy: central role of endothelial injury leading to transplant „atheroma“*. *Transplantation* 2003; 76: 891-899].

Ze względu na odnerwienie serca zmiany w naczyniach wieńcowych są nieme klinicznie i niejednokrotnie choroba zostaje rozpoznana już w zaawansowanej postaci. Często jej pierwszym objawem jest zawał serca, niewydolność serca, zaburzenia rytmu czy nagły zgon [Miller CA, Sarma J, Naish JH, Yonan N, Williams SG, Shaw SM et al.: *Multiparametric cardiovascular magnetic resonance assesment of cardiac allograft vasculopathy*. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 799-808]. W badaniach autopsyjnych prowadzonych przez Chantranuwat'a wykazano że nagły zgon sercowy był przyczyną śmierci w 37,8% przypadków, natomiast ponad połowa pacjentów, którzy zmarli powyżej 1 roku po transplantacji zmarło z powodu CAV. [Chantranuwat C, Blakey JD, Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks H, Vassilakis ME et al.: *Sudden unexpected death in cardiac transplant recipients: an autopsy study*. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 683-689].

Biorąc pod uwagę skąpe objawy CAV, trudności diagnostyczne bardzo ważne jest wyodrębnienie pacjentów podwyższonego ryzyka rozwoju waskulopatii, którzy powinni być poddani częstszej kontroli i intensywnemu postępowaniu profilaktycznemu. To było celem pierwszego z wymienionych przeze mnie badań [Heart transplantation and risk of cardiac vasculopathy development – what factors are important? **M. Sobieszkańska-Malek**, J. Korewicki, K. Komuda, M. Karczmarz S. Szymańska, A. Cicha-Mikołajczyk P. Bekta, A. Parulski, M. Pronicki, W. Grajkowska, G. Malek, P. Leszek, M. Kaczorowska, M. Kuśmierczyk, T. Zieliński. *Ann Transplant* 2017; DOI: 10.12659/AOT.905267].

Dokonałam retrospektywnej analizy grupy pacjentów znajdujących się pod opieką Instytutu Kardiologii. Analizowane czynniki ryzyka podzieliłam na nieimmunologiczne (wiek w momencie transplantacji, palenie papierosów, obecność nadciśnienia tętniczego, profil lipidowy, obecność cukrzycy zwłaszcza wymagającej podawania insuliny, otyłość oraz przyrost wagi po transplantacji), immunologiczne

(przebycie epizodów ostrego odrzucania komórkowego, odrzucania humoralnego, przebycie epizodów zakażenia wirusem cytomegalii wymagające leczenia) oraz czynniki ryzyka zależne od dawcy i przebiegu operacyjnego (wiek i płeć dawcy, stosowanie amin katecholowych u dawcy, przyczynę śmierci oraz fakt wystąpienia zatrzymania krążenia i resuscytacji dawcy, czas niedokrwienia, identyczność grup krwi między dawcą i biorcą). W naszym materiale choroba wieńcowa wystąpiła u 32 pacjentów w okresie 9,7 lat od przeszczepu. W analizie jednoczynnikowej istotnie znamienne dla rozwoju CAV okazał się fakt przebycia ostrego odrzucania komórkowego, ostrego odrzucania humoralnego, zakażenia wirusem cytomegalii oraz obniżone stężenie HDL i starszy wiek dawcy. W wykonanej analizie wieloczynnikowej jedynie przebyte epizody ostrego odrzucania komórkowego, zakażenie wirusem cytomegalii, starszy wiek dawcy oraz obniżone stężenie HDL były czynnikami istotnymi statystycznie.

Z tych parametrów tylko starszy wiek dawcy jest czynnikiem o którym wiemy od początku rozpoczęcia procedury przeszczepiania. W ostatnich latach maleje ilość transplantacji na całym świecie co między innymi związane jest z malejącą liczbą dawców. W związku z tym niejednokrotnie zwłaszcza jeżeli biorca znajduje się w krytycznym stanie i jest kwalifikowany do przeszczepu w trybie pilnym, godzimy się na pobranie narządów od starszego dawcy.

- W swojej pracy wykazałam, że pacjenci, którzy otrzymali serce od starszego dawcy, przebyli epizody ostrego odrzucania komórkowego i/lub zakażenie wirusem cytomegalii są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju waskulopatii naczyń wieńcowych. Chorzy z tej grupy powinni być szczególnie wnikliwie poddani systematycznym profilaktycznym badaniom diagnostycznym, w tym ocenie naczyń wieńcowych, stosowaniu profilaktyki farmakologicznej i niefarmakologicznej zapobiegania chorobie wieńcowej oraz zmiany stylu życia na prozdrowotny. Choć wymagałoby to dalszych badań ale wydaje się celowe by w tej grupie chorych rozważyć również zastosowanie leczenia immunosupresyjnego zmniejszającego proliferację śródbłonna naczyń jeszcze przed wystąpieniem zmian w naczyniach wieńcowych.

Cechą charakterystyczną CAV jest koncentryczny i rozsiany przerost błony wewnętrznej powodujący pogrubienie i patologiczny remodeling ścian, powodujący

zwężenie światła naczynia wieńcowego. Dotyczy to zarówno proksymalnych i dystalnych odcinków tętnic wieńcowych, także w ich śródmięśniowym przebiegu. Bardzo często dochodzi do zajęcia żył. Ta forma przerostu powoduje zawężenie a nawet zamykanie światła naczyń, co w pierwszym okresie dotyczy głównie małych naczyń tętniczych, arterioli, prowadząc do przewlekłego niedokrwienia, następnie włóknienia mięśnia sercowego co w konsekwencji powoduje zaburzenie relaksacji mięśnia sercowego i powstanie niewydolności rozkurczowej a następnie również i skurczowej. Inny charakter zmian w naczyniach wieńcowych stwarza dodatkowe trudności diagnostyczne. Zgodnie z zaleceniami ISHLT rekomendowane jest wykonywanie koronarografii w pierwszym roku po transplantacji a następnie przy braku zmian co 2 lata. Mimo wieloletnich doświadczeń, wykonanie angiografii wiąże się z ryzykiem powikłań. Poza tym w koronarografii pokazywane jest jedynie światło tętnicy wieńcowej, nie dające informacji na temat struktury ściany naczynia. Wśród nowych metod diagnostycznych największe nadzieje budzi tomografia komputerowa zwłaszcza wysokiej rozdzielczości. U osób z natywnym sercem tomografia pozwala wykluczyć obecność istotnych zmian miażdżycowych. Technicznym ograniczeniem wykonywania tego badania u osób po transplantacji serca może być przyspieszona czynność serca.

Celem mojej pracy było stwierdzenie czy tomografia komputerowa może być alternatywną metodą oceny zmian w tętnicach wieńcowych u osób po transplantacji serca. Praca pt „Zastosowanie 64-rzędowej tomografii komputerowej w diagnostyce obrazowania zmian w naczyniach wieńcowych u chorych po transplantacji serca” była tematem pracy statutowej Nr 2.26/V/10 zrealizowanej w Instytucie Kardiologii. Została również nagrodzona na X Kongresie Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego. W pracy [*Przydatność dwuźródłowej tomografii komputerowej w ocenie tętnic wieńcowych u pacjentów po przeszczepieniu serca C. Kępka, M. Sobieszkańska-Matek, J. Pręgowski, M. Kruk, P. Bekta, M. Opolski, K. Komuda, T. Zieliński, A. Witkowski, M. Demkow Kardiologia Polska 2012; 11: 1111-1120*] analizowano czułość, swoistość i trafność diagnostyczną dwuźródłowej tomografii komputerowej w porównaniu do koronarografii. Badaniu poddano 20 pacjentów, u których zaplanowano koronarografię i dodatkowo po przygotowaniu wykonano również dwuźródłową tomografię komputerową (TK). Oceniano obecność istotnych zwężeń (powyżej 50%), jakość otrzymywanych obrazów, wpływ częstości serca na jakość wykonanego badania i dawkę promieniowania związaną z badaniem. Analizowano obrazy w fazie

skurczowej i rozkurczowej cyklu serca. Jeżeli nie uzyskano zadowalających obrazów przy rutynowych ustawieniach, programowano je manualnie. W porównaniu do inwazyjnej koronarografii czułość dwuźródłowej tomografii komputerowej w analizie segmentów, naczyń i rozpoznania istotnych zwężeń u poszczególnych pacjentów wyniosła 100%. Natomiast specyficzność odpowiednio 99-100%; 97% i 94%. Wyniki te potwierdzają wysoką negatywną wartość prognostyczną TK. Często ograniczeniem w badaniu tomograficznym jest częstość rytmu serca. W naszym badaniu wynosiła średnio 85/min (63-114/min) i nie miała istotnego wpływu na jakość badania. W przypadku nie w pełni diagnostycznych obrazów trzeba było wykonać niestandardowe rekonstrukcje. Również ilość użytego kontrastu do koronarografii i tomografii była podobna choć nieistotnie wyższa przy tomografii.

- Podsumowując dwuźródłowa tomografia komputerowa przynajmniej 64-rzędowa może być alternatywą dla koronarografii u pacjentów po transplantacji serca zwłaszcza tych, którzy znajdują się w grupie niskiego ryzyka rozwoju choroby wieńcowej. Ze względu na tendencję do przyspieszonej czynności serca u części pacjentów po transplantacji serca, celem otrzymania diagnostycznych obrazów konieczna jest modyfikacja typowych protokołów akwizycji obrazów.

Według naszej wiedzy jest to pierwsze w Polsce doniesienie dotyczące wykorzystania tomografii komputerowej w diagnostyce naczyń wieńcowych u chorych po transplantacji serca.

W przypadku już rozpoznanej choroby wieńcowej określenie częstości występowania zmian wymagających interwencji, wybór metody leczenia oraz efekty były celem kolejnej przedstawianej przeze mnie pracy dotyczącej zabiegów na naczyniach wieńcowych u pacjentów po transplantacji serca. [*Coronary artery disease in patients after orthotopic heart transplantation treated with percutaneous coronary intervention – a single centre experience. M. Sobieszkańska-Malek, T. Zieliński, M. Karcz, M. Piotrowska, Ł. Kalińczuk, K. Komuda, P. Bekta, A. Witkowski, W. Rużyłło, J. Korewicki. Post Kardiol Interw 2010; 6(4): 161-166*]. Przeanalizowano przebieg historii choroby 265 pacjentów, w grupie których u 36 rozpoznano istotne zmiany w tętnicach wieńcowych (powyżej 50%). Rewaskularyzację wykonano u 20 pacjentów u których rozpoznano istotne zmiany w 37 naczyniach. W 23 naczyniach implantowano stenty: u 15 pacjentów stenty powlekane u 8 pacjentów stenty metalowe. U pozostałych pacjentów zmiany były

położone obwodowo, w naczyniach o niewielkim kalibrze i zostały zakwalifikowane do leczenia zachowawczego. Nie stwierdziłam istotnych różnic w stężeniu kreatyniny i eGFR w badaniu przed i po zabiegu kontrolowanych po 24, 48 i 72 godzinach (134,53 $\mu\text{mol/l}$, eGFR 61,17 ml/min/1,73m² v. 135,1 $\mu\text{mol/l}$, eGFR 59,31 ml/min/1,73m²). Nie obserwowałam istotnych powikłań związanych z wykonaniem koronarografii i angioplastyki. U 2 pacjentów wystąpił tętniak rzekomy i u 1 pacjenta przetoka tętniczo-żylna. We wszystkich przypadkach powikłania leczono zachowawczo. Porównałam pod względem prawdopodobnych czynników ryzyka rozwoju choroby wieńcowej w grupie pacjentów z wykonaną interwencją i bez niej. Nie stwierdziłam istotnych różnic w wieku w momencie transplantacji, obecności nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, palenia tytoniu, stężeniu cholesterolu. Jedynie w grupie z interwencją obserwowano istotnie wyższe stężenie hsCRP. W trakcie okresu obserwacji tylko u 2 pacjentów wystąpiła restenoza w stentach, które były wszczepione do prawej tętnicy wieńcowej. Były to stenty metalowe. Przeprowadzono analizę przeżycia pacjentów w okresie bez zmian w tętnicach wieńcowych oraz bez interwencji na naczyniach wieńcowych. W obu tych przypadkach prawdopodobieństwo nie występowania zmian szybko malało powyżej 5 lat po transplantacji.

- Podsumowując, występowanie zaawansowanej choroby wieńcowej wymagającej interwencji narasta powyżej 5 roku po transplantacji. U pacjentów po dodatkowym przygotowaniu zapobiegającym przed indukowaną kontrastem nefropatią, zabieg angioplastyki jest zabiegiem bezpiecznym i skutecznym. Podwyższone wartości hsCRP sugerowały czynnik zapalny. W pracy nie stwierdzono w grupie z interwencją istotnie częściej epizodów odrzucania komórkowego czy zakażeń wirusem cytomegalii ale wówczas nie wykonywano rutynowo badań w kierunku odrzucania humoralnego, który jak wykazałam w pracy cytowanej w pierwszej części mojego doniesienia naukowego jest jednym z czynników rozwoju choroby wieńcowej u pacjentów po przeszczepieniu serca.

Mimo prób rozwijania technik nieinwazyjnej oceny odrzucania przeszczepu nadal biopsja endomiokardialna jest złotym standardem diagnostycznym i tylko ona może pomóc w ocenie procesów zachodzących w przeszczepionym mięśniu sercowym. Oprócz zmian mieszczących się w rozpoznaniu ostrego odrzucania komórkowego

(ACR) i odrzucania humoralnego (AMR) możemy obserwować w biopsji mięśnia sercowego zmiany zwane efektem Quilty przedstawiające skupiska limfocytów, czasem z domieszką plazmocytów we wsierdziu (dawniej typ A) lub wnikające do miokardium (dawniej typ B). Zjawisko to opisane po raz pierwszy przez M. Billingham w 1981r do tej pory nie znalazło jednoznacznego wyjaśnienia. Początkowo występowanie tych zmian łączono ze stosowaniem immunosupresji opartej na cyklosporynie ale gdy nadal je opisywano mimo zastosowania innych leków immunosupresyjnych stwierdzono, że raczej są one wynikiem niedostatecznego leczenia immunosupresyjnego. Potwierdzają to pojawiające się w ostatnich latach doniesienia o wyższym ryzyku występowania odrzucania przeszczepu u pacjentów ze stwierdzanym efektem Quilty.

W kolejnej przedstawianej pracy postanowiliśmy ocenić związek między występowaniem efektu Quilty'go a obecnością złogów C4d – pośredni związek z częstością występowania odrzucania humoralnego [*Prevalence of the Quilty effect in endomyocardial biopsy of patients after heart transplantation – from cellular rejection to antibody-mediated rejection?* Szymańska S, Grajkowska W, **Sobieszcańska-Malek M**, Zielinski T, Pyzlak M, Pronicki M. *Pol J Pathol.* 2016; 67(3): 216-220.]

W pracy tej przeanalizowano 1350 biopsji pobranych od 212 pacjentów. Pacjentów podzielono na 2 grupy: z obecnymi depozytami C4d (pAMR według pierwszej klasyfikacji ISHLT 2004) i bez takiego rozpoznania. Efekt Quilty statystycznie częściej był obecny w grupie w której stwierdzane były złogi C4d (56,2% v. 27,8% p<0,001). Zmiany typu Quilty występowały w tej grupie również we wcześniejszych biopsjach zanim rozpoznano pAMR. Analizując lokalizację zmian częściej występowały one w miokardium (typ B) niż w endokardium (typ A) – 43% v. 13.2% p<0,001 co jest zgodne z obserwacją przedstawioną w cytowanej wcześniej pracy Chantranuwat sugerującą, że efekt Quilty'go, zwłaszcza typ B, to rodzaj odrzucania o małym nasileniu.

Biopsja endomiokardialna jest powszechnie uważana za „złoty standard“ rozpoznania chorób mięśnia sercowego, również procesu odrzucania przeszczepionego serca, ale zawsze musimy pamiętać, że proces odrzucania przynajmniej w pierwszym okresie jest procesem rozproszonym i losowość pobranej biopsji ma istotne znaczenie w rozpoznaniu. Brak w preparacie skupisk limfocytów niszczących kardiomiocyty nie musi wykluczać toczącego się procesu odrzucania, natomiast stwierdzenie dodatkowych czynników jak nawracający efekt Quilty mimo braku typowego ACR

może zwiększyć czułość rozpoznania.

- Podsumowując, istotnie częściej efekt Quilty występuje w biopsjach w których stwierdzone są depozyty C4d będące wykładnikiem rozpoznania odrzucania humoralnego. W sytuacji braku możliwości technicznych lub czasowych wykonania badania immunohistochemicznego nawracające pojawianie się efektu Quilty w biopsji endomiokardialnej powinno skłaniać nas do wykonania częstszych badań immunohistochemicznych w związku ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia odrzucania humoralnego.

Zmiany w naczyniach wieńcowych o charakterze waskulopatii, odrzucanie komórkowe, humoralne omówione we wcześniejszej części, związane są z niedostatecznym leczeniem immunosupresyjnym, natomiast choroba nowotworowa może być stymulowana przewlekłym stosowaniem leków immunosupresyjnych. Tego tematu dotyczy kolejne moje doniesienie naukowe [*Incidence of malignancies in cardiac allograft recipients – a single center experience. Sobieszcańska-Malek M, Komuda K, Piotrowska M, Korewicki J, Malek G, Leszek P, Zieliński T.: Ann Transplant 2013; 18: 88-94*]. Oceeniłam przebieg choroby kolejnych 324 pacjentów znajdujących się pod opieką Poradni Niewydolności Serca i Transplantologii. W grupie tej rozpoznano 31 nowotworów u 29 pacjentów (8,95%) – głównie u mężczyzn (24). Najczęściej rozpoznano nowotwory płuc (38%), raki skóry (24%), u 3 pacjentów chłoniaka z komórek B (w tym u jednego pacjenta przeniesionym wraz z przeszczepionym organem), rak nerki, u pacjentek rak macicy i po jednym nowotworze żołądka i esicy. Czas w którym średnio rozpoznawano nowotwór wynosił 7,89 lat co jest dłuższym czasem niż podawany przez innych autorów. Nie było istotnych różnic między mężczyznami i kobietami w wieku w którym wykonano transplantację, ani w wieku w którym rozpoznano nowotwór. 14 pacjentów zmarło (12 mężczyzn i 2 kobiety), głównie z rozpoznaniem raka płuc. W porównaniu do doniesień z innych rejestrów nowotwory płuc występowały częściej w naszej grupie pacjentów. Jedną z przyczyn jest to, że wśród 11 pacjentów z tym rozpoznaniem 9 paliło tytoń przed transplantacją, a 5 powróciło do palenia również po zabiegu. Nowotwory skóry będące najczęstszymi nowotworami po przeszczepieniu serca w naszym materiale dotyczyły 27,6% pacjentów co jest liczbą niższą w porównaniu do danych z innych statystyk. Średni czas przeżycia pacjentów od momentu postawienia diagnozy nowotworu wyniósł 20 miesięcy. Nie prowadziłam szczegółowej analizy wpływu leczenia

immunosupresyjnego na częstość występowania nowotworów gdyż w tamtym okresie większość pacjentów otrzymywała leczenie oparte na cyklosporynie z mykofenolanem mofetilu, wprowadzany był stopniowo takrolimus u pacjentów de novo. Natomiast po rozpoznaniu nowotworu pacjenci zazwyczaj mieli włączony everolimus lub sirolimus w miejsce mykofenolanu mofetilu z redukcją dawki inhibitora kalcineuryny. W indukcji immunosupresji, która nie była stosowana rutynowo, nie stosowano immunoglobulin mono- czy poliklonalnych, przy których stosowaniu wzrasta ryzyko występowania nowotworów zwłaszcza skóry, co prawdopodobnie było w naszym materiale jedną z przyczyn mniejszej ilości tego rodzaju nowotworów.

- Wnioskami płynącymi z tej pracy jest podkreślenie faktu, że nowotwory u pacjentów po transplantacji serca występują wielokrotnie częściej niż w populacji ogólnej. W mojej grupie pacjentów nowotwory płuc występowały znacznie częściej niż inne nowotwory. Jednym z czynników ryzyka w tej grupie chorych był fakt palenia tytoniu również po wykonanej transplantacji.

Omówienie ewentualnego wykorzystania

Zdecydowana większość zaleceń postępowania po transplantacji serca dotyczy pierwszego roku po przeszczepieniu. Przeprowadzone badania umożliwiają modyfikację dotychczasowego postępowania w późniejszym okresie.

Na podstawie przeprowadzonych badań można wyodrębnić grupę chorych podwyższonego ryzyka rozwoju choroby wieńcowej w której powinno się przeprowadzać inwazyjne badania kontrolne (biopsja i koronarografia). W grupie tej znajdują się pacjenci, którzy otrzymali serce od starszego dawcy, którzy przeżyli epizody ostrego odrzucania komórkowego i/lub zakażenie wirusem cytomegalii. Oprócz badań diagnostycznym naczyń wieńcowych, wymagają oni stosowania profilaktyki farmakologicznej i nefarmakologicznej zapobiegania choroby wieńcowej oraz zmiany stylu życia na prozdrowotny. Ponieważ występowanie zaawansowanej choroby wieńcowej narasta powyżej 5 roku po transplantacji to w tej grupie chorych nawet przy braku zmian w tętnicach wieńcowych należałoby rozważyć konwersję leczenia immunosupresyjnego na leki hamujące proliferację śródbłonna. Bezwzględnie istotne jest zaprzestanie palenia tytoniu gdyż jest to nie tylko znanym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby wieńcowej ale również rozwoju

nowotworów płuc które w mojej grupie pacjentów występują istotnie częściej w porównaniu do ogólnej populacji ale też częściej niż u pacjentów po transplatacji innych narządów.

Pacjenci u których nawraca efekt Quality w biopsji mięśnia sercowego powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju odrzucania humoralnego (badanie immunohistochemiczne), które jest jednym z czynników ryzyka powstawania zmian w tętnicach wieńcowych.

W grupie pacjentów niskiego ryzyka u których nie występowały epizody odrzucania komórkowego i humoralnego, bez zakażenia wirusem cytomegalii, którzy otrzymali serce od dawcy poniżej 36 r. ż. , bez innych podejrzeń rozwoju zmian w tętnicach wieńcowych, badaniem kontrolnym wykluczającym zmiany w tętnicach wieńcowych powinna być dwuzródłowa tomografia komputerowa, przynajmniej 64-rzędowa, zwłaszcza w okresie pierwszych 5 lat po transplatacji.

Zwiększone ryzyko rozwoju choroby nowotworowej po transplatacji serca wiąże się z koniecznością częstych (dorocznych) dermatoskopowej kontroli skóry ze względu na ryzyko rozwoju zmian skórnych oraz kontroli radiologicznej (dorocznej) ze względu na ryzyko rozwoju raka płuc.

5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH:

A) DANE BIBLIOMETRYCZNE

Mój dorobek naukowy (jako pierwszy autor i współautor) obejmuje:

- 28 prac oryginalnych
 - 21 w czasopismach posiadających impact factor, (21 po doktoracie)
- 9 opisów przypadków
 - 6 w czasopismach posiadających impact factor (4 po doktoracie)
- 7 prac poglądowych
 - 1 w czasopismach posiadających impact factor (1 po doktoracie)
- 8 rozdziałów w podręcznikach, w tym po doktoracie 8
- 31 wybranych doniesień z konferencji
 - 9 prezentacji ustnych oraz 22 plakatowe

Łączna punktacja: IF = 43,901 MNiSW = 567

Liczba cytowań (Web of Science Core Collection): 72

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 moich prac badawczych z ostatnich lat dotyczy głównie niewydolności serca, kwalifikacji do transplantacji serca, mechanicznego wspomaganie serca oraz problemów związanych z transplantacją serca. Oceniane było rokowanie w niewydolności serca zwłaszcza pacjentów oczekujących na transplantację. Poszukiwano dodatkowych czynników niekorzystnych prognostycznie mogących mieć wpływ na późniejszą alokację pacjentów do przeszczepienia. Kilka prac dotyczyło niewydolności serca w przebiegu kardiomiopatii rozstrzeniowej zwłaszcza w przebiegu chorób dziedzicznych.

Kwalifikacja pacjentów do transplantacji serca, czynniki rokownicze

Naturalną konsekwencją zajmowania się problematyką niewydolności serca było zainteresowanie transplantacją serca, kwalifikacją do przeszczepienia, postępowaniem po zabiegu, tym bardziej że zawsze pracowałam w Ośrodkach gdzie wykonywano tego typu zabiegi. Jestem autorem artykułów na temat kwalifikacji do transplantacji serca umieszczanych w suplementach czasopism [Zieliński T, **Sobieszcańska-Malek M.**: *Wskazania i przeciwwskazania do przeszczepu serca. Med Dypl. Postępy w Kardiologii. 2010; (wrzesień): 36-40, Sobieszcańska-Malek M.*: *Wskazania i przeciwwskazania do przeszczepienia serca oraz opieka nad chorym. Med Dypl. Zeszyt Edukacyjny. 2012; (kwiecień): 39-48*] oraz rozdziału w *Transplantologii Klinicznej* [Zieliński T, **Sobieszcańska-Malek M.**: *Wskazania i przeciwwskazania do transplantacji serca W: Transplantologia kliniczna : przeszczepy narządowe / pod red. nauk. Lecha Cierpki, Magdaleny Durlik Poznań : Termedia, 2015: 262-274, ISBN 9788379880126*].

Problemem pacjentów zakwalifikowanych do transplantacji serca jest czas oczekiwania na przeszczep. W Polsce wykonywanych jest średnio ok. 100 przeszczepów rocznie (od 61 zabiegów w 2008r do 129 w 2000r) przy ok. 200-400 oczekujących pacjentów (w zależności od roku). Określenie czynników rokowniczych chorych z niewydolnością serca ma zasadnicze znaczenie w planowaniu dalszego postępowania terapeutycznego. W grupie chorych zakwalifikowanych do transplantacji pozwala wyodrębnić grupę chorych o najpoważniejszym rokowaniu co powinno powodować przeszczepienie w pierwszej kolejności. Z rokowaniem pacjentów zakwalifikowanych do transplantacji, szansami na przeszczepienie w zależności od różnych uwarunkowań związane są dalsze moje badania.

W latach 2003 – 2007 byłam jednym z koordynatorów prowadzonego pod kierunkiem prof. Jerzego Korewickiego ogólnopolskiego rejestru pacjentów kwalifikowanych do transplantacji serca w Polsce POLKARD- HF [grant MZiOS POLKARD 1304/IK-AG-K-283/03 clinicaltrials.gov.no.NCT00690157]. Celem tego unikalnego programu była charakterystyka osób zakwalifikowanych do transplantacji serca w Polskich Ośrodkach Transplantacyjnych, ocena rokowania pacjentów z ciężką niewydolnością serca oraz wyodrębnienie czynników wpływających na to rokowanie. W ramach tego programu moje badania dotyczyły wpływu rytmu serca i jego częstotliwości na rokowanie pacjentów kwalifikowanych do transplantacji serca [*Sobieszkańska-Malek M, Zieliński T, Rywik T, Piotrowska M, Religa G, Przybyłowski P, Różański J, Korewicki J.: The influence of cardiac rhythm type and frequency on the prognosis of severe heart failure patients initially qualified for heart transplantation. Ann Transplant. 2010; 15(1): 25-31*], wpływu nadciśnienia płucnego [*Sobieszkańska-Malek M, Zieliński T, Korewicki J.: Prognostic value of pulmonary hemodynamic parameters in cardiac transplants candidates. Cardiol J. 2014; 21(5): 532-538*, *Sobieszkańska-Malek M, Zieliński T, Piotrowski W, Korewicki J.: Prognostic significance of reactive pulmonary hypertension in patients with chronic heart failure listed for elective heart transplantation. Kardiol Pol. 2016; 74: 733-740*], wpływ wagi biorców na możliwość wykonania przeszczepu. [*Zieliński T, Sobieszkańska-Malek M, Browarek A, Piotrowska M, Zakliczyński M, Przybyłowski P, Roguski K, Sadowski J, Zembala M, Korewicki J.: The influence of the recipient's body weight on the probability to obtain a heart transplant-POLKARD HF Registry. Transplant Proc. 2009; 41: 3166-3170*].

Migotanie przedsionków jest często spotykaną formą zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza związaną z wiekiem pacjenta oraz stopniem zaawansowania niewydolności serca. Przedmiotem moich badań była ocena czy w grupie pacjentów ze skrajnie ciężką niewydolnością serca kwalifikowanych do transplantacji rodzaj rytmu serca oraz jego częstość ma znaczenie rokownicze. Analizie poddano 872 pacjentów u których wiodącym rytmem był rytm zatokowy (SR) lub migotanie przedsionków (FA). Przeprowadzono standardowe badania wykonywane podczas kwalifikacji do transplantacji. Oceniano klasę wydolności wg NYHA. Bez względu na stopień zaawansowania niewydolności serca rodzaj rytmu serca nie wpływał istotnie na przeżycie. Porównując grupy pacjentów z rytmem zatokowym i migotaniem przedsionków stwierdzono, że pacjenci z FA mieli istotnie wyższą częstość rytmu, wartości NTproBNP, hsCRP oraz opór płucny. W tej grupie chorych obserwowano istotnie niższe maksymalne pochłanianie tlenu, niższe stężenie sodu. W analizie wieloczynnikowej jedynie częstość rytmu serca była niezależnym czynnikiem ryzyka w grupie pacjentów, którzy zmarli oraz u których wykonano transplantację w trybie

pilnym. Analizując prawdopodobieństwo przeżycia w okresie oczekiwania na transplantację, pacjenci u których rytm serca w spoczynku był powyżej 90/min mieli najkrótsze przeżycie.

- Na podstawie tego badania stwierdziłam, że tylko częstość rytmu serca ma istotne znaczenie statystyczne wpływające na rokowanie pacjentów kwalifikowanych do transplantacji serca. Jeżeli rytm serca wynosił powyżej 90/min to bez względu na rodzaj rytmu ta grupa pacjentów miała gorsze rokowanie.

Kolejnym zagadnieniem moich badań był problem nadciśnienia płucnego. Nadciśnienie płucne jest istotnym przeciwwskazaniem do transplantacji serca. Celem moich prac było określenie znaczenia rokowniczego poszczególnych parametrów hemodynamicznych określających nadciśnienie płucne oraz reaktywnego nadciśnienia płucnego w grupie chorych kwalifikowanych do transplantacji serca.

Zgodnie z zaleceniami ISHLT pacjenci z niereaktywnym nadciśnieniem płucnym z ciśnieniem skurczowym w tętnicy płucnej powyżej 60mmHg, gradientem przepłucnym powyżej 16-20mmHg oraz oporem płucnym powyżej 5 j. Wooda nie mogą być kwalifikowani do transplantacji serca [Mehra M, Kobashigava J, Starling R et al.: Listing criteria for transplantation: International Society for heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of cardiac transplant candidates 2006: *J Heart Lung Transplant* 2006; 26: 1024-1042]. W okresie oczekiwania na przeszczep pacjenci z nadciśnieniem płucnym mają wykonywane kontrolne pomiary hemodynamiczne ciśnień prawego serca celem wykluczenia narastającego nadciśnienia płucnego, które mogłoby wykluczyć tych chorych z operacji. Celem mojego badania było określenie wartości rokowniczej poszczególnych pomiarów hemodynamicznych, które wyodrębniłyby pacjentów o podwyższonym ryzyku rozwoju nadciśnienia płucnego i miałyby wpływ na alokację pacjentów. W tym celu przeanalizowałam grupę 658 pacjentów kwalifikowanych do transplantacji serca w latach 2003 – 2007. Poza typowymi badaniami biochemicznymi przeprowadzanymi podczas kwalifikacji do transplantacji serca, wykonywaliśmy badania czynnościowe (test 6-minut, próbę ergospirometryczną), obliczaliśmy Heart Failure Survival Score (HFSS) oraz wykonywaliśmy cewnikowanie prawego serca. Okres obserwacji wyniósł średnio 601 dni. Punktami końcowymi był zgon lub przeszczep. Wśród badań biochemicznych w analizie wieloczynnikowej tylko stężenie sodu, wartość NTproBNP i hsCRP miały istotny wpływ na przeżycie pacjentów kwalifikowanych do transplantacji. Wśród

wykonanych pomiarów hemodynamicznych w analizie wieloczynnikowej wpływ na przeżycie lub wykonanie transplantacji w trybie pilnym miały: skurczowe ciśnienie tętnicze, ciśnienie zaklinowania (PCWP) oraz stosunek ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej do skurczowego ciśnienia tętniczego (PASP/SBP). Podzielono ww parametry na tercyle i analizowano krzywe przeżycia Kaplana-Maiera. PCWP powyżej 25mmHg wiązało się z istotnie gorszym przeżyciem. Jednoroczne przeżycie wynosiło 65%, 3 – letnie 40% co w porównaniu z PCWP poniżej 25mmHg: 80% i 50% stanowi istotną różnicę. Podobnie PASP powyżej 35mmHg i stosunek PASP/SBP powyżej 0,52.

- Udowodniłam, że nieprawidłowe wartości ciśnienia płucnego mają istotne znaczenie w rokowaniu pacjentów oczekujących na transplantację serca. W związku z tym te parametry powinny być brane pod uwagę przy alokacji pacjentów w trybie planowym.

W drugiej wymienionej pracy dotyczącej znaczenia prognostycznego reaktywnego nadciśnienia płucnego analizowałam 3 grupy pacjentów: bez nadciśnienia płucnego, z nadciśnieniem płucnym i reaktywnym nadciśnieniem płucnym wyodrębnionych w zależności od wartości średniego ciśnienia w tętnicy płucnej ($> 25\text{mmHg}$), ciśnienia zaklinowania (15mmHg) i naczyniowego oporu płucnego (3j. Wooda). Mimo, że pacjenci z reaktywnym nadciśnieniem płucnym mieli najwyższe wartości w badaniach hemodynamicznych to śmiertelność była porównywalna między grupami. W analizie wieloczynnikowej Coxa w grupie z reaktywnym nadciśnieniem płucnym tylko stężenie sodu wpływało na przeżycie. Przeprowadzając analizę Kaplana-Meiera stwierdziłam, że pacjenci z reaktywnym nadciśnieniem płucnym, z średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej powyżej $41,4\text{mmHg}$ charakteryzowali się najgorszym rokowaniem, a szacunkowe jednoroczne i dwuletnie przeżycie wyniosło odpowiednio 83% i 65%.

- W pracy tej udowodniłam, iż mimo, że reaktywne nadciśnienie płucne jest częstym zjawiskiem u osób z przewlekłą niewydolnością serca kwalifikowanych do transplantacji to nie ma to dalszego wpływu na krótkoterminowe rokowanie w porównaniu z pacjentami bez nadciśnienia lub z nadciśnieniem płucnym. Jedynymi czynnikami mającymi wpływ na rokowanie w tej grupie chorych jest wysokie średnie ciśnienie w tętnicy płucnej powyżej $41,4\text{mmHg}$ oraz stężenie sodu.

Kolejnym czynnikiem, który ma wpływ na kwalifikację do transplantacji serca i możliwości przeszczepienia jest waga. Wg międzynarodowych zaleceń BMI powyżej 30 uważany jest jako dodatkowy czynnik ryzyka okołoperacyjnego. W poświęconej temu zagadnieniu pracy [*The influence of the recipient's body weight on the probability to obtain a heart transplant-POLKARD HF Registry. Zieliński T, Sobieszcańska-Malek M, Browarek A, Piotrowska M, Zakliczyński M, Przybyłowski P, Roguski K, Sadowski J, Zembala M, Korewicki J. Transplant Proc. 2009; 41: 3166-3170*] postanowiliśmy zbadać jaki jest rzeczywisty wpływ wagi biorcy na możliwości wykonania transplantacji w polskich ośrodkach oraz rokowanie po przeszczepie. W badaniu tym przeanalizowaliśmy 658 pacjentów zakwalifikowanych do transplantacji. Średni okres obserwacji wyniósł 167 dni (1-1490 dni). W tym czasie 325 pacjentów (49%) miało wykonaną transplantację, 102 (15%) zmarło oczekując na zabieg. Stwierdziliśmy istotną statystycznie różnicę w wadze pacjentów przeszczepionych i nie przeszczepionych ($73,7 \pm 13,7$ v. $81,2 \pm 15,4$ p < .00001). Pacjentów podzieliliśmy pod względem wagi na 2 grupy: poniżej 80kg (n=360) i powyżej 80kg (n=297). Transplantację wykonano u 213 pacjentów (59%) z wagą poniżej 80kg, natomiast 111 (37%) z wagą powyżej 80kg. Czas od momentu zakwalifikowania do momentu przeszczepienia, śmierci lub końca obserwacji był istotnie dłuższy w grupie pacjentów z wagą powyżej 80 kg (255 v. 395 dni p < 0,005) chociaż krzywe przeżycia Kaplan'a Meier'a nie wykazały istotnych statystycznie różnic. Być może jest to kolejny dowód na obecność „obesity paradox” ale w przypadku pacjentów znajdujących się na aktywnej liście do transplantacji długi czas oczekiwania równa się progresji niewydolności serca może wiązać się z narastaniem powikłań narządowych co powoduje konieczność zawieszenia pacjentów na liście lub wstrzymanie kwalifikacji do przeszczepienia.

- Podsumowując stwierdziliśmy, że szansa na przeszczepienie maleje, jeżeli waga pacjenta rośnie powyżej 80kg. Pacjenci z wagą powyżej 100 – 110kg mają istotnie mniejszą szansę na transplantację.

Zajmując się pacjentami z niewydolnością serca poszukujemy przede wszystkim nieinwazyjnych metod pomagających określić rokowanie pacjentów w niewydolności serca. Oprócz znanych badań biochemicznych poszukiwane są nowe biomarkery, które miałyby znaczenie prognostyczne. Temu zagadnieniu poświęcona była kolejna praca [*Rywik T, Janas J, Klisiewicz A, Leszek P, Sobieszcańska-Malek M, Kurjata P, Rozentryt P, Korewicki J, Jerzak-Wodzyńska G, Zieliński T.: Prognostic value of novel biomarkers compared with detailed biochemical evaluation in patients with heart failure. Pol Arch Med Wewn. 2015; 125(6): 434-*

441]. Badaniu poddano grupę 179 pacjentów z objawową niewydolnością serca oraz obniżeniem frakcji wyrzutowej poniżej 45%. U wszystkich pacjentów wykonywano rutynowe badania biochemiczne zalecane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz oznaczano wybranych biomarkery: N-końcowy peptyd natriuretyczny typu B, wysokiej czułości białko C-reaktywne, rozpuszczalna forma ST-2, prokolagen typu III, insulinopodobny czynnik wzrostu 1, lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii, hormon wzrostu, mieloperoksydaza, metaloproteinaza 9. Głównym punktem końcowym był zgon lub transplantacja w trybie pilnym. W trakcie 6 miesięcznego okresu obserwacji wykazaliśmy, że żaden z nowych biomarkerów nie był istotnym czynnikiem prognostycznym w badanej grupie chorych.

- Wśród wielu badań biochemicznych jedynie kwas moczowy oraz stężenie sodu były niezależnymi czynnikami rokowniczymi wystąpienia głównych punktów końcowych.

Mechaniczne wspomaganie serca

Nowoczesne leczenie niewydolności serca to nie tylko nowe programy farmakologiczne, przeszczepianie serca ale program mechanicznego wspomaganie serca (MWS). Od lat dziewięćdziesiątych w Polsce była możliwość stosowania polskiego krótkoterminowego wspomaganie serca dzięki wprowadzonemu systemowi POLCAS z którym miałam pierwsze doświadczenie pracując w szpitalu MSWiA gdzie wówczas było stosowane. Zastosowanie tego typu wspomaganie zostało przedstawione w jednym z pierwszych w Polsce opisu przebiegu leczenia pacjenta z ostrym, wirusowym zapaleniem mięśnia sercowego z zastosowaniem wszczepienia mechanicznego wspomaganie a następnie przeszczepieniem serca [Myocarditis complicated by cardiopulmonary shock, treated with extracorporeal assist device and heart transplantation. **Sobieszkańska-Malek M**, S. Sypuła, M. Dąbrowski, Z. Religa, J. Wołczyk, E. Walczak, J. Kaj-Mizerski Transplant Proc 2002; 34: 645-647]. Wszczepienie mechanicznego wspomaganie typu POLVAD pacjentowi we wstrząsie kardiogennym w przebiegu zapalenia mięśnia sercowego pozwoliło na podjęcie próby leczenia przyczynowego, zastosowania pełnego leczenia niewydolności serca, a następnie ze względu na brak poprawy funkcji skurczowej wykonanie z sukcesem transplantacji serca. Również obecnie biorę udział w pracach Zespołu ds Wspomaganie, a od 2010r kiedy

w Instytucie Kardiologii wykonano pierwsze w Polsce wszczepienie długoterminowego wspomaganie lewokomorowego typu HeartWare, opiekując się tą grupą chorych. Na podstawie nabytych doświadczeń powstało kilka artykułów poglądowych ważnych z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej opublikowanych m.in w Kardiologii Polskiej [*Sobieszcańska-Malek M, Zieliński T, Korewicki J.: Mechaniczne wspomaganie: czy tylko pomost do przeszczepu serca? Kardiologia Pol. 2012; 11: 1182-1187*] omawiających wskazania, kwalifikację oraz opiekę nad pacjentami z wszczepionym wspomaganie lub oczekującymi na transplantację serca [*Zieliński T, Sobieszcańska-Malek M.: Opieka nad pacjentami oczekującymi na przeszczepienie serca oraz z mechanicznym wspomaganie serca. W: Opieka paliatywna w niewydolności serca pod red. P. Sobańskiego, M. Krajnik, G. Opolskiego Gdańsk : Via Medica, 2011: 83-92, ISBN 9788375993592*]. W 2015r opublikowaliśmy nasze doświadczenia z wszczepiania systemu POLCAS w Instytucie Kardiologii [*Kuśmierczyk M, Kuć M, Szymański J, Juraszek A, Kolsut P, Kuśmierski K, Zieliński T, Sobieszcańska-Malek M, Sitkowska-Rysiak E.: Pulsatile-flow mechanical circulatory support (MCS) as a bridge to transplantation or recovery. Single-centre experience with the POLCAS system in 2014. Kardiochirurgia i Torakochirurgia Pol. 2015; 12(3): 228-232*]. W 2014r implantowano system POLCAS u 12 pacjentów będących we wstrząsie kardiogennym. U 4 pacjentów wszczepienie było poprzedzone wspomaganie balonem wewnątrzortalnym lub zastosowaniem pozaustrojowego utlenowania krwi (ECMO). Średni czas wspomaganie wyniósł 41 dni (15 – 91). Przeżycie do czasu transplantacji lub do momentu wyszczepienia MWS wyniosło 91,67%. Powikłaniami podczas prowadzonej terapii najczęściej było: krwawienie wymagające interwencji (25% pacjentów), niewydolność nerek wymagająca hemofiltracji (25% pacjentów), udar OUN związany z MWS (16,2%), bakteriemie (16,6% pacjentów), zakażenie rany (8%). Uważamy, że system wspomaganie serca POLCAS jest skutecznym sposobem leczenia krótkoterminowego jako pomost do transplantacji lub do wyleczenia. Głównym problemem pozostaje staranne monitorowanie pacjenta celem wczesnego wychwycenia zaczynających się powikłań pod postacią krwawień, zakażeń czy powikłań zatorowych szczególnie do OUN.

Przeszczepianie serca

W przypadku wyczerpania możliwości leczenia farmakologicznego i inwazyjnego niewydolności serca jedyną metodą jest transplantacja serca. Pacjent przez całe życie musi przyjmować leki immunosupresyjne. Leki te charakteryzują się wąskim oknem

terapeutycznym z czym związana jest konieczność prowadzenia terapii monitorowanej, stosowania dawek leków pod kontrolą stężeń leku we krwi w danej sytuacji klinicznej i okresie po przeszczepieniu. Temu problemowi było poświęcone badanie wykonane wspólnie z Zakładem Chemii Leków Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego [Kierownik Zakładu dr hab. med. T. Pawiński] dotycząca oznaczania stężeń mykofenolanu mofetilu u pacjentów leczonych cyklosporyną w pierwszym roku po przeszczepieniu serca [*A limited sampling strategy for estimating mycophenolic acid area under the curve in adult heart transplant patients treated with concomitant ciclosporine*. Pawiński T, Kunicki P, Sobieszkańska-Malek M, Gralak B, Szlaska I. *J Clin Pharmacy Ther* 2009; 34: 89-101]. Najbardziej dokładną metodą jest oznaczanie AUC czyli oznaczenia pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu. Metoda ta wymaga oznaczenia stężenia leku w 10 próbkach krwi pobieranych w ustalonych odstępach czasu. Ponieważ jest to uciążliwe dla pacjenta i kosztowne, celem pracy było opracowanie skróconego wzoru oznaczenia AUC opartego na zmniejszonej ilości pobrań krwi ograniczonych do kilku punktów czasowych, który korelowałby z wyliczonym AUC metodą „tradycyjną“, wielokrotnych pobrań. Na podstawie wykonanych badań określiliśmy, że pobranie krwi w 3 punktach czasowych ($C_{0,5h}$, C_{1h} , C_{2h}) i na ich podstawie wyliczenie AUC koreluje z wyliczonym AUC metodą dotychczas wykonywaną. Jest to bardzo pomocne w optymalizacji i indywidualizacji leczenia immunosupresyjnego w pierwszym roku po transplantacji serca. Dzięki współpracy z Zakładem Farmakologii powstały liczne doniesienia zjazdowe prezentowane m. in. na zjazdach Terapii Monitorowanej. Na 4th joint EFLM-UEMS Congress „Laboratory Medicine at Clinical Interface“ w 2016r. praca „Everolimus steady-state concentration may be related to ABCB 1 genotype: possible impact on therapeutic drug monitoring“ [P. Kunicki, E. Kowalska, J. Waś, A. Wróbel, M. Hurkacz, M. Machowska, M. Sobieszkańska-Malek, K. Komuda, M. Karczmarz, G. Jerzak-Wodzyńska, T. Zieliński] otrzymała II nagrodę indywidualną za pracę plakatową. Natomiast jako jedni z pierwszych opisaliśmy problem interakcji takrolimusu z klarytromycyną w *Therapy Drug Monitoring* [Kunicki P, Sobieszkańska-Malek M. *Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and clarithromycin in heart transplant patient*. *Ther Drug Monit* 2005; 27:107-108] . Dzięki znanemu profilowi farmakokinetycznemu wykonanemu wcześniej, znanego czasu półtrwania leku można było wyliczyć czas odstawienia leku oraz bezpiecznego powrotu do stosowanego leczenia.

Doświadczenia związane z leczeniem immunosupresyjnym u pacjentów po transplantacji serca przekazuję w wydawanych pod patronatem Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego „Zaleceniach leczenia immunosupresyjnego u pacjentów po transplantacji serca“ [2008, 2010, 2012, 2014, 2016 *Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych pod red. Prof. W. Rowińskiego, prof. M. Durlik, prof. K. Zieniewicza Warszawa Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji*].

Skuteczność leczenia immunosupresyjnego jest zawsze weryfikowana przez biopsję endomiokardialną, która w Instytucie Kardiologii wykonywana jest protokolarnie. We wczesnym okresie po przeszczepieniu w okresie ustalania dawek leków immunosupresyjnych i wahań ich stężeń jest większe ryzyko wystąpienia ostrego odrzucania komórkowego. Pojawia się pytanie czy są to jedyne uwarunkowania ale czy są również czynniki zależne od dawcy, które mogą wpłynąć na losy graftu bez względu na stosowaną immunosupresję. Badanie wpływu czynników zależnych od dawcy na losy przeszczepu było moim kolejnym tematem [*M. Sobieszcańska-Malek, T. Zieliński, J. Korewicki. The influence of donor-related factors on the frequency of acute cellular rejection by the recipient in the first year following heart transplantation. Ann Transplant 2007; 12: 38-43*]. W pracy tej analizowałam wpływ czynników zależnych od dawcy (płeć, wiek dawcy, przyczynę śmierci mózgu, grupę krwi, czas niedokrwienia) na występowanie epizodów ostrego odrzucania komórkowego w pierwszym roku po transplantacji serca. Ostre odrzucanie komórkowe (5,2%) występowało istotnie częściej gdy przyczyną śmierci dawcy było krwawienie śródmózgowe oraz gdy dawcą była kobieta.

- Praktycznym wnioskiem z przeprowadzonego badania jest, że nie powinno się pomijać terminów protokolarnych biopsji u biorców, którzy otrzymali serce od takiego dawcy który zmarł w przebiegu krwawienia śródmózgowego i jeżeli dawcą była kobieta, gdyż w tej grupie chorych istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia ostrego odrzucania komórkowego w pierwszym roku po przeszczepieniu.

O ile ostre odrzucanie komórkowe (ACR) jest problemem w początkowym okresie po transplantacji, to w miarę upływu czasu pojawia się problem odrzucania zależnego od przeciwciał (AMR). AMR jest przedmiotem stałych badań i dociekań czego wynikiem jest modyfikowanie klasyfikacji rozpoznania odrzucania humoralnego

przez ISHLT. W związku z rozbudowywaniem i kolejną zmianą zasad rozpoznawania odrzucania humoralnego w 2013r postanowiliśmy porównać obie klasyfikacje z 2004r oraz 2013r i ocenić ich wpływ na rozpoznanie AMR [Szymańska S, Grajkowska W, Sobieszkańska-Malek M, Zieliński T, Pronicki M.: *Reclassification of C4d-Positive Endomyocardial Biopsy (EMB) According to New International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) 2013 Categories for Reporting Pathologic Antibody-Mediated Rejection (pAMR): preliminary data from a Polish Single-Center Study. Ann Transplant. 2015; 20: 351-356*] oraz w drugiej pracy w której próbowaliśmy określić znaczenie rozpoznania obecności C4d w biopsji mięśnia sercowego na przebieg kliniczny po transplantacji serca [Lack of impact of presence of positive C4d staining in capillaries in myocardial biopsies on long-term survival of heart transplant patients. Zieliński T, Sobieszkańska-Malek M, Karczmarz M, Komuda K, Grajkowska W, Pronicki M, Szymańska S, Kluge P, Browarek A, Bekta P, Karcz M, Parulski A, Wójcik A, Klisiewicz A, Kuśmierczyk M, Różański J, Korewicki J. *Transplant Proc. 2016; 48: 1767-1769*]. Obie prace były wykonane w ramach grantu NCN 4968/8/PO1/2011/40. W pracach tych retrospektywnie ocenialiśmy 1350 biopsji endomiokardialnych pochodzących od 212 pacjentów. W pierwszej pracy biopsje zostały ponownie przeanalizowane zgodnie z nowymi wytycznymi pod kątem zmian histologicznych sugerujących AMR (pAMR H⁺), nacieków z komórek C4d w co najmniej 50% kapilarów (pAMR I⁺), obecności ACR lub efektu Quilty. Zgodnie z kryteriami z 2004r 77 biopsji zakwalifikowano jako AMR1 bazując na ocenie tylko jakościowej obecności nacieków z komórek C4d bez określenia ciężkości czy obecności innych zjawisk. Po reklasyfikacji zgodnie z zasadami z 2013r potwierdzono rozpoznanie tylko w 13 biopsjach (16,88%). 36 biopsji opisanych jako pAMR1 zarówno H⁺ jak i I⁺, a 28 badań oceniono jako bez cech odrzucania humoralnego - pAMR 0. Wśród biopsji ocenionych jako pAMR 1 stwierdzono w 22 badaniach (36,36%) zmiany histologiczne w preparacie - pAMR H⁺ i 14 ocenionych jako pAMR I⁺. W drugiej pracy ocenialiśmy przeżycie pacjentów ze stwierdzanymi p/ciałami anty C4d w biopsji mięśnia sercowego ocenianymi zgodnie z klasyfikacją z 2004r i 2013r. Nie stwierdziliśmy istotnych różnic w przeżyciu w grupie pacjentów ze stwierdzanymi C4d bez względu na zastosowaną klasyfikację z 2004 czy 2013 roku.

- Na podstawie naszych badań stwierdziliśmy, że nowa klasyfikacja oceny odrzucania humoralnego biopsji mięśnia sercowego uściśla kryteria rozpoznania. W naszym materiale częstemu występowaniu zmian morfologicznych nie towarzyszyły objawy kliniczne, dlatego rozpoznanie

pAMR H⁺ powinno być raczej interpretowane jako wskazanie do częstszych kontroli, w tym biopsyjnych niż raczej jako wykładnik ostrego odrzucania. W naszym materiale występowanie C4d było zjawiskiem izolowanym bez istotnego wpływu na przeżycie pacjentów po transplantacji serca.

Problemy pacjentów po przeszczepieniu to nie tylko problemy związane z leczeniem immunosupresyjnym. Obecnie coraz większa grupa pacjentów kwalifikowanych do transplantacji serca to pacjenci zabezpieczeni kardiowerterami/defibrylatorami, które nie zawsze można usunąć w całości razem z elektrodami podczas zabiegu przeszczepienia serca. Problemy z tym związane i techniki usuwania zostały przez nas omówione w pracy opublikowanej w *Kardiologii Polskiej* [*Post heart transplant extraction of the abandoned fragment of pacing and defibrillation leads: proposed management algorithm. Kuśmierski K, Przybylski A, Oręziak A, Sobieszczęńska-Malek M, Kolsut P, Róžański J. Kardiol Pol 2013; 2: 159-163*]. Spośród 73 przeszczepianych pacjentów 36 posiadało wszczepione urządzenia. U 29 pacjentów podczas transplantacji usunięto wszystkie elektrody w całości. U 7 pacjentów jednoczesne usunięcie było niemożliwe z powodu zrośnięcia ich w obrębie układu żylnego. Fragmenty usunięto w okresie 10-70 dni metodą trakcji bezpośredniej (fragment lewokomorowy) lub dzięki zastosowaniu zestawu do ekstrakcji elektrod. Według naszych doświadczeń w momencie transplantacji dystalny fragment elektrod powinien być przecinany na wysokości żyły głównej górnej. Rekomendujemy usuwanie pozostałych części w drugim etapie przez doświadczony zespół w zabezpieczeniu kardiochirurgicznym, gdyż w zależności od czasu wszczepienia elektrod może zająć konieczność zastosowania specjalistycznych zestawów do ich usuwania. Według naszych doświadczeń zabiegi wykonane w tym okresie są bezpieczne ale wymagają doświadczonego zespołu i przygotowania.

Powikłaniami związanymi z leczeniem immunosupresyjnym są zakażenia, a wśród nich jednymi z najpoważniejszych, występującymi niezależnie od okresu od przeszczepienia są zakażenia grzybicze. Trudności diagnostyczne, sposoby leczenia oparte na materiale własnym przedstawiłam w opublikowanej w *Sepsis* w 2010r pracy [*M. Sobieszczęńska-Malek, J. Mészáros, J. Róžański: Zakażenia grzybicze u chorych w immunosupresji po transplantacji serca. Sepsis 2010; 3: 313-317*].

W codziennej praktyce, w procesie leczniczym istotną rolę odgrywa problem podejścia pacjenta do jego własnej choroby. Wydaje się on być szczególnie istotny gdyż przestrzeganie zaleceń przez pacjenta jest kluczowe dla efektu terapeutycznego. W zbadaniu tego problemu pomogło opracowanie badania ankietowego, które przeprowadziłam wśród pacjentów po transplantacji serca. Porównałam zachowania prozdrowotne, systematyczność leczenia, postrzeganie własnego stanu zdrowia pacjenta w odniesieniu do trybu kwalifikacji do transplantacji – pilny lub planowy. Wyniki tego badania [Sobieszkańska-Malek M, Mierzyńska A, Jerzak-Wodzyńska G, Zieliński T, Korewicki J.: Influence of “urgent” versus “planned” heart transplantation on healthy behaviours among patients. *Transplant Proc* 2011; 43: 3082-3085] wykazały, że pacjenci kwalifikowani do transplantacji w trybie pilnym mimo, że byli statystycznie młodsi (50,65 v. 57,22), bardziej systematycznie przyjmowali leki, przestrzegali zaleceń lekarskich dotyczących żywienia i zachowań prozdrowotnych niż pacjenci przeszczepieni w trybie planowym. Istotnie częściej postrzegali swój stan zdrowia jako efekt własnych działań prozdrowotnych.

- Praktycznym wnioskiem wynikającym z pracy jest obserwacja, że pacjenci kwalifikowani w trybie planowym, mimo że choroba serca trwa u nich dłużej, po transplantacji powinni być poddawani szczególnej obserwacji, gdyż w tej grupie chorych łatwiej dochodzi do nie przestrzegania zaleceń mogących skutkować niekorzystnym przebiegiem potransplantacyjnym.

Cykl prac oryginalnych transplantologicznych zakończony jest opisem przypadku 55-letniej pacjentki [*ST-elevation acute coronary syndrome in patient after heart transplant. A. Browarek, A. Dębski, P. Tyczyński, M. Piotrowska, T. Zieliński, M. Sobieszkańska-Malek, M. Karcz, A. Witkowski. Postępowanie Kardiologiczne 2014; 10: 60-62*] z szybkim rozwojem zmian w naczyniach wieńcowych. Przebyte ostre odrzucenia komórkowe, zakażenie wirusem cytomegalii były czynnikami ryzyka rozwoju zmian w tętnicach wieńcowych. Chcielibyśmy zwrócić uwagę, że brak typowych dolegliwości stenokardialnych nie wyklucza rozwoju zaawansowanej choroby wieńcowej. W związku z tym kardiologowie powinni zwracać szczególną uwagę na wszelkie zmiany w stanie ogólnym pacjentów po przeszczepieniu serca.

Kardiomiopatia rozstrzeniowa, aspekty genetyczne oraz różne postacie choroby

W trakcie procesu diagnostyki przyczyn niewydolności serca, szczególnie w grupie pacjentów kwalifikowanych do transplantacji ważne jest rozpoznanie etiologii

uszkodzenia mięśnia serca, zwłaszcza ewentualnego podłoża genetycznego. Ważne jest wykluczenie przyczyn potencjalnie odwracalnych oraz takich które mogą nawrócić w sercu przeszczepionym. Tej tematyki dotyczą prace powstałe we współpracy z Ośrodkiem Badań Przesiewowych Dziedzicznych Chorób Serca (kierownik Ośrodka p. prof. dr hab. n. med. Z. T. Bilińska) i Zakładowi Genetyki Medycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (kierownik Zakładu prof. dr hab. n. med. Rafał Płoski). Celem badań było wyjaśnienie podłoża genetycznego chorób dziedzicznych. We współpracy powstały prace dotyczące mutacji *LMNA* w kardiomiopatii rozstrzeniowej [Saj M, Bilińska ZT, Tarnowska A, Sioma A, Bolongo P, **Sobieszcańska-Matek M**, Michalak E, Kaczmarska D, Mazurkiewicz Ł, Matek ŁA, Walczak E, Fidziańska A, Grzybowski J, Przybylski A, Zieliński T, Korewicki J, Tesson F, Płoski R: *LMNA mutations in Polish patients with dilated cardiomyopathy: prevalence, clinical characteristics, and in vitro studies. BMC Medical Genetics, 2013; 14: 55*], *BAG3* [Frasaszczyk M, Bilinska ZT, **Sobieszcańska-Matek M**, Michalak E, Sleszycka J, Sioma A, Matek Ł A, Kaczmarska D, Walczak E, Włodarski P, Hutnik Ł, Milanowska B, Dzielinska Z, Religa G, Grzybowski J, Zieliński T, Płoski R.: *The BAG3 gene variants in Polish patients with dilated cardiomyopathy: four novel mutations and a genotype-phenotype correlation. J Transl Med. 2014; 12: 192*], fosfolambanu [Truszkowska GT, Bilińska ZT, Kosińska J, Śleszycka J, Rydzanicz M, **Sobieszcańska-Matek M**, Franaszczyk M, Bilińska M, Stawiński P, Michalak E, Foss-Nieradko B, Machnicki MM, Stokłosa T, Ponińska J, Szumowski Ł, Grzybowski J, Piwoński J, Drygas W, Zieliński T, Płoski R.: *A study in Polish patients with cardiomyopathy emphasizes pathogenicity of phospholamban (PLN) mutations at amino acid position 9 and low penetrance of heterozygous null PLN mutations. BMC Med Genet. 2015; 16: 21*] i titiny w kardiomiopatii rozstrzeniowej [M. Franaszczyk, P. Chmielewski, G. Truszkowska, P. Stawiński, E. Michalak, M. Rydzanicz, **M. Sobieszcańska-Matek**, A. Pollak, J. Szczygieł, J. Kosińska, A. Parulski, T. Stokłosa, A. Tarnowska, M. M. Machnicki, B. Foss-Nieradko, M. Szperl, A. Sioma, M. Kuśmierczyk, J. Grzybowski, T. Zieliński, R. Płoski, Z.T. Bilińska: *Titin truncating variants in dilated cardiomyopathy – prevalence and genotype – phenotype correlations . PloS ONE 2017; 12: e0169007*]

W badaniach dotyczących mutacji *LMNA* stwierdzono 5 mutacji wśród pacjentów po przeszczepieniu serca lub oczekujących na transplantację i 4 mutacje wśród pacjentów z rodzinną postacią kardiomiopatii rozstrzeniowej.

Wykazaliśmy, że kardiomiopatia rozstrzeniowa z mutacją *LMNA* charakteryzuje się złą prognozą. Chociaż wśród członków rodzin probandów przebieg choroby może być różny.

Wśród genów odpowiedzialnych za powstanie kardiomiopatii rozstrzeniowej badaliśmy również *BAG3* i zidentyfikowaliśmy mutacje zlokalizowane w domenie *BAG3*. *BAG3* jest białkiem o właściwościach antyapoptycznych. Jego ekspresja zachodzi głównie w

komórkach mięśnia sercowego oraz mięśniach szkieletowych. Współpracując z białkami rodziny HSP (białka szoku termicznego — Heat Shock Proteins), reguluje wrażliwość komórek na stres mechaniczny i ich podatność na apoptozę. W związku z tym ujawnienie się kardiomiopatii może charakteryzować się nagłym początkiem, wywołonym np. przez infekcję wirusową, co stwierdziliśmy u naszych chorych, którzy wymagali stosowania wspomaganie mechanicznego serca. Nie stwierdziliśmy zajęcia mięśni szkieletowych u naszych pacjentów.

Kolejnymi poszukiwanymi mutacjami były mutacje genu kodującego fosfolamban (*PLN*). *PLN* jest białkiem retikulum sarkoplazmatycznego związanym z ATP-azą wapniową siateczki sarkoplazmatycznej regulującą szybkość transportu jonów wapnia przez SERCA 2a (sarcoplasmic reticulum Ca^{+2} ATP-aza isoform 2). SERCA jest odpowiedzialna za ok. 70% wychwytu zwrotnego wapnia z cytozolu do retikulum i odgrywa kluczową rolę w kurczliwości kardiomiocytów. Celem pracy było określenie częstości występowania tej mutacji w grupie polskich pacjentów z rozpoznaną kardiomiopatią. Przebadano 161 pacjentów, wśród których stwierdzono 3 heterozygotyczne warianty w eksonie 2 fosfolambanu w tym 1 nowy oraz 2 już wcześniej opisane (*PLN* Arg9Cys i Arg9Leu). Kliniczny przebieg pacjenta z nowo stwierdzonym wariantem wiązał się raczej z zaburzeniami rytmu (stwierdzono zespół preekscytacji wymagający ablacji) natomiast u pozostałych 3 pacjentów związany był z objawową niewydolnością serca i złym rokowaniem (w pozycji 9 łańcucha białkowego).

Podsumowując możemy stwierdzić, że mutacje fosfolambanu rzadko są przyczyną kardiomiopatii w populacji polskich pacjentów.

Podobnie poszukiwano również mutacji skracających genu *TTN* u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową oraz w jej rodzinnej postaci. Badaniem objęto 72 młodych pacjentów, w wieku śr. 34 lata, z rozpoznaną kardiomiopatią rozstrzeniową. Znalaziono 16 mutacji skracających *TTN* u 17 pacjentów. Spośród nich 13 było nowo stwierdzonych. Mutacje dominowały u pacjentów z rodzinną postacią kardiomiopatii rozstrzeniowej. W trakcie 63 miesięcy obserwacji od momentu postawienia diagnozy, nie było istotnych różnic występowania zdarzeń sercowych (wszczepienie wspomaganie serca, przeszczep serca, zgon z przyczyn sercowych) oraz przeżycia wśród pacjentów w zależności od obecności mutacji *TTN*. Wśród badanych członków rodzin pacjentów u 29 stwierdzono obecność mutacji. Istotnie częściej występowały zdarzenia sercowe w grupie mężczyzn. Biorąc pod uwagę, że w populacji młodych chorych z kardiomiopatią

rozstrzeniowa mutację *TTN* stwierdzono blisko u jednej czwartej chorych, głównie mężczyzn, powinno się szczególnie w tej grupie chorych prowadzić szczegółową edukację zachowań prozdrowotnych i okresowe kontrole kardiologiczne.

- Badania genetyczne w chorobach układu sercowo-naczyniowego powinny być przeprowadzane w celu rozpoznania choroby, określenia rokowania oraz przewidywania ryzyka u krewnych pacjenta.

Wśród postaci ciężkiej niewydolności serca o potencjalnie odwracalnym przebiegu jest kardiomiopatia połogowa. Choroba bardzo często o dramatycznym przebiegu, dotycząca młodych kobiet w okresie okołoporodowym. Opisanie tego problemu, etiologii oraz postępowania dotyczyła moja praca opisana w *Kardiologii Polskiej* [*Kardiomiopatia połogowa - przedstawienie problemu i opis przypadków. Sobieszkańska-Malek M, Bilińska ZT, Walczak E, Religa G, Grzybowski J, Rużyłło W, Zieliński T.: Kardiomiopatia połogowa - przedstawienie problemu i opis przypadków. Kardiologia Pol. 2009; 67: 434-439*]. W pracy tej przedstawiłam przyczyny i mechanizmy powstania kardiomiopatii, co zostało zilustrowane opisem przebiegu klinicznego pacjentek z rozpoznaniem kardiomiopatii połogowej oraz metody ich leczenia. Zastosowanie bromokryptyny oprócz standardowego leczenia niewydolności serca znacznie poprawia rokowanie. Pomocne w diagnostyce różnicowej w kardiomiopatii połogowej jest wykonanie biopsji endomiokardialnej. Tego zagadnienia dotyczyła moja kolejna praca [*Fidziańska B, Walczak E, Glinka Z, Religa G, Sobieszkańska-Malek M, Bilińska ZT.: Ultrastructural evidence of myocardial capillary remodeling in peripartum cardiomyopathy. Med Sci Monit. 2010; 16: CS62-CS66*]. W pracy tej porównano biopsje endomiokardialne pobrane u pacjentek podczas wszczepiania wspomaganie mechanicznego t. POLCAS w przebiegu skrajnie ciężkiej niewydolności serca. Materiał pochodził od pacjentek u których rozpoznano kardiomiopatię połogową, limfocytarne zapalenie mięśnia sercowego i kardiomiopatię rozstrzeniową. Porównując obrazy ultrastrukturalne biopsji tylko w tych pochodzących od chorych z rozpoznaniem kardiomiopatii połogowej stwierdzano zmiany w kapilarach polegające na pogrubieniu ścian, zmniejszenie światła naczyń przez pogrubiałe, obrzęknięte i uszkodzone komórki śródbłonna. Cechy apoptozy. U pozostałych pacjentek nie obserwowano tych zmian. Stwierdzenie zjawiska apoptozy jest potwierdzeniem rozpoznania kardiomiopatii połogowej i jest wynikiem uszkodzenia komórek śródbłonna przez katepsynę D – 16kDA prolaktynę.

Oprócz prac oryginalnych jestem również współautorem rozdziałów dotyczących przeszczepiania serca, niewydolności serca, mechanicznego wspomagania serca zamieszczonych w monografii Serce i duże naczynia pod redakcją I. Michałowskiej, T. Hryniewieckiego i M. I. Furmanka: Warszawa Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2014: Diagnostyka Obrazowa ISBN 9788320047981

oraz rozdziału dotyczącego Transplantacji serca w Transplantologii Klinicznej – skryptu dla studentów pod redakcją M. Durlik, A. Chmury, T. Bączkowskiej, A. Kwiatkowskiego. Warszawa: Oficyna Wydawnicza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM) 2015: 228-251, ISBN 9788376373669 - za który przyznano w 2016r przez Rektora WUM nagrodę Zespołową Drugiego Stopnia za osiągnięcia dydaktyczne.

H. Sobieszanski-Mileg

W załączeniu (ZAŁĄCZNIK NUMER 4) przedstawiono wykaz opublikowanych prac naukowych