

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Moniki Lisickiej pt. „Znaczenie elektrokardiografii oraz rejestracji holterowskiej z uwzględnieniem zmienności rytmu serca w ocenie ciężkości i rokowania u pacjentów z ostrą zatorowością płucną niewysokiego ryzyka”.

Promotor: dr hab. n. med. Piotr Bienias

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żyłnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk

Celem pracy doktorskiej lek. Moniki Lisickiej było określenie znaczenia analizy EKG oraz EKG holterowskiego ze szczególnym uwzględnieniem parametrów zmienności rytmu serca w diagnostyce i ocenie ryzyka wczesnego zgonu u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną zatorowością płucną, w odniesieniu do rutynowo stosowanych metod. Na pracę doktorską składają się 4 publikacje, 2 przeglądowe i 2 oryginalne.

1. Lisicka M., Radochońska J., Bienias P. Zaburzenia rytmu i funkcji układu autonomicznego w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób z zajęciem prawej komory serca. *Folia Cardiologica* 2019;14(5):445-455. DOI: 10.5603/FC.2019.0101
2. Radochońska J., Lisicka M., Bienias P. Zastosowanie elektrokardiografii w ostrych i przewlekłych chorobach z zajęciem prawej komory serca. *Folia Cardiologica* 2019;14(6):572-582. DOI: 10.5603/FC.a2019.0089
3. Lisicka M., Skowrońska M., Karolak B., Wójcik J., Pruszczyk P., Bienias P. Heart rate variability impairment is associated with right ventricular overload and early mortality risk in patients with acute pulmonary embolism. *Journal of Clinical Medicine* 2023;12(3):753. DOI: 10.3390/jcm12030753
4. Lisicka M., Cader T., Skowrońska M., Karolak B., Pruszczyk P., Bienias P. The role of short- and long-term electrocardiography in the additional assessment of severity and

prognosis in patients with non-high risk acute pulmonary embolism. *Folia Cardiologica* 2024;19:177-187. DOI: 10.5603/fc.98566

W pracach oryginalnych, stanowiących formę wstępu lek. Monika Lisicka wykazała się głęboką znajomością patofizjologii chorób prawego serca. W pierwszej publikacji podsumowała m.in. jakie arytmie występują przy chorobach prawego serca i jaki jest wpływ układu autonomicznego na fizjologię krążenia płucnego. W drugiej pracy autorka skrupulatnie i kompetentnie przedstawiła dane z literatury na temat zmian EKG towarzyszących chorobom z zajęciem prawej komory serca.

Praca 3 i 4 przedstawia metodologię zastosowaną przez autorkę oraz wyniki. Zaprezentowana jest też dyskusja i ograniczenia uzyskanych wyników badań. Podkreślić należy dużą grupę pacjentów uwzględnionych w analizie, gromadzonych przez wiele lat – wymaga to cierpliwości, skrupulatności oraz metodyczności pracy klinicznej.

Lek. Monika Lisicka wyciągnęła następujące wnioski:

1. U pacjentów z ostrą zatorowością płucną (APE) pośredniego-wysokiego ryzyka w stosunku do chorych niskiego ryzyka zgonu istotnie częściej stwierdzono występowanie charakterystycznych i wskazujących na ostre przeciążenie i/lub niedokrwienie prawej komory serca nieprawidłowości w standardowym zapisie EKG, takich jak: obecność zespołów S1Q3T3, zmniejszenie woltażu zespołów QRS w odprowadzeniach kończynowych <5 mm, odwrócone załamki T w odprowadzeniach V1-V4 i obniżenia odcinków ST w odprowadzeniach V4-V6.
2. U pacjentów z APE niskiego ryzyka w porównaniu do pacjentów z APE pośredniego-niskiego oraz pośredniego-wysokiego ryzyka zgonu stwierdzono istotnie częstsze występowanie standardowego EKG bez jakichkolwiek znamienych nieprawidłowości.

3. U pacjentów z APE niezależnie od określonego ryzyka zgonu stwierdzono istotny związek między stopniem przeciążenia prawej komory serca a zmianą funkcji układu autonomicznego serca. Wykazano również, że u pacjentów z APE pośredniego ryzyka w stosunku do pacjentów niskiego ryzyka zgonu występuje bardziej nasilona reakcja układu autonomicznego serca, czego jednym z przejawów są istotnie niższe wartości SDNN w tych grupach chorych. Wnioski są sformułowane poprawnie, odpowiadają na cel pracy i stawiane hipotezy.

Uwagi do pracy.

Praca doktorska lek. Moniki Lisickiej ma szereg pozytywów:

- 1) szeroki wstęp, gdzie autorka wykazała się głęboką wiedzą w temacie pracy,
- 2) duża grupa pacjentów z zatorowością płucną leczonych zgodnie z aktualnymi zaleceniami,
- 3) konsekwentna analiza danych EKG i holterowskich w kontekście innych danych klinicznych rekrutowanych pacjentów (w tym badań laboratoryjnych i echokardiografii).

Wyniki uzupełniają wiedzę na temat patofizjologii ostrej zatorowości płucnej i reakcji układu autonomicznego w tej chorobie.

Uwagi krytyczne.

1. Niedosyt pozostawia brak klinicznych punktów końcowych związanych z okresem obserwacji, nawet prostych, np. długość hospitalizacji, zdarzenia w okresie kilku miesięcy od wystąpienia incydentu zatorowości płucnej. Uwzględnienie takich punktów końcowych mogłoby postawić analizę EKG czy zmienności rytmu serca obok aktualnej stratyfikacji ryzyka pacjentów i wskazać czy wnosi to dodatkowe informacje prognostyczne.
2. W pracy często pojawia się określenie „dysfunkcja układu autonomicznego”. Czy na pewno takie określenie jest uprawnione? Czy to co obserwujemy jest dysfunkcją układu

autonomicznego czy jego reakcją? Czy przejawy zmian w układzie autonomicznym w ostrej zatorowości płucnej nie są reakcją np. aktywacją układu współczulnego na bieżącą sytuację (zatorowość płucna, czyli m.in. podwyższenie ciśnienia w prawym sercu)? A może właśnie brak reakcji układu autonomicznego na zatorowość płucną byłby jego dysfunkcją?

3. Pozostałe uwagi statystyczno-rachunkowe:

Str. 47: tabela 1.

- wiek w grupie niskiego ryzyka 54,6 lat, w grupie pośredniego 53,4 lata, a wiek w obu tych grupach łącznie (pierwsza kolumna) 56,3 lata. Gdzieś jest pomyłka.
- liczba kobiet w grupie niskiego ryzyka - 18, w grupie pośredniego - 68. W obu tych grupach łącznie powinno być 86, a jest 89.
- non-sustained SVT (swoją drogą jest to raczej potoczne określenie przez analogię do częstoskurczu komorowego, ale wydaje mi się, że nie stosuje się tego pojęcia oficjalnie, jest tylko utrwalony i nieutrwalony częstoskurcz komorowy) w grupie niskiego ryzyka - 5, w grupie pośredniego - 41, a w obu tych grupach łącznie powinno być 46 a jest 47.
- niektóre parametry echokardiograficzne, takie jak np. frakcja wyrzutowa (LVEF), mają zazwyczaj rozkład skośny, dlatego powinny być przedstawiane w formie mediany i rozstępu międzykwartylowego, zgodnie zresztą z zasadami przedstawionymi przez autorkę w analizie statystycznej (chyba że jednak u pacjentów z ostrą zatorowością płucną ten rozkład jest normalny).
- tabela 2 (str. 48) – podany jest wynik korelacji ze współczynnikiem $r = 1$ (korelacja idealna, rzadko występująca w praktyce), są też wartości współczynnika korelacji > 1 i < -1 (wartości nieprawidłowe, niezgodne z matematyczną formułą współczynnika korelacji), głównie dla parametru PNN50.
- abridged logistic regression – nie jest dla mnie jasne to pojęcie. Proszę o krótką informację czym to się różni od „normalnej” regresji logistycznej. Jeżeli badano relację pomiędzy SDNN

a parametrami prawej komory przy pomocy regresji logistycznej, to wartość SDNN musiała zostać zdychotomizowana. Nie jest jasne wg jakich kryteriów się to odbyło (praca nr. 3 oraz strona 64).

Wszystkie te uwagi nie zmieniają ogólnej bardzo pozytywnej oceny pracy doktorskiej lek. Moniki Lisickiej. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r. poz. 1688).
Składam wniosek do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o dopuszczenie lek. Moniki Lisickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa 5.05.2025

dr hab. n. med. Marek Kiliszek

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy

Warszawa, ul. Szaserów 128