

AUTOREFERAT

1. Imię i Nazwisko:

Joanna Jarocho

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe– z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- Dyplom ukończenia studiów wyższych medycznych na kierunku lekarskim z wynikiem bardzo dobrym, Wydział Lekarski, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu - 1992
- Dyplom specjalisty I stopnia w zakresie chorób wewnętrznych, Wydział Zdrowia Urzędu Wojewódzkiego we Wrocławiu - 1997
- Dyplom specjalisty II stopnia w zakresie chorób wewnętrznych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie - 2000
- Stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu – 2000

Tytuł rozprawy doktorskiej:

„Czynność skurczowa i rozkurczowa lewej komory w różnych typach przerostu i geometrii lewej komory w nadciśnieniu tętniczym”

Promotor: prof. dr hab. med. Krystyna Łoboz-Grudzień

- Dyplom specjalisty w dziedzinie kardiologii, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi – 2004
- Akredytacja II stopnia indywidualna w zakresie echokardiografii
EAI nr 256/2013, Zarząd Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego - 2013

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- 1994 -1997 – młodszy asystent – Oddział Kardiologiczny Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu

- 1997-2000 – asystent – Oddział Kardiologiczny Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu

- 2000 – nadal – starszy asystent – Oddział Kardiologiczny Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu

W Oddziale Kardiologicznym Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu (ordynator: prof. dr hab med. Krystyna Łoboz-Grudzień), w którym pracuję od 22 lat, oprócz prowadzenia chorych oraz sprawowania nadzoru nad lekarzami rezydentami, a także pełnienia dyżurów lekarskich, w tym w Oddziale Intensywnej Terapii Kardiologicznej, zajmuję się szczególnie echokardiografią.

W Pracowni Echokardiograficznej Oddziału, która ma przyznany przez Sekcję Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego najwyższy stopień akredytacji, wykonuję od 1997 r. badania usg serca przezklatkowe, w tym z zastosowaniem echokardiografii dopplerowskiej konwencjonalnej oraz tkankowej, od 2001 r. - badania usg serca przezprzetykowe i echokardiograficzne próby dobutaminowe oraz wysiłkowe, a od 2015 r. – badania 3D i 4D przezklatkowe i przezprzetykowe oraz badania odkształcenia lewej komory przy zastosowaniu techniki doplera tkankowego oraz śledzenia markerów akustycznych („speckle tracking”). W posiedzeniach kardiogrupy Oddziału pełnię rolę kardiologa klinicysty i echokardiografisty. Współpracuję z Pracownią Elektroterapii w zakresie kwalifikacji chorych do terapii resynchronizującej oraz optymalizacji urządzeń wszczepialnych oraz z Pracownią Hemodynamiki, w szczególności w ramach permanentnego „ dyżuru zawałowego ”. Wykonuję badania usg serca konsultacyjne dla chorych z szeregu Szpitali na terenie Wrocławia i Dolnego Śląska, w tym badania kwalifikujące do przeszczepu

płuc u chorych z Kliniki Pulmonologii i Nowotworów Płuc Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz pilne badania dla pacjentów onkologicznych Dolnośląskiego Centrum Transplantacji Komórkowych.

Od 2005 r. w Pracowni Echokardiograficznej Oddziału zajmuję się wdrażaniem oceny sztywności tętnic metodą echotrackingową - eTracking tętnic szyjnych.

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego:

Cykl monotematycznych publikacji zatytułowany:

„ Sztywność tętnic szyjnych a przebudowa serca i zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory w nadciśnieniu tętniczym ”

b) publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

1. **Jaroch J**, Łoboz-Grudzień K, Bociąga Z, Kowalska A, Kruszyńska E, Wilczyńska M, Dudek K. The relationship of carotid arterial stiffness to left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension. **Kardiologia Polska**. 2012;70(3): 223-231
IF: 0.536
MNiSzW/KBN: 15
2. Łoboz-Rudnicka M, **Jaroch J**, Bociąga Z, Kruszyńska E, Ciecierzyńska B, Dziuba M, Dudek K, Uchmanowicz I, Łoboz-Grudzień K. Relationship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness. **Cardiology**. 2013; 20(4): 394-401.
IF: 1.215
MNiSzW/KBN: 20
3. **Jaroch J**, Rzyckowska B, Bociąga Z, Łoboz-Rudnicka M, Kruszyńska E, Rychard W, Dudek K, Poręba R, Łoboz-Grudzień K. Arterial – atrial coupling in untreated hypertension. **Blood Pressure** 2015 Apr; 24(2): 72-78.
IF: 2.010
MNiSzW/KBN: 15
4. **Jaroch J**, Rzyckowska B, Bociąga Z, Vriza O, Driussi C, Łoboz-Rudnicka M, Dudek K, Łoboz-Grudzień K. Relationship of carotid arterial functional and structural

changes to left atrial volume in untreated hypertension. **Acta Cardiol.** 2016 Apr; 71(2); 227-233

IF: 0.6

MNiSzW/KBN: 15

5. **Jaroch J**, Łoboz-Grudzień K, Magda S, Florescu M, Bociąga Z, Ciobanu AO, Kruszyńska E, Dudek K, Vinereanu D. The relationship of carotid arterial stiffness and left ventricular concentric hypertrophy in hypertension. **Adv Clin Exp Med.** 2016 Mar-Apr; 25(2): 263-72.

IF: 1.127

MNiSzW/KBN: 15

6. **Jaroch J**, Vrız O, Bociąga Z, Driussi C, Łoboz-Rudnicka M, Rzyckowska B, Łoboz-Grudzień K. Sex-specific predictors of left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension. **Clin Interv Aging.** 2016 Oct 25;11:1495-1504.

IF: 2.133

MNiSzW/KBN: 20

Łączna wartość IF publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego: **7,621**

Łączna punktacja MNiSzW publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego: **100**

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

WSTĘP

W ostatnim czasie wzrasta zainteresowanie rolą sztywności tętnic jako czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego biorącego aktywnie udział w patomechanizmie chorób układu krążenia.

Klasycznym schorzeniem, w którym stwierdza się zwiększoną sztywność tętnic jest nadciśnienie tętnicze. Identyfikacja zmian czynnościowych i strukturalnych zarówno naczyń tętniczych jak i serca jako powikłań narządowych u bezobjawowych chorych jest kluczowa w stratyfikacji łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego u chorego z nadciśnieniem tętniczym.

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) jak i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego wśród subklinicznych powikłań narządowych w układzie naczyniowym wymieniają prędkość fali tętna między tętnicą szyjną a udową przekraczającą 10 m/s i ciśnienie tętna wyższe niż 60 u osób w podeszłym wieku oraz pogrubienie ściany tętnicy szyjnej (grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej – IMT przekraczającą 0,9 mm) lub obecność blaszki miażdżycowej, a także zmniejszenie wskaźnika kostkowo-ramiennego poniżej 0.9. Przerost lewej komory stanowi powikłanie narządowe w obrębie serca, a niewydolność serca, w tym niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową uznaje się za jawną chorobę sercowo-naczyniową pogarszającą rokowanie chorego z nadciśnieniem tętniczym.

Aktualnie dyskutowane są nowe paradygmaty niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (*Borlaug BA, Paulus WJ. Eur Heart J 2011, Borlaug BA, Kass DA. Heart Fail Clin 2008, Kawaguchi M et al. Circulation 2003*). Uwzględniają one udział sztywności tętnic i interakcji sercowo-naczyniowych („*ventricular - arterial coupling*”) w patofizjologii niewydolności rozkurczowej serca - wciąż nie do końca poznanej i rozumianej, w leczeniu której nie sprawdzają się strategie stosowane u chorych z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory. Sugeruje się również, że zwiększona sztywność tętnic nasilająca się z wiekiem u kobiet w stopniu większym w porównaniu z mężczyznami może predysponować kobiety, zwłaszcza w okresie pomenopauzalnym do większego ryzyka rozwoju niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (*Coutinho T et al. J Am Coll Cardiol 2013*).

W klasycznym ujęciu podłożem dla rozwoju dysfunkcji rozkurczowej jako prekursora niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową jest w nadciśnieniu tętniczym przerost lewej komory, skutkiem zaś – powiększenie lewego przedsionka. Przerost lewej komory ma pośredniczyć w zależności pomiędzy podwyższonym ciśnieniem krwi a powiększeniem lewego przedsionka. Powiększenie lewego przedsionka ma być mechanizmem

równoważącym upośledzanie napełniania lewej komory i protekcyjnym dla rozwoju i progresji zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory.

Udział sztywności tętnic *per se*, niezależny od wpływu ciśnienia krwi, w patofizjologii zaburzeń czynności rozkurczowej i przerostu koncentrycznego lewej komory serca oraz przebudowy lewego przedsionka w nadciśnieniu tętniczym oraz ich wzajemnych powiązań nie został dotychczas w pełni wyjaśniony. Zagadnienia te stanowią przedmiot cyklu publikacji, które przedstawiam jako osiągnięcie naukowe.

Istnieją różne metody pomiaru sztywności tętnic, a za złoty standard uznawany jest pomiar prędkości fali tętna w odcinku szyjno-udowym (*carotid-femoral pulse wave velocity, cf PWV*), który mierzy regionalną sztywność w obrębie aorty. Niemniej jednak zastosowanie tego klasycznego parametru limitowane jest w codziennej praktyce klinicznej przez trudności techniczne, a zwłaszcza ograniczoną dostępność. Dlatego też rośnie zainteresowanie innymi metodami pomiaru sztywności tętnic, w tym ultrasonograficznymi technikami echotrackingowymi wysokiej rozdzielczości, pozwalającymi na lokalną ocenę sztywności tętnic. Echotracking pozwala na śledzenie ruchu ściany naczyniowej oraz zmiany wymiarów naczynia w rozkurczu i w czasie wyrzutu lewej komory. Badania porównawcze tonometrii aplanacyjnej i badania echotracking tętnic szyjnych, kontrolowane pomiarami inwazyjnymi, wykazały akceptowalną dokładność metody echotracking (*van Bortel LM et al. J Hypertens 2001*). Konsensus dotyczący sztywności tętniczej z 2006 r. (*Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Eur Heart J 2006*) rekomendował zastosowanie lokalnych parametrów oceny sztywności tętniczej do badań patofizjologicznych i farmakologicznych. Echotracking pozostaje jedyną metodą służącą do nieinwazyjnej oceny właściwości elastycznych ściany tętnicy takich jak moduł Younga (*Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Eur Heart J 2006*).

Echotrackingowa ocena sztywności tętnic była stosowana m.in. w dużym badaniu Hoorn (*van Sloten TT, Schram MT, van den Hurk K et al. J Am Coll Cardiol 2014*), które pokazało, że mierzona lokalnie sztywność tętnicy szyjnej i udowej jest predyktorem zwiększonej liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów ze wszystkich przyczyn, niezależnie od klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Unikalną właściwością badań echotrackingowych jest kompleksowa ocena wczesnych zmian strukturalnych i czynnościowych tętnic. Wprowadzenie do badań echotrackingowych nowych rozwiązań technologicznych cechujących się dużym stopniem rozdzielczością oraz zautomatyzowanym protokołem i wynikami badania było przyczyną zwiększonego zastosowania metod echotrackingowych w badaniach naukowych w ostatniej dekadzie.

Oddział Kardiologiczny Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu (ordynator: prof. dr hab. med. Krystyna Łoboz-Grudzień) był pierwszym ośrodkiem w Polsce, który od roku 2005 wdrażał pod moim kierunkiem wywodzącą się z systemów echotrackingowych metodę eTracking tętnic szyjnych (wprowadzoną przez koncern ALOKA-HITACHI). Pierwsze doniesienie naukowe o zastosowaniu metody eTracking w ocenie sztywności tętnic szyjnych u osób z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego przedstawiliśmy na X Kongresie Asocjacji Echokardiografii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego „EUROECHO” w Pradze w 2006 r. [poz. III B b-24], kolejne - w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Wiedniu w 2007 r. [poz. III B b-23], a w grupie chorych z cukrzycą – na Kongresie Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (EASD) w Rzymie w 2008 r. [poz. III B b-21]. Podczas Kongresu Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego w Berlinie w 2008 r. w postaci prezentacji ustnej zatytułowanej „*Ventriculo-arterial link*” przedstawiłam nasze pierwsze doniesienia o powiązaniach sztywności tętnic szyjnych ocenianych metodą eTracking i zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory w

nadciśnieniu tętniczym [poz. II K b-2]. Praca „*Echo-tracking i wave intensity – nowe, nieiwazyjne metody w ocenie funkcji naczyń*”, której jestem pierwszym autorem opublikowana w „Polskim Przeglądzie Kardiologicznym” w 2008 r. w dziale „Nowe metody” była pierwszym w polskim piśmiennictwie opisem metody eTracking z przedstawieniem wyników badań wstępnych w grupie osób z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego [poz. II D a-1].

W 2006 r. podczas X Kongresu Asocjacji Echokardiografii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego „EUROECHO” w Pradze nasz ośrodek wszedł w skład grupy **ETIC** - (**E-Tracking Investigators' Collaboration**) zainicjowanej przez Prof. Alana Gordona Fräsera (Wales Heart Research Institute, School of Medicine, Cardiff University, Wielka Brytania) przy współdziałaniu innych europejskich ośrodków rozwijających metodę eTracking tętnic szyjnych: we Włoszech (Carlo Palombo, Department of Surgical, Medical, Molecular Pathology and Critical Medicine, University of Pisa; Scipione Carerj, Department of Internal Medicine and Pharmacology, University of Messina; Olga Vríz, Institute of Cardiology, Ospedale di San Daniele del Friuli, Udine; Francesco Antonini-Canterin, Azienda Ospedaliera S Maria degli Angeli, Pordenone) i w Rumunii (Dragos Vinereanu, University of Medicine and Pharmacy Carol Davila, Bukareszt).

W ramach współpracy naukowej w grupie **ETIC** w latach 2006-2010 zostały opracowane normy parametrów sztywności tętnic szyjnych metodą eTracking w populacji europejskiej w zależności od wieku i płci w grupie 964 zdrowych osób (przy istotnym współdziałaniu naszego ośrodka, który włączył do badania 245 osób). Normy parametrów sztywności tętnic szyjnych metodą eTracking zostały przedstawione na 14 Kongresie Asocjacji Echokardiografii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego „EUROECHO” w Kopenhadze w 2010 r.: *Uejima T, Łoboz-Grudzień K, Antonini-Canterin F, Palombo C, Carerj S, Hughes A, Vinereanu D, Evangelista A, Leftheriotis F, Fraser AG. European reference ranges for*

conduit arterial stiffness and wave travel - impact of age and gender. Eur J Echocardiogr 2010, 11 (suppl2): ii45-ii75. Zaprezentowano również dane dokumentujące podwyższenie wskaźników sztywności tętnic szyjnych ocenianych metodą eTracking u zdrowych otyłych osób (Uejima T, Jaroch J, Antonini-Canterin F, Palombo C, Hughes A, Vinereanu D, Evangelista A, Leftheriotis F, Fraser AG. *Carotid arterial stiffness is increased in obese healthy subjects*. Eur J Echocardiogr 2010 [poz. III B b-17], a także dane o wpływie terapii hipotensyjnej i hipolipemizującej na wskaźniki sztywności tętnic szyjnych oceniane metodą eTracking (Uejima T, Łoboz-Grudzień K, Vriz O, Palombo C, Carerj S, Hughes A, Vinereanu D, Gutierrez FR, Leftheriotis F, Fraser AG. *Carotid arterial stiffness remains abnormal after treatment for hypertension and hypercholesterolaemia*. Eur J Echocardiogr 2010, 11 (suppl2): ii158-ii186). Wynikiem mojej zagranicznej współpracy naukowej w ramach grupy **ETIC** był szereg wspólnych publikacji [poz. I B 4-6, II A a-1].

W 2009 r. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne przyznało mi w drodze konkursu grant naukowy na realizację projektu: „*Wartość kliniczna parametrów sztywności tętnic i odbicia fali tętna ocenianych nową ultrasonograficzną metodą eTracking tętnic szyjnych u chorych na nadciśnienie tętnicze*”. Badania w ramach grantu Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego prowadziłam wraz z zespołem w latach 2009-2011 i zaowocowały one dwoma publikacjami: na łamach „**Kardiologii Polskiej**” [poz. I B-1] i w „**Cardiology Journal**” [poz. I B-2]. Materiał objęty grantem Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego stanowił również dużą część materiału chorych, który był podstawą do kolejnych badań i publikacji, które przedstawiam jako osiągnięcie naukowe [poz. I B-3-6].

W metodzie eTracking bramkę pomiarową służącą do śledzenia ruchu ściany naczynia lokalizuje się w obrębie zarówno ściany bliższej jak i dalszej tętnicy (najczęściej prawej tętnicy szyjnej wspólnej) w jej przekroju podłużnym i rejestruje się ciągłą zmianę średnicy naczynia analogiczną do zmian ciśnienia wewnątrznaczyniowego z częstością próbkowania

1kHz, co daje unikalną dokładność pomiaru, która wynosi 1/16 ultrasonograficznej długości fali (0,013 mm). Metoda umożliwia automatyczną konwersję fali zmiany średnicy naczynia do fali ciśnienia tętniczego poprzez kalibrację największych i najmniejszych wartości średnicy naczynia do skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, mierzonego na tętnicy ramieniowej. Zależność ciśnienie – średnica w tętnicach szyjnych uważa się praktycznie za liniową (*Sugawara M et al. Heart Vessels 2000*). Krzywa eTracking jest morfologicznie podobna do zapisu fali tętna z tętnicy szyjnej. Wartości wskaźników sztywności tętnic szyjnych są wyliczane automatycznie zgodnie z poniższymi wzorami:

- β - wskaźnik sztywności beta (beta stiffness index), jako stosunek logarytmu naturalnego zmian ciśnienia krwi do zmian średnicy naczynia:

$$\beta = \ln (P_s / P_d) / [(D_s - D_d) / D_d];$$

gdzie: \ln - logarytm naturalny, P_s - ciśnienie skurczowe, P_d - ciśnienie rozkurczowe, D_s - średnica tętnicy podczas skurczu serca, D_d - średnica tętnicy podczas rozkurczu serca,

- E_p - wskaźnik elastyczności naczyń epsilon (pressure-strain elasticity modulus), moduł Younga:

$$E_p = (P_s - P_d) / [(D_s - D_d) / D_d];$$

gdzie: P_s - ciśnienie skurczowe, P_d - ciśnienie rozkurczowe, D_s - średnica tętnicy podczas skurczu serca, D_d - średnica tętnicy podczas rozkurczu serca,

- AC - wskaźnik podatności naczyń (arterial compliance), obliczany ze zmian pola przekroju poprzecznego naczynia i ciśnienia krwi:

$$AC = \pi (D_s \times D_s - D_d \times D_d) / [4 (P_s - P_d)];$$

gdzie: P_s - ciśnienie skurczowe, P_d - ciśnienie rozkurczowe, D_s - średnica tętnicy podczas skurczu serca, D_d - średnica tętnicy podczas rozkurczu serca.

- PWV- β - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna (one-point pulse wave velocity),

obliczana przy użyciu wskaźnika sztywności β :

$PWV-\beta = \sqrt{(\beta P / 2 \rho)}$; gdzie: P - ciśnienie rozkurczowe krwi, ρ - gęstość krwi (1050 Kg/m³),

- AI - wskaźnik wzmocnienia (augmentation index) - parametr odbicia fali tętna oceniany jako różnica między drugim a pierwszym szczytem skurczowym fali tętna ($\Delta P = P_2 - P_1$). AI wyrażony jest jako procent ciśnienia tętna (PP): $AI = \Delta P / PP$. AI obrazuje proporcję fali odbitej do ciśnienia tętna; jego wartość zależy od czasu wyrzutu lewej komory i czasu powrotu fali odbitej.

Powtarzalność badań wskaźników sztywności tętnic szyjnych metodą eTracking wykonywanych w naszym ośrodku była oceniana testem Blanda-Altmana i przedstawiona w „**Kardiologii Polskiej**” w 2012 r. [poz. I B-1]. Dane o powtarzalności metody publikował również ośrodek Prof. Dragosa Vinereanu (*Magda SL et al. Heart Vessels 2013*).

Do obliczenia wskaźników sztywności tętnic szyjnych w metodzie eTracking korzysta się z wartości ciśnienia tętniczego zmierzonego sfigmomanometrem na tętnicy ramieniowej. Biorąc pod uwagę fakt, że pacjenci objęci moimi badaniami stanowili populację wieku średniego i starszego można przyjąć, że efekt amplifikacji ciśnienia tętna w tej grupie wiekowej był niewielki i jego wpływ na obliczenie wartości wskaźników sztywności tętnic szyjnych nie był istotny.

Sztywność tętnic jest czynnikiem zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego w nadciśnieniu tętniczym. Jakkolwiek mechanizmy zwiększonego ryzyka są złożone i do końca niewyjaśnione, aktualnie rozważa się wśród nich udział sztywności tętnic w patofizjologii rozwoju przerostu koncentrycznego lewej komory serca, przebudowy lewego przedsionka i dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w nadciśnieniu tętniczym. Przebudowa serca w

nadciśnieniu tętniczym od lat należy do moich najbliższych zainteresowań naukowych [poz. II D a 4-15].

Cykl monotematycznych publikacji zatytułowany „*Sztywność tętnic szyjnych a przebudowa serca i zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory w nadciśnieniu tętniczym*” stanowi próbę „spojrzenia na serce przez naczynia”. Jego celem jest prześledzenie zależności pomiędzy sztywnością tętnic szyjnych a zmianami strukturalnymi serca i zaburzeniami czynności rozkurczowej lewej komory w nadciśnieniu tętniczym. W początkowym okresie badań koncentrowałam się również na rozwoju metody eTracking tętnic szyjnych, jej wartości w ocenie wieku naczyniowego i znaczeniu klinicznym u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

Cele szczegółowe cyklu stanowią weryfikację następujących hipotez badawczych:

1. Sztywność tętnic oceniana metodą eTracking tętnic szyjnych jest związana z wiekiem naczyniowym niezależnie od klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.
2. Sztywność tętnic szyjnych jest związana z zaburzeniami czynności rozkurczowej lewej komory w nadciśnieniu tętniczym niezależnie od klasycznych czynników predykcyjnych dla dysfunkcji rozkurczowej lewej komory.
3. Sztywność tętnic szyjnych jest niezależnym czynnikiem wpływającym na strukturalną przebudowę lewego przedsionka w nadciśnieniu tętniczym.
4. Sztywność tętnic szyjnych jest związana z przerostem koncentrycznym lewej komory serca w nadciśnieniu tętniczym niezależnie od innych czynników determinujących występowanie przerostu lewej komory.
5. Istnieją różnice płci w zakresie sztywności tętnic jako czynnika predykcyjnego dla dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w nadciśnieniu tętniczym.

Ad.1

(praca: „*Relationship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness*”. *Cardiol J.* 2013;20(4): 394-401 – poz.I B-2)

Sztywność tętnic jest integralną częścią procesu starzenia naczyń („vascular aging”). Spowodowana jest głównie przez proces degeneracji układu włókien elastycznych i nadprodukcję nieprawidłowego typu kolagenu w obrębie błony środkowej tętnic. Fizjologiczny proces starzenia naczyń może ulegać akceleracji w wyniku oddziaływania na ścianę naczyniową różnorodnych czynników ryzyka miażdżycy. Parametry wyrażające sztywność tętnic mogą służyć za miarę skumulowanego wpływu procesu starzenia i oddziaływania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego na drzewo naczyniowe i dostarczać informacji o tzw. wieku naczyniowym („vascular age”). Wiek naczyniowy wskazuje na faktyczny stan układu sercowo-naczyniowego danej osoby w danym momencie i nierzadko różni się od wieku chronologicznego. Wiek naczyniowy jest odzwierciedleniem koncepcji według której „człowiek jest tak stary jak jego naczynia” („*a man is as old as his arteries*”), za której autora przyjmuje się T.Sydenhama (1624-1689) lub W.Oslera (1849-1919).

Celem pracy „*Relationship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness*” opublikowanej w „*Cardiology Journal*” było zbadanie zależności pomiędzy sztywnością tętnic ocenianą echotrackingową metodą eTracking tętnic szyjnych a wiekiem naczyniowym. Podjęliśmy również próbę ustalenia, czy parametry sztywności tętnic szyjnych i klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego mogą znaleźć zastosowanie w przewidywaniu podwyższonego wieku naczyniowego (przekraczającego o co najmniej 5 lat wiek chronologiczny badanych osób) i czy w tym zakresie istnieją różnice płci. Celem naszym była także weryfikacja hipotezy, że skala ryzyka Framingham nie pozwala na identyfikację osób, u których wiek naczyniowy przekracza wiek chronologiczny o co najmniej 5 lat i że zamiana wieku chronologicznego na wiek naczyniowy w skali ryzyka

Framingham pozwoli na zmianę kategorii ryzyka badanych osób (tzw. „reklasyfikację” do grupy ryzyka wyższej kategorii).

Badaniami objęto 187 asymptomatycznych osób, ze średnią wieku 53.8 lat (52.1–55.5), z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, które sklasyfikowano do trzech kategorii ryzyka wg skali Framingham (niskiego, pośredniego i wysokiego). Wiek naczyniowy określono według nomogramów z badania ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) opartych na wartości grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy – IMT tętnic szyjnych. Sztywność tętnic szyjnych badano metodą eTracking z obliczeniem następujących wskaźników sztywności: β , Ep, AC i PWV- β .

Analiza badania wykazała istnienie zależności pomiędzy parametrami sztywności tętnic szyjnych a wiekiem naczyniowym w badanej grupie osób z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Metodą krzywej ROC ustalono wartości progowe dla parametrów sztywności tętnic szyjnych, pozwalające na predykcję wieku naczyniowego przekraczającego o co najmniej 5 lat wiek chronologiczny badanych osób. Były to:

- u mężczyzn: $\beta > 7,3$, Ep > 103 kPa, AC $< 0,61$ mm²/kPa, niezależnie od wpływu cukrzycy, wskaźnika masy ciała $> 29,1$ kg/m², wskaźnika talia-biodra $> 0,85$ i wieku chronologicznego > 51 lat;

- u kobiet natomiast: $\beta > 9,6$, Ep > 126 kPa, AC $< 0,75$ mm²/kPa i PWV- $\beta > 7,4$ m/s, niezależnie od wpływu cukrzycy, wskaźnika masy ciała $> 25,8$ kg/m², wskaźnika talia-biodra $> 0,80$ i wieku chronologicznego > 60 lat.

W analizach wieloczynnikowych dotyczących klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wykazano, że cukrzyca była predyktorem podwyższonego wieku naczyniowego u obu płci, aczkolwiek silniejszym u kobiet (u kobiet OR =3.63, p=0.005; u mężczyzn OR=2.54, p=0.058), natomiast wpływ zespołu metabolicznego, wskaźnika talia-biodra i wskaźnika masy ciała w przewidywaniu podwyższonego wieku naczyniowego był

istotny tylko u kobiet. Uwzględnienie wieku naczyniowego zamiast wieku chronologicznego w skali ryzyka Framingham spowodowała reklasyfikację do wyższej kategorii ryzyka u 11, 8% badanych osób.

Według mojej najpełniejszej wiedzy praca „*Relationship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness*” w „*Cardiology Journal*” jest pierwszym opublikowanym badaniem poświęconym zależnościom pomiędzy sztywnością tętnic ocenianą metodą eTracking tętnic szyjnych a wiekiem naczyniowym. Praca dokumentuje rolę sztywności tętnic szyjnych jako metody do oceny wieku naczyniowego. Udowadnia, że parametry sztywności tętnic szyjnych oceniane metodą eTracking są predyktorami podwyższonego wieku naczyniowego niezależnie od wpływu klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Wykazuje również, że istnieją różnice płci w zakresie wpływu klasycznych czynników ryzyka na predykcję podwyższonego wieku naczyniowego. Reklasyfikacja części badanych osób do wyższej kategorii ryzyka skali Framingham po uwzględnieniu wieku naczyniowego zamiast wieku chronologicznego zwraca uwagę na możliwość niedoszacowania ryzyka przy użyciu jedynie klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i otwiera perspektywy dla nowych metod takich jak ocena sztywności tętnic.

Ad.2

(praca: „*The relationship of carotid arterial stiffness to left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension*” *Kardiologia Polska* 2012;70(3): 223-231 – poz. I B-1)

Hipotezą badawczą pracy „*The relationship of carotid arterial stiffness to left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension*” opublikowanej na łamach „*Kardiologii Polskiej*” było założenie o istnieniu związku pomiędzy wczesnymi zmianami

czynnościowymi tętnic szyjnych a wczesnymi zaburzeniami czynności rozkurczowej lewej komory w nadciśnieniu tętniczym. Celem pracy było zbadanie zależności pomiędzy parametrami sztywności tętnic szyjnych ocenianymi metodą eTracking (β , E_p , AC, PWV β oraz AI jako parametru odbicia fali tętna i surogatu sztywności tętniczej) a wskaźnikami funkcji rozkurczowej lewej komory badanymi konwencjonalnymi i tkankowymi echokardiograficznymi metodami dopplerowskimi u chorych z nieleczonym dotychczas nadciśnieniem tętniczym.

Badania przeprowadzono u 173 osób, ze średnią wieku 55.7 ± 10.4 lat, 78 mężczyzn i 95 kobiet, w tym u 113 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i u 60 osób z grupy kontrolnej. Chorzy z nadciśnieniem tętniczym kierowani do badania nie byli wcześniej leczeni; w dniu włączenia do badania i przeprowadzeniu procedur diagnostycznych otrzymywali niezwłocznie zalecenia lecznicze.

Na podstawie analizy jednoczynnikowej zidentyfikowano następujące istotne czynniki związane z występowaniem dysfunkcji rozkurczowej lewej komory: parametry sztywności tętnic: $\beta > 9,2$ (OR 2,65; $p = 0,026$), $E_p > 118$ kPa (OR 3,53; $p = 0,040$), PWV $\beta > 6,2$ m/s (OR 3,92; $p = 0,002$) oraz odbicia fali tętna - AI $> 7,8$ (OR 2,62; $p = 0,049$), a także: wiek > 54 lata (OR 4,76; $p < 0,001$), obecność cukrzycy (OR 2,78; $p = 0,013$), grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych - IMT $> 0,51$ mm (OR 4,49; $p < 0,001$), ciśnienie rozkurczowe < 70 mm Hg (OR 3,38; $p = 0,047$), ciśnienie tętna > 64 (OR 2,90; $p = 0,031$) i frakcję wyrzutową lewej komory < 76 (OR 3,38; $p = 0,019$). Jakkolwiek, w analizie wieloczynnikowej tylko wiek (OR = 2,43; $p = 0,073$), IMT (OR = 4,56; $p = 0,002$) i wskaźnik sztywności tętnic PWV β (OR = 2,18; $p = 0,091$) były niezależnie związane z występowaniem dysfunkcji rozkurczowej lewej komory.

Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto wniosek, że wiek, a także grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych - IMT tętnic szyjnych jako marker

subklinicznej miażdżycy oraz PWV β jako wskaźnik sztywności tętnic szyjnych są niezależnie związane z występowaniem dysfunkcji rozkurczowej lewej komory u pacjentów z nieleczonym dotychczas nadciśnieniem tętniczym.

Praca „*The relationship of carotid arterial stiffness to left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension*” w „**Kardiologii Polskiej**” zwraca uwagę na znaczenie nowych czynników wpływających na dysfunkcję rozkurczową lewej komory obok klasycznych czynników determinujących występowanie tego zaburzenia w nadciśnieniu tętniczym. Wpisuje się ona w nieliczne dotychczas opublikowane badania nad nowym paradygmatem patofizjologii dysfunkcji rozkurczowej i niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF), jakim jest udział w tych zaburzeniach sztywności tętniczej naczyń. Sztywność tętnic powoduje zwiększoną prędkość fali tętna generowanej przez wyrzut krwi z lewej komory serca. Wcześniejszy powrót fali odbitej wracającej do aorty wstępującej w fazie skurczu serca nakłada się na wyjściowo wyższe niż w warunkach prawidłowych ciśnienie skurczowe w aorcie spowodowane przez wyrzut krwi z lewej komory do sztywnych naczyń. Podwyższone ciśnienie skurczowe w aorcie to zwiększone obciążenie następcze lewej komory serca, które przyczynia się do rozwoju przerostu mięśnia lewej komory i zwiększenia zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen. Szybszy powrót fali odbitej w skurczu powoduje brak wzrostu efektu podwyższenia ciśnienia rozkurczowego, co upośledza perfuzję tętnic wieńcowych, a w połączeniu z przerostem lewej komory powoduje i nasila niedokrwienie podwsięrdziowe mięśnia sercowego, co z kolei upośledza relaksację lewej komory i promuje rozwój włóknienia podścieliska, tworząc substrat dla dalszego rozwoju zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory. Interakcje wyżej wymienionych procesów mają znaczenie w ekspresji klinicznej niewydolności serca. Prace z zespołu Davida Kassa (*Kawaguchi M et al. Circulation 2003*) udowodniły, że zwiększona sztywność tętnic wyrażona zmniejszoną rozszerzalnością (*distensibility*) aorty jest związana u pacjentów z

niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową z upośledzoną tolerancją wysiłku fizycznego. Leczenie ukierunkowane na zmniejszenie nasilenia sztywnienia naczyń („*de-stiffening*”) poprawia wydolność wysiłkową u starszych chorych z nadciśnieniem tętniczym (Safar N, Jankowski P. **Expert Opin Pharmacother.** 2010).

Praca „*The relationship of carotid arterial stiffness to left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension*” w „**Kardiologii Polskiej**” pokazuje, że zwiększona sztywność tętnic szyjnych może być niezależnym czynnikiem wpływającym na dysfunkcję rozkurczową lewej komory już u chorych z jeszcze nieleczonym nadciśnieniem tętniczym bez objawów niewydolności serca. Według mojej najlepszej wiedzy była to pierwsza praca dokumentująca związek pomiędzy sztywnością tętnic szyjnych ocenianych metodą eTracking a dysfunkcją rozkurczową lewej komory w nieleczonym nadciśnieniu tętniczym. Praca wskazuje na potrzebę badania i wykrywania wczesnych czynnościowych i strukturalnych zaburzeń naczyniowych w prewencji rozwoju dysfunkcji rozkurczowej lewej komory.

Ad.3.

(prace: „*Arterial - atrial coupling in untreated hypertension*” **Blood Pressure** 2015 **Apr;24(2): 72-78.** poz. I B – 3,

„*Relationship of carotid arterial functional and structural changes to left atrial volume in untreated hypertension*” **Acta Cardiol.** 2016 **Apr; 71(2); 227-233.** poz. I B - 4)

Przebudowa lewego przedsionka w nadciśnieniu tętniczym stanowi jedno z aktualnych zagadnień hipertensjologii i kardiologii. Sugeruje się, że zależność pomiędzy ciśnieniem tętniczym krwi a powiększeniem lewego przedsionka jest przynajmniej częściowo pośredniczona przez przerost lewej komory serca. Powiększenie lewego przedsionka ma być mechanizmem równoważącym upośledzanie napełniania lewej komory i protekcyjnym dla rozwoju i progresji zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory. Powiększony lewy przedsionek jest biomarkerem zaawansowania dysfunkcji rozkurczowej lewej komory.

Jakkolwiek przebudowa lewego przedsionka może być jedną z najwcześniejszych zmian czynnościowych i strukturalnych w nadciśnieniowej chorobie serca. Proces remodelingu lewego przedsionka wydaje się być złożony i może być modulowany przez wiele czynników takich jak wiek, płeć, otyłość, ciśnienie tętnicze krwi, przerost lewej komory serca, funkcja skurczowa i rozkurczowa lewej komory, a także zmiany strukturalne i czynnościowe tętnic.

Niejasny pozostaje problem udziału sztywności tętnic w przebudowie lewego przedsionka w nadciśnieniu tętniczym. Dotychczas opublikowano niewiele prac poświęconych związkowi sztywności tętnic i powiększenia lewego przedsionka („*arterial-atrial coupling*”) w nadciśnieniu tętniczym (*Miyoshi H et al. J Eur Echocardiogr 2011, Lantelme P et al. Arch Cardiovasc Dis. 2008*). Sugeruje się, że związek pomiędzy sztywnością tętnic *per se* a powiększeniem lewego przedsionka może być ogniwem łączącym przebudowę lewego przedsionka z rozwojem migotania przedsionków i ryzykiem udaru mózgu w nadciśnieniu tętniczym (*Lantelme P et al. Arch Cardiovasc Dis. 2008*).

Celem pracy „*Arterial - atrial coupling in untreated hypertension*” opublikowanej w czasopiśmie „**Blood Pressure**” była weryfikacja hipotezy o istnieniu związku pomiędzy sztywnością tętnic szyjnych a objętością lewego przedsionka, niezależnego od wpływu innych czynników determinujących wielkość lewego przedsionka takich jak wiek, płeć, masa ciała, wartości ciśnienia krwi, parametry przerostu lewej komory oraz funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory w nadciśnieniu tętniczym.

Badania przeprowadzono u 133 osób, w tym 107 chorych z nadciśnieniem tętniczym (51 mężczyzn i 56 kobiet, ze średnią wieku $56,8 \pm 10,3$ lat) oraz 26 osób z grupy kontrolnej dobranych pod względem wieku. Chorzy z nadciśnieniem tętniczym kierowani do badania nie byli wcześniej leczeni; w dniu włączenia do badania i przeprowadzeniu procedur diagnostycznych otrzymywali niezwłocznie zalecenia lecznicze.

Na podstawie analizie wieloczynnikowej utworzono znamieny model ($p = 0.001$, $r = 0.69$, $R^2 = 0.45$), w którym znalazły się jedynie niezależne czynniki determinujące objętość lewego przedsionka u chorych na nadciśnienie tętnicze: wiek, wskaźnik masy ciała, wskaźnik masy lewej komory jako parametr przerostu lewej komory oraz wskaźnik wzmocnienia jako parametr odbicia fali tętna tętna.

Badanie udokumentowało istotną zależność pomiędzy wskaźnikiem wzmocnienia - parametrem odbicia fali tętna mogącym służyć za surogat sztywności tętnic a strukturalnym remodelingiem lewego przedsionka, wspierając hipotezę o interakcji naczyniowo-przedsionkowej („*arterial- atrial coupling*”) w nadciśnieniu tętniczym.

W mojej ocenie była to pierwsza opublikowana praca pokazująca udział fali odbitej i pośrednio sztywności tętnic szyjnych w powiększeniu objętości lewego przedsionka u chorych z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym. Wydaje się, że badanie „*Arterial - atrial coupling in untreated hypertension*” w „*Blood Pressure*” uzupełnia współczesne poglądy na nowe czynniki wpływające na wielkość lewego przedsionka w nadciśnieniu tętniczym i wiedzę o patofizjologii lewego przedsionka w ogóle.

Zależność pomiędzy wczesnymi zmianami strukturalnymi i czynnościowymi tętnic a przebudową lewego przedsionka wydaje się być szczególnie interesująca w świetle aktualnej wiedzy o powiązaniach zmian naczyniowych z dysfunkcją rozkurczową lewej komory serca. O ile związek sztywności tętnic odzwierciedlającej wczesne zmiany czynnościowe naczyń z zaburzeniami funkcji rozkurczowej lewej komory w nadciśnieniu tętniczym należy aktualnie do nowoczesnych paradygmatów patofizjologicznych niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową, o tyle zależność wczesnych zmian strukturalnych tętnic i dysfunkcji rozkurczowej lewej komory nie jest dotychczas dobrze udokumentowana, a wyniki prac są kontrowersyjne. Część prac badawczych w tej dziedzinie (*Parinello G et al. J Hum Hypertens 2004*, *Jaroch J et al. Kardiologia Pol 2012*) pokazuje związek pomiędzy wczesnymi

zmianami miażdżycowymi tętnic ocenianymi grubością kompleksu błony wewnętrznej i środkowej – IMT tętnic szyjnych a wczesnymi zaburzeniami czynności rozkurczowej lewej komory, inne badania (*Xu et al. J Hum Hypertens 2011*) takiej zależności nie znajdują. Powyższe kontrowersje były powodem podjęcia kolejnej pracy nad związkiem wczesnych zmian czynnościowych, a także strukturalnych tętnic szyjnych a przebudową lewego przedsionka u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Celem pracy „*Relationship of carotid arterial functional and structural changes to left atrial volume in untreated hypertension*” opublikowanej na łamach „*Acta Cardiologica*” było zbadanie zależności pomiędzy sztywnością tętnic szyjnych oraz wczesnymi zmianami miażdżycowymi wyrażonymi grubością kompleksu błony wewnętrznej i środkowej - IMT tętnic szyjnych a objętością lewego przedsionka u chorych z nieleczonym dotychczas nadciśnieniem tętniczym. Publikacja powstała w wyniku współpracy zagranicznej w ramach grupy ETIC - z ośrodkiem włoskim – Department of Cardiology and Emergency Medicine, San Antonio Hospital, San Daniele del Friuli w Udine. Zbadano 245 chorych z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, w tym 166 kobiet i 79 mężczyzn, ze średnią wieku $53,7 \pm 11,8$ lat. Osoby badane były włączane do badania w dwóch ośrodkach: Oddziale Kardiologicznym Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu oraz Department of Cardiology and Emergency Medicine, San Antonio Hospital, San Daniele del Friuli w Udine we Włoszech. Chorzy z nadciśnieniem tętniczym kierowani do badania nie byli wcześniej leczeni; w dniu włączenia do badania i przeprowadzeniu procedur diagnostycznych otrzymywali niezwłocznie zalecenia lecznicze.

W wieloczynnikowej analizie regresji wykazano, że niezależnymi determinantami objętości lewego przedsionka są: ciśnienie rozkurczowe krwi ($\beta = - 0.229$, $p < 0.001$), wskaźnik masy lewej komory jako parametr przerostu lewej komory serca ($\beta = 0.258$, $p < 0.001$), wskaźnik E/e' odzwierciedlający ciśnienie napełniania lewej komory ($\beta = 0.266$,

$p < 0.001$), wskaźnik wzmocnienia jako parametr odbicia fali i surogat sztywności tętnic ($\beta = 0.143$, $p = 0.008$) oraz wskaźnik masy ciała ($\beta = 0.132$, $p = 0.017$). Nie znaleziono korelacji pomiędzy IMT tętnic szyjnych a objętością lewego przedsionka.

Zgodnie z moją najlepszą wiedzą praca „*Relationship of carotid arterial functional and structural changes to left atrial volume in untreated hypertension*” w „*Acta Cardiologica*” po raz pierwszy we współczesnym piśmiennictwie udokumentowała istotną zależność pomiędzy wczesnymi zmianami czynnościowymi a nie strukturalnymi tętnic a objętością lewego przedsionka u chorych z nieleczonym dotychczas nadciśnieniem tętniczym. Powstaje pytanie: dlaczego wczesne zmiany czynnościowe a nie strukturalne naczyń tętnicznych są związane z przebudową lewego przedsionka w nadciśnieniu tętniczym? Aktualnie ponownie bierze się pod uwagę koncepcję wprowadzoną przed laty przez Michaela O'Rourke wskazującą na odrębności pomiędzy dwoma procesami: sztywnienia tętnic („arteriosclerosis”) i miażdżycy („atherosclerosis”), które pomimo częściowo wspólnych szlaków patofizjologicznych i czynników ryzyka, mają odmienny charakter i dotyczą różnych aspektów zmian w obrębie ściany naczyniowej (O'Rourke M. **Hypertension** 1995). Podczas, gdy miażdżycy związana jest głównie z patologią w obrębie błony wewnętrznej ściany tętniczej, sztywnienie dotyczy głównie procesów zachodzących w obrębie błony środkowej.

Praca „*Relationship of carotid arterial functional and structural changes to left atrial volume in untreated hypertension*” w „*Acta Cardiologica*” demonstruje, że zintegrowana ocena serca i naczyń może wnieść dodatkowe dane o interakcjach naczyniowo-predsionkowo-komorowych („arterial-atrial-ventricular coupling”). Wczesne wykrywanie zaburzeń opisywanej i badanej osi powiązań sercowo-naczyniowych może przyczynić się do precyzyjnej i wnikliwej, wzbogaconej o nowe dane ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorego z nadciśnieniem tętniczym, co może mieć implikacje terapeutyczne w postaci wcześniejszego wdrożenia strategii leczniczych.

Badanie zmian naczyniowych wpływających na przebudowę lewego przedsionka może poszerzyć perspektywę spojrzenia na continuum sercowo-naczyniowe chorego z nadciśnieniem tętniczym.

Ad.4.

(praca „*The relationship of carotid arterial stiffness and left ventricular concentric hypertrophy in hypertension*” *Adv Clin Exp Med.* 2016 Mar-Apr; 25(2): 263-72 - poz. I B - 5)

Dotychczas niejasny jest mechanizm, w którym zmiany strukturalne i czynnościowe tętnic biorą udział w patofizjologii przerostu lewej komory. Według jednej z koncepcji przebudowa naczyń tętnicznych zachodzi równolegle do przebudowy serca wtórnie do przeciążenia ciśnieniowego oraz dodatkowych czynników niehemodynamicznych działających w nadciśnieniu tętniczym.

Znane są różne formy przebudowy lewej komory serca w nadciśnieniu tętniczym (przebudowa koncentryczna, przerost koncentryczny i przerost ekscentryczny; część chorych na nadciśnienie tętnicze może długo zachować prawidłową, niezmienną geometrię lewej komory). Różne typy geometrii lewej komory cechują się odmiennościami patofizjologicznymi i hemodynamicznymi, co ma swoje implikacje kliniczne i prognostyczne. Ze wszystkich typów przebudowy nadciśnieniowej serca najgorszym rokowaniem cechuje się przerost koncentryczny, a wśród rozważanych mechanizmów złego rokowania, obok zaburzeń funkcji rozkurczowej oraz skurczowej lewej komory i niedokrwienia podwiesrdziowego, prowadzących do rozwoju niewydolności serca oraz komorowych zaburzeń rytmu serca, bierze się pod uwagę także zmiany strukturalne i czynnościowe tętnic.

Zależności pomiędzy przerostem koncentrycznym a zmianami miażdżycowymi tętnic szyjnych wydają się być dobrze udokumentowane (*Muiesan ML et al. J Hypertens 1998, Roman MJ et al. J Am Coll Cardiol 1995*). Niejednoznaczne natomiast są dane o związku

między przerostem koncentrycznym a sztywnością tętnic (*Boutouyrie P et al. Hypertension 1995, Roman MJ et al. J Am Coll Cardiol 1996, Toprak A et al. Am J Cardiol 2009*). Nie wiadomo, czy sztywność tętnic *per se* może wpływać na rozwój przerostu koncentrycznego u chorych na nadciśnienie tętnicze, niezależnie od efektu związanego z podwyższonymi wartościami ciśnienia krwi. Dokładny mechanizm, w którym sztywność tętnic może brać udział w patofizjologii przerostu koncentrycznego lewej komory serca nie został dotychczas wyjaśniony.

Celem pracy „*The relationship of carotid arterial stiffness and left ventricular concentric hypertrophy in hypertension*” opublikowanej w czasopiśmie „*Advances in Clinical and Experimental Medicine*” była weryfikacja hipotezy o związku sztywności tętnic i przerostu koncentrycznego, niezależnym od innych czynników wpływających na rozwój przerostu lewej komory takich jak: zmiany strukturalne tętnic, czynniki demograficzne (wiek, płeć, otyłość), dane kliniczne (palenie papierosów, cukrzyca, funkcja nerek) oraz zmienne hemodynamiczne (komponenty ciśnienia krwi).

Praca była owocem współpracy zagranicznej w ramach grupy ETIC – z Kliniką Kardiologii Uniwersytetu Medycyny i Farmacji Carola Davila w Bukareszcie. Badaniami objęto 262 osoby (173 kobiety i 89 mężczyzn), w tym 202 chorych na nadciśnienie tętnicze (153 – dotychczas nieleczonych, 49 – przyjmujących leki hipotensyjne), ze średnią wieku $55,7 \pm 10$ lat oraz 60 zdrowych osób z grupy kontrolnej dobranej pod względem wieku. Osoby badane były włączane do badania w dwóch ośrodkach: Oddziale Kardiologicznym Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu oraz Klinice Kardiologii „Carol Davila University of Medicine and Pharmacy” w Bukareszcie w Rumunii.

Na podstawie analizy jednoczynnikowej zidentyfikowano następujące istotne czynniki związane z występowaniem przerostu koncentrycznego lewej komory serca:

parametry sztywności tętnic: $\beta > 8,4$, $E_p > 136$ kPa, $PWV\beta > 7,1$ m/s, parametr odbicia fali tętna – wskaźnik wzmocnienia $AI > 21,9$ %, skurczowe ciśnienie krwi > 151 mmHg, ciśnienie tętna > 54 , grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych - $IMT > 0,56$ mm oraz obecność cukrzycy. Jakkolwiek, w analizie wieloczynnikowej tylko wskaźnik wzmocnienia AI jako wskaźnik odbicia fali tętna stanowiący surogat sztywności tętnic (OR 3,65, $p = 0.003$) oraz parametr bezpośrednio wyrażający sztywność tętnic - $PWV\beta$ (OR = 2,86; $p = 0,014$), a także skurczowe ciśnienie krwi (OR = 3,12; $p = 0,037$) i cukrzyca (OR = 3,75; $p = 0,007$) były niezależnie związane z występowaniem przerostu koncentrycznego lewej komory serca.

Wyniki badania wykazały, że obok cukrzycy i skurczowego ciśnienia krwi, parametry sztywności tętnic i odbicia fali tętna są niezależnymi czynnikami związanymi z przerostem koncentrycznym lewej komory serca u chorych na nadciśnienie tętnicze.

Praca „*The relationship of carotid arterial stiffness and left ventricular concentric hypertrophy in hypertension*” w „*Advances in Clinical and Experimental Medicine*” dokumentuje związek pomiędzy wskaźnikami sztywności tętnic szyjnych i odbicia fali ocenianych metodą eTracking a występowaniem przerostu koncentrycznego lewej komory niezależnie od komponenty stałej ciśnienia krwi wyrażonej przez ciśnienie średnie („*mean blood pressure*”) oraz komponenty pulsacyjnej ciśnienia krwi wyrażonej przez ciśnienie tętna. Sugeruje to udział zjawiska zwiększonego odbicia fali w obciążeniu tętnic u chorych z przerostem koncentrycznym lewej komory serca. Ponadto wyniki pracy wspierają hipotezę o dodatkowym udziale sztywności tętnic szyjnych wzmacniającym udział pulsacyjnych komponent ciśnienia krwi w patofizjologii rozwoju przerostu koncentrycznego lewej komory serca.

Zgodnie z dostępną mi wiedzą praca „*The relationship of carotid arterial stiffness and left ventricular concentric hypertrophy in hypertension*” w „*Advances in Clinical and*

Experimental Medicine” jako pierwsza we współczesnym piśmiennictwie światowym dokumentuje niezależny związek pomiędzy nowym parametrem sztywności tętnic szyjnych - jednopunktową prędkością fali tętna $PWV\beta$ a przerostem koncentrycznym lewej komory serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. „Złotym standardem” do oceny sztywności tętnic jest prędkość fali tętna w odcinku szyjno-udowym (*carotid-femoral PWV, cfPWV*). Jakkolwiek parametr *cfPWV* uśrednia wartość prędkości fali tętna z różnych segmentów wzdłuż przebiegu aorty, a one mogą mieć odmienne właściwości elastyczne, podczas, gdy metoda oceny jednopunktowej $PWV\beta$ mierzy lokalną sztywność tętnic i dostarcza informacji o sztywności tętniczej w wybranym specyficznym obszarze naczyniowym. To może być użyteczne klinicznie ponieważ drzewo naczyniowe nie jest zwykle jednorodnie zajęte przez zmiany patofizjologiczne związane ze starzeniem się („aging”) lub przewczesne zmiany chorobowe. Metody oceny naczyń oparte na ultrasonografii tętnic szyjnych mogą być cenne ponieważ określają sztywność tętnic w obszarze naczyniowym istotnym klinicznie z punktu widzenia incydentów mózgowo-naczyniowych. W pracy *„The relationship of carotid arterial stiffness and left ventricular concentric hypertrophy in hypertension”* w **„Advances in Clinical and Experimental Medicine”** sztywność tętnic szyjnych korelowała niezależnie z przerostem koncentrycznym – typem przebudowy nadciśnieniowej serca związanym z największą częstością występowania miażdżycy tętnic szyjnych i incydentów mózgowo-naczyniowych. Jednopunktowa prędkość fali tętna $PWV\beta$ wydaje się być nowoczesnym, obiecującym i łatwym do uzyskania parametrem „przy łóżku chorego”. Ostatnio ośrodki włoskie wykazały korelacje wskaźnika $PWV\beta$ z jego klasycznym odpowiednikiem - *cfPWV* (Vriz O et al. **SAGE Open Med.** 2013).

Praca *„The relationship of carotid arterial stiffness and left ventricular concentric hypertrophy in hypertension”* w **„Advances in Clinical and Experimental Medicine”** dołącza do badań wskazujących, że sztywność tętnic może być bezpośrednio zaangażowana

w proces patofizjologiczny rozwoju przerostu koncentrycznego lewej komory serca. Stąd, opracowanie strategii mających na celu zmniejszenie sztywności tętnic („*de-stiffening*”) może być celowe w prewencji rozwoju przerostu lewej komory wraz z jego konsekwencjami klinicznymi u chorych na nadciśnienie tętnicze.

Ad.5

(praca „ *Sex – specific predictors of left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension*” **Clin Interv Aging. 2016 Oct 25;11:1495-1504** - poz. I B - 6).

Dotychczas nie wiadomo czy istnieją różnice płci w zakresie czynników predykcyjnych dla dysfunkcji rozkurczowej lewej komory i niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) jakkolwiek stwierdza się odmienności w zakresie parametrów strukturalnych i czynnościowych serca oraz naczyń stanowiących potencjalne determinanty zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory. Istnieją dane przemawiające za odrębnym charakterem przebudowy serca w nadciśnieniu tętniczym u kobiet, które częściej rozwijają remodeling koncentryczny przy zachowaniu małych wymiarów jamy lewej komory oraz niskich wartości objętości wyrzutowej serca (*Piro M et al. J Am Coll Cardiol 2010, Gori M et al. Eur J Heart Fail 2014*). Kobiety mają w porównaniu z mężczyznami zwiększoną sztywność aorty i zmniejszoną podatność naczyń; są w większym stopniu obciążone składową pulsacyjną ciśnienia krwi (*Chester R et al. J Am Soc Echocardiogr 2013*). Sugeruje się, że powyższe czynniki, których wpływ nasila się z wiekiem mogą predysponować kobiety, zwłaszcza w okresie pomenopauzalnym do większego ryzyka rozwoju niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (*Borlaug BA. J Am Coll Cardiol 2011*). Aktualne poglądy na te zagadnienia przedstawiłam w pracy „Nowe paradygmaty w patofizjologii niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową” opublikowaną w 2016 r. w „Przeglądzie Lekarskim” - specjalnym wydaniu przygotowanym

przez Sekcję Chorób Serca u Kobiet Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego – poz. II D c – 1).

We współczesnym piśmiennictwie spotyka się zaledwie pojedyncze prace oceniające, czy i które z czynników determinujących zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory mają większy wpływ u kobiet a które u mężczyzn. Powyższe przesłanki stały się podstawą do hipotezy badawczej pracy „*Sex – specific predictors of left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension*” opublikowanej w czasopiśmie „*Clinical Interventions in Aging*”, według której sztywność tętnic może odgrywać różną - u kobiet i u mężczyzn - rolę w etiologii dysfunkcji rozkurczowej lewej komory, niezależnie od wpływu klasycznych predyktorów takich jak wiek, otyłość, cukrzyca oraz przerost i czynność skurczowa lewej komory. Celem pracy była analiza zależnych od płci różnic w zakresie związku pomiędzy sztywnością tętnic szyjnych i innymi klasycznymi czynnikami determinującymi zaburzenia czynności rozkurczowej a występowaniem dysfunkcji rozkurczowej lewej komory u mężczyzn i pomenopauzalnych kobiet z nieleczonym dotychczas nadciśnieniem tętniczym.

Publikacja powstała w wyniku współpracy zagranicznej w ramach grupy ETIC - z ośrodkiem włoskim - Department of Cardiology and Emergency Medicine, San Antonio Hospital, San Antonio Hospital, San Daniele del Friuli w Udine. Zbadano 144 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w tym 63 kobiety w okresie pomenopauzalnym i 81 mężczyzn, ze średnią wieku 62.7 ± 6.7 lat. Osoby badane były włączane do badania w dwóch ośrodkach: Oddziale Kardiologicznym Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu oraz San Antonio Hospital, San Daniele del Friuli w Udine we Włoszech. Chorzy z nadciśnieniem tętniczym kierowani do badania nie byli wcześniej leczeni; w dniu włączenia do badania i przeprowadzeniu procedur diagnostycznych otrzymywali niezwłocznie zalecenia lecznicze.

Analiza wieloczynnikowa badania wykazała, że niezależnym czynnikiem predykcyjnym dla zaburzeń czynności rozkurczowej u kobiet z nadciśnieniem tętniczym jest współlistniejąca cukrzyca ($p=0.02$). Z kolei u mężczyzn zidentyfikowano dwa niezależne predyktory dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w nadciśnieniu tętniczym, którymi okazały się być: skurczowa funkcja podłużna lewej komory wyrażona przez wskaźnik S' oceniany tkankową echokardiografia dopplerowską ($p=0.001$) oraz wskaźnik sztywności tętnic szyjnych - β ($p=0.004$).

Badanie „*Sex – specific predictors of left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension*” w „**Clinical Interventions in Aging**” jest według mojej najpełniejszej wiedzy jedną z nielicznych we współczesnym piśmiennictwie światowym prac poświęconych różnicom płci w zakresie czynników predykcyjnych zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory z uwzględnieniem sztywności tętnic szyjnych jako nowoczesnego czynnika etiopatogenetycznego, a pierwszym takim badaniem - przeprowadzonym w populacji chorych z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym. Na podstawie danych literaturowych zakładaliśmy, że zależność sztywności tętnic i dysfunkcji rozkurczowej lewej komory może być silniejsza u kobiet w porównaniu z mężczyznami (*Coutinho T et al. J Am Coll Cardiol 2013, Shim C-Y et al. J Am Coll Cardiol 2011*). Jakkolwiek analiza wieloczynnikowa przeprowadzona w całej grupie oraz analizy jednoczynnikowe wykonane w obu grupach płci wskazywały na wskaźnik sztywności tętnic szyjnych β jako istotny czynnik determinujący zaburzenia czynności rozkurczowej zarówno u kobiet jak i mężczyzn, analiza wieloczynnikowa przeprowadzona oddzielnie w grupie kobiet i mężczyzn wykazała, że wskaźnik sztywności tętnic szyjnych β jest niezależnym predyktorem dysfunkcji rozkurczowej lewej komory jedynie u mężczyzn, chociaż w grupie kobiet obserwowano trend do osiągnięcia istotności statystycznej tego parametru ($p=0.09$). Wydaje się, że ten aktualny problem wymaga dalszych badań.

Praca „*Sex – specific predictors of left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension*” w „**Clinical Interventions in Aging**” jest ponadto, zgodnie z dostępną mi wiedzą, pierwszym doniesieniem, w którym wykazano, że wskaźnik S’ jako parametr tkankowej echokardiografii doplerowskiej oceniający skurczową funkcję podłużną lewej komory jest silniejszym predyktorem zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory u mężczyzn niż u kobiet. Zjawisko to może mieć związek z większą częstością występowania u mężczyzn niedokrwienia, również niemego, obserwowanego właśnie w warstwie podśierdziowej mięśnia sercowego w nadciśnieniu tętniczym.

Wyniki pracy „*Sex – specific predictors of left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension*” w „**Clinical Interventions in Aging**” potwierdzają ponadto wcześniejsze doniesienia naukowe o większym niekorzystnym wpływie cukrzycy na zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory u kobiet niż u mężczyzn. Wiadomo, że płeć moduluje wpływ insulinooporności na przebudowę serca. We wcześniejszych pracach wykazano, że kobiety z cukrzycą cechuje bardziej zaawansowane upośledzenie elastancji lewej komory podczas wysiłku fizycznego (*Ha JW et al. Circ J 2008*). Sugeruje się, że może mieć to związek z mniejszymi wymiarami lewej komory u kobiet, co predysponuje do bardziej nasilonych zaburzeń podatności lewej komory obserwowanych przy współistnieniu cukrzycy (*Miller TM et al. J Investig Med. 2012*).

Identyfikacja zależnych od płci czynników predykcyjnych dla zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory może mieć implikacje klinicznie dla opracowania specyficznych dla płci strategii zapobiegania i leczenia dysfunkcji rozkurczowej lewej komory jako prekursora niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Praca wskazuje też na generalną potrzebę przeprowadzania analiz zależnych od płci w badaniach naukowych w medycynie.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Cykl monotematycznych publikacji zatytułowany „*Sztywność tętnic szyjnych a przebudowa serca i zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory w nadciśnieniu tętniczym*”, który przedstawiam do oceny jako osiągnięcie naukowe pozwolił na ustalenie związku pomiędzy sztywnością tętnic szyjnych ocenianą metodą echotrackingową eTracking a zmianami strukturalnymi serca i zaburzeniami czynności rozkurczowej lewej komory w nadciśnieniu tętniczym. Prace wchodzące w skład cyklu są pierwszymi w Polsce badaniami z zastosowaniem metody eTracking tętnic szyjnych. W wyniku przeprowadzonych badań zweryfikowano postawione hipotezy naukowe i wyciągnięto następujące wnioski:

1. Parametry sztywności tętnic szyjnych oceniane metodą eTracking mogą być predyktorami wieku naczyniowego u osób z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.
2. Sztywność tętnic szyjnych jest związana z zaburzeniami czynności rozkurczowej lewej komory w nadciśnieniu tętniczym niezależnie od klasycznych czynników predykcyjnych występowania dysfunkcji rozkurczowej lewej komory.
3. Sztywność tętnic szyjnych wyrażona odbiciem fali tętna jest niezależnym czynnikiem wpływającym na strukturalną przebudowę lewego przedsionka w nadciśnieniu tętniczym.
4. Sztywność tętnic szyjnych jest związana z przerostem koncentrycznym lewej komory serca w nadciśnieniu tętniczym niezależnie od innych czynników determinujących występowanie przerostu lewej komory.
5. Istnieją różnice płci w zakresie sztywności tętnic szyjnych jako czynnika predykcyjnego dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w nadciśnieniu tętniczym.

ELEMENTY NOWATORSKIE

1. Praca Łoboz-Rudnicka M, **Jaroch J**, Bociąga Z, Kruszyńska E, Ciecierzyńska B, Dziuba M, Dudek K, Uchmanowicz I, Łoboz-Grudzień K. „*Relationship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness*”. **Cardiol J. 2013;20(4): 394-401** była pierwszym opublikowanym badaniem poświęconym zależnościom pomiędzy sztywnością tętnic szyjnych ocenianą metodą eTracking a wiekiem naczyniowym w populacji chorych z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.
2. Badanie **Jaroch J**, Łoboz-Grudzień K, Bociąga Z, Kowalska A, Kruszyńska E, Wilczyńska M, Dudek K. „*The relationship of carotid arterial stiffness to left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension*”. **Kardiologia Pol 2012;70(3):223-231** stanowiło pierwszą pracę dokumentującą niezależny związek pomiędzy sztywnością tętnic szyjnych ocenianych metodą eTracking a dysfunkcją rozkurczową lewej komory w nieleczonym nadciśnieniu tętniczym.
3. Praca **Jaroch J**, Rzyckowska B, Bociąga Z, Łoboz-Rudnicka M, Kruszyńska E, Rychard W, Dudek K, Poręba R, Łoboz-Grudzień K. „*Arterial - atrial coupling in untreated hypertension*”. **Blood Pressure 2015 Apr;24(2): 72-78** była pierwszą opublikowaną pracą pokazującą niezależny udział fali odbitej tętna i pośrednio sztywności tętnic szyjnych w powiększeniu objętości lewego przedsionka u chorych z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym.
4. Praca **Jaroch J**, Łoboz-Grudzień K, Magda S, Florescu M, Bociąga Z, Ciobanu AO, Kruszyńska E, Dudek K, Vinereanu D. „*The relationship of carotid arterial stiffness and left ventricular concentric hypertrophy in hypertension*”. **Adv Clin Exp Med. 2016 Mar-Apr;25(2): 263-72** jako pierwsza we współczesnym piśmiennictwie udokumentowała niezależny związek pomiędzy nowym unikalnym parametrem sztywności tętnic szyjnych - jednopunktową prędkością fali tętna (PWV β) a przerostem koncentrycznym lewej komory serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

5. Praca **Jaroch J, Vríz O, Bociąga Z, Driussi C, Łoboz-Rudnicka M, Rzyckowska B, Łoboz-Grudzień K.** „*Sex – specific predictors of left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension*”. **Clin Interv Aging. 2016 Oct 25;11:1495-1504** jest jedną z nielicznych we współczesnym piśmiennictwie światowym prac poświęconych różnicom płci w zakresie czynników predykcyjnych zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory z uwzględnieniem sztywności tętnic szyjnych jako nowoczesnego czynnika etiopatogenetycznego, będąc jednocześnie - pierwszym takim badaniem - przeprowadzonym w populacji chorych z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym. Stanowi ona również pierwsze doniesienie w literaturze, w którym wykazano, że wskaźnik S' jako parametr tkankowej echokardiografii dopplerowskiej oceniający skurczową funkcję podłużną lewej komory ma większe znaczenie w predykcji zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory u mężczyzn niż u kobiet.

IMPLIKACJE KLINICZNE

Cykl prac „*Sztywność tętnic szyjnych a przebudowa serca i zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory w nadciśnieniu tętniczym*” demonstruje, że zintegrowana ocena serca i naczyń może wnieść dodatkowe dane o interakcjach sercowo-naczyniowych. Wczesne wykrywanie opisywanych zmian sercowo-naczyniowych może przyczynić się do precyzyjnej i bardziej szczegółowej oceny ryzyka u chorego z nadciśnieniem tętniczym, co może mieć implikacje terapeutyczne w postaci wcześniejszego wdrożenia strategii leczniczych. Metoda eTracking tętnic szyjnych może służyć do kompleksowej oceny wczesnych zmian strukturalnych i czynnościowych tętnic szyjnych, w tym zarówno parametrów sztywności tętnic jak i odbicia fali tętna i może być użyteczna w ośrodkach hipertensjologicznych i kardiologicznych.

Aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego postępowania w ostrej i przewlekłej niewydolności serca uwzględniają (w formie Web Addenda) proponowane w wytycznych połączonych towarzystw amerykańskich (American College of Cardiology/American Heart Association) dwa stadia bezobjawowych pacjentów z niewydolnością serca: A – z czynnikami ryzyka niewydolności serca i bez strukturalnej choroby serca oraz B – ze strukturalną chorobą serca, rekomendując potrzebę działań prewencyjnych i opóźniających rozwój objawów niewydolności serca u tych chorych. Pacjenci bezobjawowi w stadiach A i B niewydolności serca stanowili populację badaną w cyklu publikacji *„Sztwność tętnic szyjnych a przebudowa serca i zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory w nadciśnieniu tętnicznym”*. Cykl przedstawionych do oceny jako osiągnięcie naukowe prac daje wgląd w interakcje sercowo-naczyniowe znajdujące się na szlaku patofizjologicznym dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w nadciśnieniu tętnicznym. Wyniki badań mogą mieć znaczenie w projektowaniu strategii prewencyjnych i leczniczych u chorych na nadciśnienie tętnicze zmierzających do zmniejszenia sztywnienia tętnic (*„de-stiffening”*) w zapobieganiu rozwojowi dysfunkcji rozkurczowej lewej komory jako prekursora niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Identyfikacja zależnych od płci czynników predykcyjnych dla zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory może mieć implikacje klinicznie dla opracowania strategii zapobiegania i leczenia specyficznych dla płci.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych.

Główne kierunki prowadzonych przeze mnie badań naukowych, poza przedmiotem cyklu przedstawionych powyżej monotematycznych publikacji, koncentrują się na następujących zagadnieniach z zakresu kardiologii:

a) zaburzenia czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory w nadciśnieniu tętniczym

Badanie Łoboz-Grudzień K, **Jaroch J**, Kowalska A. *Factors influencing left ventricular diastolic function in hypertension. Kardiologia Polska* 2000 [poz. II D a-10] udokumentowało, że czynnikami determinującymi występowanie zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory w nadciśnieniu tętniczym są wiek, częstość rytmu serca, komponenty ciśnienia krwi, obciążenie wstępne i następne, przerost lewej komory, funkcja skurczowa lewej komory oraz równowaga układu autonomicznego.

Praca **Jaroch J**, Łoboz-Grudzień K, Kowalska A. *Zależność pomiędzy rozkurczowym napełnianiem lewej komory a czynnością skurczową lewej komory w nadciśnieniu tętniczym. Folia Cardiologica*. 2003 [poz. II D a-7] wykazała, że wskaźnik skracania włókien środkowej części ściany lewej komory (*midwall fractional shortening, mFS*), reprezentujący kurczliwość mięśnia sercowego, determinuje zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory silniej niż konwencjonalne wskaźniki funkcji wyrzutowej lewej komory takich jak frakcja wyrzutowa (EF) i frakcja skracania wsierdza (FS). Publikacja poprzedzona była prezentacją plakatową na XXII Kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Amsterdamie w 2000 r. [poz. III B b-33] oraz na Kongresie Asocjacji Echokardiografii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego EUROECHO w Lizbonie w 2000 r. [poz. III B b-32]

b) profile hemodynamiczne chorych z różnymi typami przerostu i geometrii lewej komory w nadciśnieniu tętniczym

Praca **Jaroch J**, Łoboz-Grudzień K, Kowalska A. *Haemodynamic profiles in different patterns of left ventricular hypertrophy and geometry in hypertension. Kardiologia Polska*. 2001 [poz. II D a-8] była pierwszym i nowatorskim w piśmiennictwie polskim badaniem poświęconym różnicom w profilu hemodynamicznym chorych z różnymi typami

przerostu i geometrii lewej komory w nadciśnieniu tętniczym. Publikacja ta była poprzedzona prezentacją plakatową wyników wstępnych na XXIII Kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Sztokholmie w 2001 r. [poz. III B b-31]

c) zmienność rytmu zatokowego u chorych z różnymi typami przerostu i geometrii lewej komory w nadciśnieniu tętniczym

Praca *Wojszwillo A, Łoboz-Grudzień K, Jaroch J. Heart rate variability in different patterns of left ventricular hypertrophy and geometry in hypertension. Kardiol.Pol. 2001* [poz. II D a-9] poświęcona była analizie zmienności rytmu zatokowego w różnych typach przerostu i geometrii lewej komory w nadciśnieniu tętniczym. Publikacja poprzedzona była prezentacją ustną wyników wstępnych na XXII Kongresie ESC w Amsterdamie w 2000 r. [poz. III B b-34] oraz prezentacją plakatową na XIV Międzynarodowym Kongresie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego we Wrocławiu w 2000 r. [poz. III B a-20].

d) występowanie późnych potencjałów komorowych u chorych z różnymi typami przerostu i geometrii lewej komory w nadciśnieniu tętniczym

Badanie *Wojszwillo A, Łoboz-Grudzień K, Jaroch J. Signal-averaged ECG in different patterns of left ventricular hypertrophy and geometry in hypertension. Kardiol. Pol 2003* [poz. II D a-6] wykazało, że późne potencjały komorowe występują częściej u chorych z przerostem ekscentrycznym lewej komory, typem adaptacji nadciśnieniowej serca związanym ze zwiększonym ryzykiem komorowych zaburzeń rytmu serca. Publikacja poprzedzona była prezentacją plakatową wyników wstępnych na XXIII Kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Sztokholmie w 2001 r. [poz. III B b-30].

e) występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca u chorych z różnymi typami przerostu i geometrii lewej komory w nadciśnieniu tętniczym

W pracy **Jaroch J, Łoboz-Grudzień K, Kowalska, Wojszwillo A, Kostecka-Pokryszko A, Początek K.** Arytmia komorowa w różnych typach przerostu i geometrii lewej komory w nadciśnieniu tętniczym. **ESS 1998** [poz. II D a-13] stwierdzono, że złożona arytmia komorowa występuje częściej u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem koncentrycznym oraz ekscentrycznym niż u pacjentów z remodelingiem koncentrycznym i prawidłową geometrią lewej komory. *Praca była opublikowana przed uzyskaniem przeze mnie stopnia doktora nauk medycznych.*

f) odmienności w zakresie elektrokardiograficznych kryteriów rozpoznawania przerostu lewej komory u chorych z różnymi typami przerostu i geometrii lewej komory w nadciśnieniu tętniczym

Praca **Bociąga Z, Łoboz-Grudzień K, Jaroch J, Stopyra-Początek M, Kostecka-Pokryszko A, Wojszwillo A.** Electrocardiographic QRS voltage and duration criteria and different patterns of left ventricular hypertrophy and geometry in essential hypertension. **Electrocardiology 2009** [poz. II D d-1] wskazywała na odmienności w zakresie kryteriów elektrokardiograficznych rozpoznawania przerostu lewej komory w różnych typach geometrii lewej komory w nadciśnieniu tętniczym. Pracę poprzedziła prezentacja wyników wstępnych na 33 Międzynarodowym Kongresie Elektrokardiologii i 47 Sympozjum Wektorokardiografii w Kolonii w 2006 r. [poz. III B b-25].

g) zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych u chorych z różnymi typami przerostu i geometrii lewej komory w nadciśnieniu tętniczym

Praca **Jaroch J, Łoboz-Grudzień K, Stopyra – Początek M, Kostecka-Pokryszko A, Kruszyńska E.** Typ przerostu i geometrii lewej komory w nadciśnieniu tętniczym a zmiany strukturalne w tętnicach szyjnych. **Folia Cardiol. 2005** [poz. II D a-4] wykazała, że zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych występują częściej u osób z przerostem koncentrycznym niż u chorych z innymi typami geometrii lewej komory w nadciśnieniu

tętnicznym, co nie zależy od klasycznych czynników ryzyka miażdżycy takich jak wiek, ciśnienie krwi, stężenie cholesterolu i glukozy. Publikację poprzedziła prezentacja plakatu wyników wstępnych na VII Międzynarodowym Kongresie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Gdynia-Sopot-Gdańsk w 2003 r. [poz. III B a-10] i na IV Zjeździe Europejskiego Towarzystwa Nadciśnieniowego w Paryżu w 2004 r. [poz. III B b-27],

h) ciśnienie tętna a przebudowa serca i naczyń w nadciśnieniu tętnicznym

Badanie Stopyra – Początek M, Łoboz-Grudzień K, Kostecka-Pokryszko A, Jaroch J. Ciśnienie tętna a strukturalny remodeling lewej komory w nadciśnieniu tętnicznym. Folia Cardiol. 2004 [poz. II D a-5] wykazało, że u pacjentów z nadciśnieniem tętnicznym ciśnienie tętna wpływa na masę lewej komory, a efekt ten jest zależny od wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, a także, że podwyższone ciśnienie tętna stanowi o względnym ryzyku wystąpienia przerostu koncentrycznego lewej komory.

Praca Stopyra – Początek M, Łoboz-Grudzień K, Kostecka-Pokryszko A, Jaroch J. Ciśnienie tętna a zmiany strukturalne w tętnicach szyjnych u chorych z nadciśnieniem tętnicznym. Folia Cardiol. 2005 [poz. II D a-3] pokazała, że u chorych z nadciśnieniem tętnicznym ciśnienie tętna wpływa na zmiany strukturalne w tętnicach szyjnych, a efekt ten zależy także od skurczowego ciśnienia tętniczego krwi.

i) odmierności chorób serca u kobiet

Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych u kobiet jest niedoszacowane z powodu postrzegania kobiet jako chronionych przed chorobami sercowo-naczyniowymi. Istnieją różnice płci w zakresie patofizjologii, diagnostyki, terapii i rokowania w chorobach serca, różny jest też u kobiet i mężczyzn wpływ tradycyjnych i nowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Reprezentacja kobiet w badaniach klinicznych w kardiologii jest niedostateczna, wynosi około 30%. Tematykę tę podejmowałam w pracach poglądowych

[poz. II D c-4-5], komentarzu redakcyjnym w czasopiśmie *Cardiology Journal* [poz. II A b-1] oraz rozdziałach w II i III wydaniu podręcznika "Choroby serca u kobiet" [poz. II E a-2-3].

W pracy badawczej w tej dziedzinie skoncentrowałam się na różnicach płci w zakresie wpływu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego na przebudowę ściany naczyniowej, czego wynikiem jest praca Łoboz-Rudnicka M, **Jaroch J**, Bociąga Z, Rzyckowska B, Uchmanowicz I, Polański J, Dudek K, Szuba A, Łoboz-Grudzień K. *Impact of cardiovascular risk factors on carotid intima media thickness: sex differences. Clin. Interv. Aging* 2016 [poz. II A a-3], która pokazała, że wartości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT) tętnic szyjnych są mniejsze u kobiet w porównaniu z mężczyznami oraz udokumentowała odmienny u obu płci wpływ czynników ryzyka sercowo-naczyniowego na wartość IMT tętnic szyjnych, która u mężczyzn jest determinowana głównie przez wiek, u kobiet zaś – przez wiek, ciśnienie tętna oraz zwiększony obwód talii. Publikacja poprzedzona była prezentacją plakatu na Zjeździe Towarzystwa Naczyniowego „Artery Society” w Krakowie w 2015 r. [poz. III B b-7].

j) ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków

Badanie **Jaroch J**, Kamińska-Kegel A, Brzezińska B, Kruszyńska E, Bociąga Z, Dudek K, Łoboz-Grudzień K. *Predictors of left atrial appendage thrombogenic milieu in patients subjected to transesophageal echocardiography prior to cardioversion of persistent atrial fibrillation. Pol. Arch. Med. Wewn.* 2016 [poz. II A a- 2] pokazało niską wartość skali CHA2DS2-VASc w przewidywaniu obecności materiału zatorowego w uszku lewego przedsionka u chorych kierowanych do echokardiograficznego badania przezprzełykowego przed kardiowersją elektryczną przetrwałego migotania przedsionków. Predyktorami obecności materiału zatorowego w uszku lewego przedsionka okazały się być blaszki miażdżycowe aorty wstępującej stwierdzone w

badaniu radiologicznym klatki piersiowej, a także powiększenie lewego przedsionka i lewej komory serca wykazane w przezklatkowym badaniu echokardiograficznym. Badanie wskazało na potrzebę całościowej – klinicznej i echokardiograficznej, zindywidualizowanej oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych kierowanych do kardiowersji elektrycznej przetrwałego migotania przedsionków. Publikacja poprzedzona była przedstawieniem wyników wstępnych badania na moderowanej prezentacji plakatowej na Kongresie Asocjacji Echokardiografii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego EUROECHO w Wiedniu w 2014 r. [poz. III B b-9].

Praca *Jankowska-Polańska B, Lomper K, Alberska L, Jaroch J, Dudek K, Uchmanowicz I. Cognitive function and adherence to anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation. J. Geriatr. Cardiol. 2016* [poz. II A a- 4] wykazała, że upośledzenie funkcji poznawczych pacjentów jest niezależnym czynnikiem determinującym przestrzeganie zaleceń leczniczych dotyczących przyjmowania antykoagulantów u chorych z migotaniem przedsionków w wieku podeszłym. W badaniu tym pogorszenie przestrzegania zaleceń leczniczych pozostawało związane z wiekiem chorych niezależnie od stopnia zaburzeń funkcji poznawczych u starszych pacjentów z migotaniem przedsionków. Praca spotkała się z dużym zainteresowaniem wyrażonym listem do redakcji czasopisma *J. Geriatr. Cardiol.* (*Levent Cerit, Hatice Kemal, Aziz Günsel, Hamza Duygu. Double-edged blinded, hemorrhagic or cardioembolic cognitive impairment. J. Geriatr. Cardiol. 2016,13(8):724-726*, na który odpowiedzieliśmy (*Authors' reply - J. Geriatr. Cardiol. 2016,13(8)*).

k) przebudowa pozawałowa serca i rokowanie chorych po zawale mięśnia sercowego

Badanie *Loboz-Grudzień K, Kowalska A, Brzezińska B, Sokalski L, Jaroch J. Early predictors of adverse left ventricular remodeling after myocardial infarction treated by*

primary angioplasty. **Cardiol J. 2007** [poz. II D a- 2] wykazało, że zarówno wskaźniki regionalnej jak i globalnej dysfunkcji skurczowej oraz zaawansowanej dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w momencie wypisu chorego ze szpitala są predyktorami niekorzystnej przebudowy serca po zawale z uniesieniem ST leczonym pierwotną angioplastyką wieńcową. Jakkolwiek jedynym niezależnym czynnikiem determinującym pozawałową przebudowę lewej komory okazał się być wyrażający wielkość zawału serca wskaźnik kurczliwości odcinkowej lewej komory równy lub większy niż 1,5. Publikację poprzedziła prezentacja plakatu wyników wstępnych na Kongresie Asocjacji Echokardiografii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego EUROECHO w 2005 r. we Florencji [poz. III B b-26]. Tematyce pozawałowej przebudowy lewej komory poświęcona też była praca pogładowa [poz. II D e-1].

Publikacja na łamach **American Journal of Cardiology** w 2012 r. - *Hastings R, Hochman JS, Dzavik V, Lamas GA, Forman SA, Schiele F, Michalis LK, Nikas D, Jaroch J, Reynolds HR. Effect of late revascularization of a totally occluded coronary artery after myocardial infarction on mortality rates in patients with renal impairment.* [poz. II A a-5] była wynikiem mojej współpracy międzynarodowej w ramach badania klinicznego OAT (*Occluded Artery Trial*), będącego niekomercyjnym grantem naukowym prowadzonym przez Uniwersytet Cornell w Nowym Jorku pod auspicjami amerykańskiego National Heart, Lung and Blood Institute. Badanie wykazało, że brak korzyści z udrożnienia tętnicy zawałowej w podostrej fazie zawału serca (>48 godzin od początku zawału serca) wykazany w całej populacji badania OAT stwierdzono również u chorych z niewydolnością nerek, a obniżony wskaźnik przesączania nerkowego był niezależnie związany z ryzykiem zgonu i rozwoju niewydolności serca w tej grupie chorych.

D) analiza intensywności fali tętna (*wave intensity analysis*)

Praca Rychard W, **Jaroch J**, Łoboz-Grudzień K. *Analiza wave-intensity*. **Folia Cardiol.** 2014 [poz. II D c-4] przedstawia w polskim piśmiennictwie metodę analizy intensywności fali tętna (*wave intensity*). Intensywność fali tętna jako iloczyn prędkości i ciśnienia krwi przepływającej przez tętnicę w kolejnych interwałach czasowych jest narzędziem do kompleksowej oceny funkcji układu krążenia. Dane z tej analizy dostarczają jednocześnie informacji o funkcji skurczowej i rozkurczowej serca, o lokalnych warunkach przepływu i oporze w obwodowej części układu tętniczego, umożliwiając ocenę interakcji sercowo-naczyniowych.

Praca Vriza O, Favretto S, **Jaroch J**, Rychard W, Bossone E, Driussi C, Antonini-Canterin F, Palatini P, Łoboz-Grudzień K. *Left ventricular function assessed by one-point carotid wave intensity in newly diagnosed untreated hypertensive patients*. **J Ultrasound Med.** 2016 [poz. II A a-1] wykazała u pacjentów ze świeżo rozpoznanym nieleczonym nadciśnieniem tętniczym zwiększoną kurczliwość lewej komory, ocenianą zarówno konwencjonalnymi wskaźnikami echokardiograficznymi jak i nowym parametrem analizy intensywności fali tętna - „one-point carotid wave intensity”.

