

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jerzy Krzysztof Wranicz

CENTRUM KLINICZNO-DYDAKTYCZNE

92-213 Łódź, ul. Pomorska 251

Tel. 42 201 43 60

www.elektrokardiologia.umed.pl

Łódź, dnia 12.06.2025 r.

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Moniki Lisickiej na stopień
doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

***„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

z Kliniki Chorób Wewnętrznych i Kardiologii

z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej

Warszawski Uniwersytet Medyczny

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

Wprowadzenie do recenzji

Rozprawa doktorska pt.: „Znaczenie elektrokardiografii oraz rejestracji holterowskiej z uwzględnieniem zmienności rytmu serca w ocenie ciężkości i rokowania u pacjentów z ostrą zatorowością płucną niewysokiego ryzyka” powstała w oparciu o monotematyczny cykl czterech artykułów (dwie prace oryginalne i dwie pogładowe) opublikowanych w czasopismach naukowych. Doktorantka jest pierwszą autorką w trzech publikacjach w jednej pogładowej jest drugim autorem.

WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PRACĘ DOKTORSKĄ

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

IF = 0, punktacja MNiSW: 40

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

IF = 0, punktacja MNiSW: 40

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

IF= 3,0, punktacja MNiSW: 140

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

IF = 0, punktacja MNiSW: 40

SUMARYCZNA PUNKTACJA WSZYSTKICH PUBLIKACJI:

Impact Factor = 3,0 Punktacja MNiSW: 260

Ostra zatorowość płucna (APE) stanowi istotne wyzwanie diagnostyczne i kliniczne, będąc jedną z częstszych chorób sercowo-naczyniowych na świecie. Pomimo znaczących postępów w jej rozpoznawaniu, wczesna identyfikacja, a tym samym optymalizacja leczenia nadal stanowi wyzwanie. Elektrokardiografia (EKG), zarówno w standardowym zapisie, jak i w przedłużonej formie monitorowania metodą Holtera (HM), odgrywa istotną rolę w ocenie

pacjentów z APE. Ta forma diagnostyki poprzez swoją powszechną dostępność i niskie koszty jest jednym z pierwszym etapów potwierdzania postawionego rozpoznania. Dotychczasowe badania sugerują, że określone nieprawidłowości w zapisie EKG oraz zaburzenia rytmu serca mogą mieć wpływ na przebieg choroby i rokowanie, jednak ich znaczenie kliniczne wymaga dalszej analizy.

Niniejsza dysertacja koncentruje się na próbie oceny ciężkości przebiegu i rokowania u pacjentów z APE niewysokiego ryzyka w oparciu o diagnostykę elektrokardiologiczną. Doktorantka na podstawie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego roli zapisu EKG w diagnostyce i prognozowaniu APE, skutecznie realizuje swoje zamierzenie naukowe. W swojej pracy doktorskiej bazuje na dwóch pracach oryginalnych, w których jest pierwszym autorem i dwóch pracach poglądowych analizujących nieprawidłowości w zapisie elektrokardiograficznym, zaburzenia rytmu serca oraz dysfunkcję autonomicznego układu nerwowego serca w schorzeniach przebiegających z dominującym zajęciem prawej komory (w tym APE).

We wstępie Doktorantka zauważa, że w dotychczasowych danych z piśmiennictwa istnieją nieliczne publikacje na ten temat, które skupiają się na pojedynczych wątkach wymienionych zagadnień.

W publikowanych dotychczas pracach opisywane są różnorodne zmiany EKG związane z tym schorzeniem, jednak ich bezpośredni związek z przebiegiem klinicznym oraz ryzykiem wczesnego zgonu nie został jeszcze w pełni ustalony, nie ma też jednoznacznych danych potwierdzających ich prognostyczną wartość.

Stąd temat, którego opracowaniem zainteresowała się Doktorantka uważam za ważny i potrzebny, tak z poznawczego jak i praktycznego punktu widzenia. Podkreślić należy, że badania prowadzone były w ośrodku, który niewątpliwie jest wiodącym centrum klinicznym, w zakresie zatorowości płucnej co nadaje szczególną rangę tej dysertacji.

ZAŁOŻENIA, CELE I HIPOTEZY BADAWCZE PRACY

Doktorantka koncentruje się na analizie znaczenia szczegółowej oceny zapisu elektrokardiograficznego (EKG) zarówno w aspekcie analizy krótko- i długoczasowej w kontekście diagnostyki i oceny ryzyka u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną APE. Autorka

przyjęła założenie, iż taka analiza może stanowić ważne narzędzie wspierające rutynowe metody diagnostyczne, zarówno w szybkim rozpoznaniu choroby, jak i w ocenie ryzyka jej groźnych powikłań.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Rozprawa ma układ typowy dla prac opierających się na opublikowanych wcześniej artykułach. Powstała w oparciu o monotematyczny cykl czterech wymienionych wcześniej prac oryginalnych (2) i poglądowych (2) opublikowanych w czasopismach naukowych.

Łączny Impact Factor cyklu publikacji: 3,0

Łączna punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego: 260

Praca przygotowana jest przejrzysto i nowocześnie, napisana poprawnym i komunikatywnym językiem, przez co czyta się ją z przyjemnością.

Tytuł pracy jest zgodny z treścią rozprawy.

Wstęp jest obszerny i dobrze uzasadniony merytorycznie. Stanowi on wartościowy element całej rozprawy i doskonale wprowadzenie do poruszanych w kolejnych pracach zagadnień. Dokumentuje on bardzo dobrą znajomość przez Autorkę zagadnień związanych z omawianym tematem, czyta się go z zainteresowaniem, prowadzi płynnie i logicznie do uzasadnienia podjętego celu badań.

Doktorantka szczegółowo omówiła problem APE w aspekcie epidemiologii, społecznego wymiaru choroby, patofizjologii, obrazu klinicznego i diagnostyki. W kolejnych etapach omówiła problematykę oceny ryzyka wczesnego zgonu i rolę rejestracji elektrokardiograficznej z uwzględnieniem funkcji układu autonomicznego serca w diagnostyce i wstępnej ocenie rokowania w tej grupie chorych. Ważnym elementem wprowadzenia było uzasadnienie wyboru tematu pracy i połączenia przedstawionych publikacji w cykl będący podstawą dysertacji.

Cel badania

Celem rozprawy doktorskiej jaki postawiła sobie Doktorantka było określenie znaczenia szczegółowej analizy krótko- i długoterminowego zapisu elektrokardiograficznego jako metod wspierających rutynową diagnostykę i ocenę ryzyka wczesnego zgonu u pacjentów ze świeżo

zdiagnozowaną APE, w odniesieniu do rutynowo stosowanych metod. Ryzyko wystąpienia kolejnych epizodów zatorowości, nawet po początkowej stabilizacji klinicznej, podkreśla kluczowe znaczenie ścisłego monitorowania wybranych pacjentów w pierwszych dniach choroby.

Autorka przyjęła założenie, iż taka analiza może stanowić ważne narzędzie wspierające rutynowe metody diagnostyczne, zarówno w szybkim rozpoznaniu choroby, jak i w ocenie ryzyka jej groźnych powikłań.

W obliczu rosnącej częstości występowania APE oraz poważnych konsekwencji opóźnionej diagnostyki i wdrożenia odpowiedniego leczenia, kluczowe jest zapewnienie możliwości szybkiego ustalenia rozpoznania i skutecznej stratyfikacji ryzyka powikłań. Mimo szerokiej dostępności obrazowych metod diagnostycznych, takich jak tomografia komputerowa w angiografii płucnej czy echokardiografia, istnieje potrzeba ciągłego dążenia do poprawy jakości diagnostyki i opieki nad pacjentami z APE.

Stąd celem pracy było określenie znaczenia rejestracji elektrokardiograficznej, zarówno krótkotrwałej (standardowe EKG), jak i wydłużonej (wykonywanej metodą Holtera z uwzględnieniem zmienności rytmu serca), jako dodatkowych narzędzi w diagnostyce oraz ocenie rokowania pacjentów z APE w odniesieniu do rutynowo stosowanych metod.

Doktorantka postanowiła zrealizować postawiony sobie cel poprzez weryfikację w dysertacji czterech hipotez badawczych:

1. U pacjentów z APE pośredniego ryzyka w porównaniu do pacjentów niskiego ryzyka zgonu istotnie częściej występują charakterystyczne nieprawidłowości w standardowym zapisie elektrokardiograficznym wskazujące na ostre przeciążenie i/lub niedokrwienie prawej komory serca.
2. U pacjentów z APE niskiego ryzyka w porównaniu do pacjentów z APE pośredniego ryzyka zgonu istotnie częściej stwierdzany jest standardowy elektrokardiogram bez jakichkolwiek znamienych nieprawidłowości.
3. U pacjentów z APE niewysokiego ryzyka zgonu występuje istotny związek między stopniem przeciążenia prawej komory, a nasileniem upośledzenia funkcji układu autonomicznego serca, przy czym nasilenie zaburzeń funkcji układu autonomicznego serca jest większe w grupie pacjentów z APE pośredniego ryzyka w stosunku do pacjentów niskiego ryzyka zgonu.

4. Rejestracja i monitorowanie elektrokardiograficzne mogą odgrywać pomocniczą rolę w diagnostyce i ocenie ryzyka wczesnego zgonu u pacjentów z APE niewysokiego ryzyka.

Weryfikacja powyższych hipotez została zrealizowana w zaplanowanych dwóch badaniach klinicznych, których wyniki Doktorantka przedstawiła w postaci publikacji oryginalnych wchodzących w skład cyklu.

Metodyka badań

Przeprowadzone przez Doktorantkę badanie miało charakter prospektywny i oceniało zależności pomiędzy wynikami elektrokardiograficznymi a funkcją prawej komory serca u pacjentów z potwierdzonym radiologicznie APE o niskim ryzyku. Do badania lek. Monika Lisicka włączyła kolejnych pacjentów, którzy bezpośrednio po przyjęciu do oddziału poddani zostali standardowemu postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznemu w ramach intensywnej opieki kardiologicznej.

U wszystkich badanych Doktorantka wykonała:

- 12-odprowadzeniowe EKG,
- rutynowe badania laboratoryjne, w tym pomiar stężenia NT-proBNP i troponin sercowych,
- echokardiografię przezklatkową ze szczegółową oceną funkcji prawej komory,
- 24-godzinną rejestrację elektrokardiografii metodą Holtera, która obejmowała analizę parametrów czasowych zmienności rytmu serca (HRV). Parametry te są istotne w ocenie funkcji układu autonomicznego nerwowego (cANS).

Na podstawie uzyskanych wyników Autorka ustaliła ryzyko wczesnego zgonu w przebiegu APE zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). Następnie przeprowadziła szczegółową analizę statystyczną zależności pomiędzy wynikami elektrokardiograficznymi a wykładnikami dysfunkcji prawej komory ocenianymi echokardiograficznie oraz poziomem NT-proBNP.

Dodatkowo oceniła częstość występowania określonych zmian elektrokardiograficznych związanych z APE, z uwzględnieniem podziału na podgrupy ryzyka wczesnego zgonu. Metody badawcze zostały szczegółowo opisane przez Doktorantkę w oryginalnych pracach prezentowanych w ramach tego cyklu, oznaczonych jako publikacje nr 3 i nr 4.

Badanie Doktorantka prowadziła zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej, w oparciu o Deklarację Helsińską Światowego Stowarzyszenia Lekarzy. Projekt został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (KB/72/2014 z 15.04.2024r)

Analizy statystyczne

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez Doktorantkę w sposób właściwy, adekwatny do badanych danych klinicznych. Wyczerpujący opis stosowanych metod statystycznych Doktorantka zawarła w dwóch artykułach wchodzących w skład dysertacji. Nie zgłaszam żadnych uwag dotyczących przeprowadzonych analiz i sposobu interpretacji danych z nich uzyskanych.

Doktorantka przeprowadziła ocenę wyników HM i analizy HRV u pacjentów z APE o różnym ryzyku zgonu analizując zależności między tymi parametrami a innymi wskaźnikami klinicznymi i echokardiograficznymi, takimi jak przeciążenie prawej komory i poziom NT-proBNP.

Pierwsza publikacja (nr 3):

Autorka analizą objęła 166 pacjentów (po rekrutacji) z APE o niskim i pośrednim ryzyku.

Doktorantka wykazała narastającą dysfunkcję układu autonomicznego serca (mniejsze wartości HRV: RMSSD, pNN50, SDNN) u pacjentów z wyższym ryzykiem. Potwierdziła też zależność SDNN od echokardiograficznych parametrów przeciążenia prawej komory i stężenia NT-proBNP. W wieloczynnikowej analizie udowodniła związek SDNN ze zmierzonym rozmiarem żyły głównej dolnej i NT-proBNP.

Druga publikacja (nr 4):

W kolejnej pracy Doktorantka przeprowadziła rozbudowaną analizę elementów EKG i HM u 197 pacjentów dokonując podziału na podgrupy ryzyka (niskie, pośrednie-wysokie, pośrednie-niskie).

Autorka wykazała, że wraz ze wzrostem ryzyka zgonu częściej występują typowe nieprawidłowości EKG, takie jak: zespoły S1Q3T3, odwrócone załamki T, obniżenia odcinków ST, obniżenie woltażu.

Prawidłowy zapis EKG rzadziej występował u pacjentów z wyższym ryzykiem, co może mieć

dobry prognostyczny wydźwięk.

Analiza HM potwierdziła, że wraz z pogorszeniem stanu hemodynamicznego (wyższe ryzyko) pogarszały się parametry HRV (np. SDNN, SDANN, indeks trójkątny). Wyniki te korelowały z echokardiograficznymi wskaźnikami przeciążenia prawej komory i NT-proBNP.

Doktorantka na podstawie obu prezentowanych publikacji wykazała, że dysfunkcja autonomiczna serca, mierzona przez HRV, jest istotnie związana z ciężkością zmian hemodynamicznych i echokardiograficznych u pacjentów z APE.

Parametry HRV, takie jak SDNN i RMSSD, mogą służyć jako potencjalne wskaźniki ryzyka destabilizacji hemodynamicznej i zgonu.

Nieprawidłowości elektrokardiograficzne (np. zespoły S1Q3T3, odwrócone T, obniżenie odcinków ST) są częstsze w wyższych grupach ryzyka i mogą służyć jako pomocne narzędzia diagnostyczne i prognostyczne.

Prawidłowy EKG jest rzadkością u pacjentów z wysokim ryzykiem zgonu, co może mieć wartość prognostyczną.

Badania Doktorantki wskazują na istotne powiązania między autonomiczną regulacją serca (HRV), zmianami elektrokardiograficznymi i stanem hemodynamicznym u pacjentów z APE. Wykorzystanie tych parametrów może poprawić ocenę ryzyka i monitorowanie pacjentów, co jest kluczowe w zarządzaniu i terapii ostrej zatorowości płucnej.

Dyskusja została prowadzona jasno i kompetentnie w każdej z publikacji, stanowiąc silną stronę pracy, wskazując na sprawność intelektualną Doktorantki i łatwość poruszania się w badanym przez Nią obszarze wiedzy. Wszystkie najważniejsze i dyskusyjne wyniki zostały bardzo wnikliwie omówione przez Doktorantkę w kolejnych dwóch pracach oryginalnych, z uwzględnieniem licznych pozycji piśmiennictwa, które jest dobrze dobrane i aktualne. Niewątpliwie fakt, publikacji wyników badania własnego Doktorantki w recenzowanych pismach naukowych stanowi dodatkowy silny atut tej dysertacji. Ważnym elementem pracy jest rozdział o ograniczeniach pracy (w każdej z prac), wskazujący na dojrzałość naukową Doktorantki i zdolność do krytycznej samooceny. Wszelkie wątpliwości i uwagi Recenzenta dotyczące ocenianych pracy zostały uwzględnione w tych rozdziałach.

Wnioski

Doktorantka kończy swoją dysertację następującymi wnioskami będącymi wynikiem przeprowadzonych analiz w omawianych pracach:

1. U pacjentów z 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 nasileniem dysfunkcji układu autonomicznego serca. Wykazano również, że u pacjentów z APE pośredniego-niskiego oraz pośredniego-wysokiego ryzyka w stosunku do osób niskiego ryzyka zgonu występują bardziej nasilone zaburzenia funkcji układu autonomicznego serca, czego jednym z przejawów są istotnie niższe wartości SDNN w tych grupach chorych.
4. Znaczenie rejestracji elektrokardiograficznej krótko- i długoterminowej w diagnostyce i ocenie ryzyka wczesnego zgonu u pacjentów z APE niewysokiego ryzyka wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

W ocenie Recenzenta wnioski są wyważone, wynikają z uzyskanych wyników i odpowiadają postawionym celom badawczym.

Nie mam istotnych uwag co do przedstawionej mi dysertacji. Stanowi ona logiczną całość, a cykl czterech prac, dwóch oryginalnych i dwóch pogładowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach pozwolił na realizację celów jakie postawiła sobie Doktorantka.

Z obowiązku Recenzenta chciałabym przedstawić swoje pytania do Doktorantki:

1. Czy w wynikach HM zaobserwowała Doktorantka zależność występowania tachykardii zatokowej, migotania przedsionków, trzepotania przedsionków czy PSVT jako czynnika ryzyka wczesnego zgonu u pacjentów z APE ?
2. Czy obecność RBBB i odchylenia osi elektrycznej w prawo korelowało z ryzykiem wczesnego zgonu u pacjentów z APE ?
3. Czy w ocenie HRV uwzględniła Doktorantka wpływ stosowanych leków ?

Podsumowanie recenzji

Przedstawiony mi do recenzji cykl prac stanowi oryginalne i wartościowe dokonanie Doktorantki oraz świadczy o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej jak i wyborze jej tematyki. Praca badawcza wnosi nowe poznawcze i praktyczne przesłania kliniczne. Rozprawa przygotowana jest bardzo starannie. Temat, który podjęła Doktorantka w swojej dysertacji jest szczególnie interesujący i na czasie wobec faktu, że APE stanowi istotne wyzwanie diagnostyczne i kliniczne, będąc jedną z częstszych chorób sercowo-naczyniowych na świecie.

Lekarz Monika Lisicka za cel pracy wyznaczyła sobie określenie znaczenia rejestracji elektrokardiograficznej, zarówno krótkotrwałej, jak i wydłużonej (wykonywanej metodą Holtera z uwzględnieniem zmienności rytmu serca), jako dodatkowych narzędzi w diagnostyce oraz ocenie rokowania pacjentów z APE w odniesieniu do rutynowo stosowanych metod.

Wyniki Jej badań doprowadziły do sformułowania wniosków zgodnych z celami pracy, weryfikując postawione hipotezy badawcze i będąc istotnym przyczynkiem do aktualnej wiedzy na ten temat.

Należy podkreślić, że powyższa dysertacja powstawała we wiodącym w Polsce ośrodku klinicznym, zajmującym się od lat problematyką zatorowości płuc, jako cykl monotematyczny czterech artykułów w tym dwóch oryginalnych opublikowanych w czasopiśmie naukowym o łącznym Impact Factor 6,0 oraz 260 punktów MNiSW.

Rozprawa lek. 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.” spełnia warunki stawiane pracom naukowym na stopień doktora nauk medycznych określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Niniejsza dysertacja dowodzi bardzo dobrego przygotowania teoretycznego w dziedzinie odpowiadającej podjętemu tematowi, świadczy o umiejętności samodzielnego planowania i prowadzenia badań naukowych oraz obiektywnej i krytycznej ocenie uzyskanych wyników.

Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych WUM wniosek o dopuszczenie lek Moniki Lisickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie z uwagi na wysoką wartość przedstawionej mi do oceny pracy wnioskuję o jej wyróżnienie.

Prof. Jerzy Krzysztof Wranicz



KIEROWNIK
Kliniki Ekspozytologii
Centralnego Szpitala Klinicznego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. med. Jerzy Krzysztof Wranicz

