

**Kraków, dnia 23 czerwca 2015 roku**

**Załącznik nr 2**

**do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego dr med. Tomasza Miszałskiego-Jamki**

**Autoreferat**

## Spis treści

1. Dane personalne	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe i artystyczne	3
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych i artystycznych	3
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. nr 65, poz. 595 ze zm.)	4
a. Tytuł osiągnięcia naukowego	4
b. Autorzy, tytuły publikacji, rok wydania i nazwa wydawnictwa	4
c. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z opisem ich ewentualnego wykorzystania	6
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych)	29
a. Dane bibliometryczne	
b. Opis pozostałych głównych osiągnięć naukowo - badawczych	30

## **1. Dane personalne**

**Imię i Nazwisko:** Tomasz Miszański-Jamka

## **2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe i artystyczne**

- 2000        lekarz medycyny, Wydział Lekarski Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
- 2004        doktor medycyny, Wydział Lekarski Uniwersytetu im. F. Wilhelma w Bonn, Niemcy, rozprawa doktorska pt.: „Detection of coronary artery disease with real time myocardial contrast echocardiography during supine bicycle stress and continuous infusion of contrast agent”
- 2008        specjalista chorób wewnętrznych

## **3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych i artystycznych**

- 2000 – 2001 Szpital Uniwersytecki w Krakowie (staż podyplomowy)
- 2001 – 2011 Oddział Kliniczny Kliniki Alergii i Immunologii / Pracownia Ultrasonografii / Pracownia Medycyny Nuklearnej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
- 2002 – 2003 Pracownia Echokardiografii II Kliniki Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Kardiologii i Angiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Bonn, Niemcy
- 2005 – 2011 Instytut Ochrony Zdrowia, Państwowa Wyższa Szkoła w Tarnowie
- 2006 Pracownia Rezonansu Magnetycznego oraz Pracownia Echokardiografii Szpitala St.-Marien-Hospital w Bonn, Niemcy (szpital akademicki Szpitala Uniwersyteckiego w Bonn, Niemcy)
- od 2005 Szkoła Medyczna dla Obcokrajowców, Wydział Lekarski Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
- od 2008 Ośrodek Diagnostyki, Prewencji i Telemedycyny / Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, Szpital im. Jana Pawła II w Krakowie
- od 2013 Ośrodek Chorób Serca / Zakład Radiologii Lekarskiej i Diagnostyki Obrazowej 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu
- od 2015 Centrum Badań Klinicznych Jagiellońskiego Centrum Innowacji w Krakowie

**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. nr 65, poz. 595 ze zm.)**

**a. Tytuł osiągnięcia naukowego**

Zajęcie serca w zapaleniach naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów: eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (Churga i Strauss) oraz ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (Wegenera)

**b. Autorzy, tytuły publikacji, rok wydania i nazwa wydawnictwa**

A. **Miszalski-Jamka T**, Szczeklik W, Nycz K, Sokołowska B, Bury K, Zawadowski G, Noelting J, Mazur W, Musiał J. The mechanics of left ventricular dysfunction in patients with Churg-Strauss syndrome. *Echocardiography* 2012 May; 29(5): 568-578. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01654.x. Epub 2012 Feb 23. PubMed PMID: 22360839.  
Impact factor: 1,261  
Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW): 25

B. **Miszalski-Jamka T**, Szczeklik W, Nycz K, Sokołowska B, Górka J, Bury K, Musiał J. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography reveals systolic abnormalities in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Echocardiography* 2012 Aug; 29(7): 803-809. doi: 10.1111/j.1540-8175.2012.01699.x. Epub 2012 Apr 13. PubMed PMID: 22497538.  
Impact factor: 1,261  
Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW): 25

C. **Miszalski-Jamka T**, Szczeklik W, Sokołowska B, Karwat K, Bełzak K, Mazur W, Kereiakes DJ, Musiał J. Standard and feature tracking magnetic resonance evidence of myocardial involvement in Churg-Strauss syndrome and granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) in patients with normal electrocardiograms and transthoracic echocardiography. *Int J*

Cardiovasc Imaging 2013 Apr; 29(4): 843-853. doi: 10.1007/s10554-012-0158-6. Epub 2012 Dec 5. PubMed PMID: 23212274; PubMed Central PMCID: PMC3644401.

Impact factor: 2,322

Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW): 30

- D. **Miszalski-Jamka T**, Szczeklik W, Sokołowska B, Miszalski-Jamka K, Karwat K, Grządziel G, Mazur W, Kereiakes DJ, Musiał J. Cardiac involvement in Wegener's granulomatosis resistant to induction therapy. Eur Radiol 2011 Nov; 21(11): 2297-2304. doi: 10.1007/s00330-011-2203-6. Epub 2011 Jul 23. PubMed PMID: 21786089; PubMed Central PMCID: PMC3184393.

Impact factor: 3,222

Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW): 35

- E. **Miszalski-Jamka T**, Szczeklik W, Sokołowska B, Karwat K, Miszalski-Jamka K, Jaźwiec P, Małek ŁA, Al-Khalidi H, Schulz-Menger J, Mavrogeni S, Mahr A, Mazur W, Kereiakes DJ, Musiał J. Noncorticosteroid Immunosuppression Limits Myocardial Damage and Contractile Dysfunction in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome). J Am Coll Cardiol 2015 Jan 6; 65(1): 103-105. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.055. PubMed PMID: 25572517.

Impact factor: 15,343

Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW): 50

**Łączny impact factor (IF) cyklu publikacji: 23,409**

**Łączna punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) cyklu publikacji:**

165

**c. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z opisem ich ewentualnego wykorzystania**

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Churga i Strauss) [ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) EGPA] oraz ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera) [ang. granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) GPA] należą do zapaleń naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (Jennette JC et al. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11). Oba typy zapalenia naczyń prowadzą do uszkodzenia wielu narządów; ich charakterystyczną cechą stanowi martwicze zapalenie głównie małych i średnich naczyń, z brakiem złogów immunologicznych lub ich skąpą obecnością (Jennette JC et al. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11). Zgodnie z nomenklaturą przyjętą w trakcie Międzynarodowej Konferencji Uzgodnieniowej w Chapel Hill w 2012 roku EGPA to martwicze zapalenie ziarniniakowe z obfitym naciekiem eozynofilowym, często zajmujące drogi oddechowe, z astmą i eozynofilią, natomiast GPA to martwicze zapalenie ziarniniakowe zwykle zajmujące górne i dolne drogi oddechowe i często przebiegające z martwiczym kłębuszkowym zapaleniem nerek (Jennette JC et al. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11). Obie postaci zapaleń naczyń występują rzadko. Roczna zapadalność na EGPA i GPA wynosi odpowiednio 0,5–4 oraz 7–12 przypadków / 1 000 000 mieszkańców, natomiast ich częstość występowania odpowiednio 2–22 oraz 20–150 przypadków / 1 000 000 mieszkańców (Mahr A et al. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 16–23; Comarmond C, Cacoub P, *Autoimmunity Reviews* 2014; 13: 1121–1125). Obraz kliniczny obu typów zapaleń naczyń jest zróżnicowany i zależy od aktywności choroby oraz zajęcia poszczególnych narządów i stopnia ich uszkodzenia. Typowo w przebiegu obu chorób występuje okres zaostrzenia, a po nim okres remisji i nawroty. Terapia dostosowana jest do aktywności i ciężkości choroby i opiera się na połączeniu glikokortykosteroidów oraz niekortykosteroidowej immunosupresji (Mukhtyar C et al. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310-317; Tarzi RM, Pusey CD. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 279-293). Terapia jest stosowana w celu indukcji remisji choroby, a następnie jej podtrzymania. Celem leczenia jest zahamowanie procesu zapalnego, zapobieganie i ograniczenie uszkodzenia narządów oraz poprawa rokowania. Terapia indukująca remisję jest skuteczna u nawet 90% chorych z EGPA i GPA

(Vaglio A et al. *Allergy* 2013; 68: 261–273; Tarzi RM, Pusey CD. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 279-293). Istnieje jednak grupa chorych oporna na takie leczenie, a chorzy, którzy osiągnęli remisję, są obarczeni wysokim ryzykiem nawrotu choroby, który w przebiegu EGPA i GPA występuje u nawet odpowiednio 40% i 50% chorych (Vaglio A et al. *Allergy* 2013; 68: 261–273; Tarzi RM, Pusey CD. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 279-293).

U chorych z EGPA i GPA często dochodzi do zajęcia serca. Zmiany w obrębie serca mogą obejmować mięsień sercowy, osierdzie, wsierdzie, naczynia wieńcowe oraz zastawki (Kane G.C., Koegh KA. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 29-34). Manifestacja kliniczna choroby serca występuje jednak rzadziej. Klinicznie choroba serca może się ujawniać jako: niewydolność serca, zaburzenia rytmu, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, ostry zespół wieńcowy, stabilna dławica piersiowa, zapalenie wsierdzia, choroba zastawkowa, tamponada serca czy nagły zgon sercowy (Kane GC, Koegh KA. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 29-34; Knockaert DC. *Eur Heart J* 2007; 28: 1797-1804; Miloslavsky E, Unizony S. *Rheum Dis Clin N Am* 2014; 40: 11-26). Częstość występowania oraz stopień ciężkości choroby serca jest uzależniony od aktywności choroby i skuteczności jej leczenia. Zapalenie w obrębie serca może ulec wygojeniu lub prowadzić do jego nieodwracalnego uszkodzenia. Początkowe doniesienia i opisy przypadków wskazują, że leczenie immunosupresyjne u chorych z EGPA i GPA może ograniczać toczący się w sercu proces zapalny (Neumann T et al, *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 236-243; Wassmuth R et al. *J Card Fail* 2008; 14: 856-860; Brihaye B et al, *Presse Med* 2008; 37: 412-415; Caudron J et al. *Eur Heart J* 2009; 30: 1537). Jest to o tyle ważne, że w obu typach zapaleń naczyń zajęcie serca w istotny sposób wpływa na rokowanie. U chorych z EGPA choroba serca stanowi przyczynę nawet połowy zgonów i należy do głównych czynników ryzyka zgonu w 5-punktowej skali jego oceny (ang. five factor score) (Lanham JG, et al. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 65-81; Mukhtyar C et al. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1004-1010). Wprawdzie u chorych z GPA zajęcie serca nie należy do niezależnych czynników ryzyka zgonu, jednak przypisywanej tej chorobie nieprawidłowości sercowe są związane z przeżyciem, a zajęcie serca jest predyktorem nawrotu choroby i ciężkiego uszkodzenia narządowego (Oliveira GHM et al. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1435-1440; Koldingsnes W, Nossent H. *Rheumatology* 2002; 41: 572–581).

Należy pamiętać, że chorzy z GPA, w porównaniu z populacją bez GPA, obarczeni są zwiększonym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca i zgonu sercowo-naczyniowego (Faurischou M et al. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1187-1192).

Diagnostykę zajęcia serca u chorych z EGPA i GPA może utrudniać często bezobjawowy przebieg choroby serca (Miloslavsky E, Unizony S, *Rheum Dis Clin N Am* 2014; 40: 11-26). Opisywana częstość uszkodzenia serca w przebiegu EGPA i GPA jest różna i zależy od rodzaju zastosowanego testu diagnostycznego (Dennert RM et al. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 627-634; Oliveira GHM et al. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1435-1440; Mavrogeni S et al. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1121-1129). Na podstawie wyników badań autopsyjnych uważa się, że choroba serca może dotyczyć nawet 90% chorych z EGPA i 50% chorych z GPA (Churg G, Strauss L. *Am J Pathol* 1951; 27: 277-301; Forstot JZ et al. *Semin Arthritis Rheum* 1980; 10: 148-154). Obecnie do oceny zajęcia serca w przebiegu EGPA i GPA najczęściej wykorzystuje się standardowe badanie elektrokardiograficzne oraz standardową echokardiografię przezklatkową. Jednakże – ze względu na ograniczoną wartość diagnostyczną tych badań i możliwość nierozpoznania powodowanych zapaleniem naczyń zmian w obrębie serca – istnieje potrzeba stosowania badań o większej czułości diagnostycznej. W ostatnim czasie pojawiły się nowe metody oceny serca, takie jak wykorzystująca technikę „śledzenia markerów akustycznych” (ang. speckle tracking) ocena obrazów echokardiograficznych oraz rezonans magnetyczny serca (Mor-Avi V et al. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12: 167-205; Hendel RC et al. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1475-1497). Badanie echokardiograficzne z analizą obrazów techniką „śledzenia markerów akustycznych” umożliwia ocenę czynności poszczególnych warstw mięśnia sercowego oraz kompleksową ocenę jego funkcji skurczowej i rozkurczowej (Mor-Avi V et al. *Eur J Echocardiogr*, 2011; 12: 167-205). Rezonans magnetyczny serca pozwala na złożoną ocenę czynności mięśnia sercowego na podstawie zarówno analizy standardowej, jak i wykorzystującej ocenę deformacji miokardium analizy kurczliwości, oraz umożliwia wieloaspektową ocenę morfologii mięśnia sercowego pod kątem jego zapalenia czy też uszkodzenia (Hor KN et al. *J Am Coll Cardiol Img*, 2010; 3: 144-151; Abdel Aty H et al. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1815-1822). Dotychczas zajęcia serca w przebiegu EGPA i GPA nie oceniano za pomocą echokardiograficznej techniki „śledzenia



markerów akustycznych”, a liczba danych dotyczących wartości diagnostycznej rezonansu magnetycznego serca w obu typach zapaleń naczyń była ograniczona. Mimo że rezonans magnetyczny serca oferuje unikatowe możliwości diagnostyczne, jego dodatkowa wartość diagnostyczna w przypadku obu zapaleń naczyń, w porównaniu do standardowej elektrokardiografii i przezklatkowej echokardiografii, nie została w wystarczającym stopniu zbadana. W dodatku, pomimo licznych doniesień i opisów przypadków, nie określono dostatecznie wpływu aktywności choroby i stosowanego leczenia na zajęcie serca w EGPA i GPA. Dlatego też, aby poszerzyć wiedzę w tym zakresie, zaplanowano i przeprowadzono cykl badań naukowych, mający na celu:

- a. ocenę zajęcia serca w EGPA i GPA przy użyciu zaawansowanych metod obrazowania serca, takich jak rezonans magnetyczny czy wykorzystująca technikę „śledzenia markerów akustycznych” echokardiografia
- b. określenie możliwości diagnostycznych rezonansu magnetycznego serca u chorych z EGPA i GPA, u których uzyskano prawidłowy wynik standardowego badania elektrokardiograficznego i przezklatkowej echokardiografii oraz
- c. ocenę zajęcia serca w przebiegu EGPA i GPA w zależności od aktywności choroby i skuteczności leczenia.

**A. Miszalski-Jamka T., Szczeklik W., Nycz K., Sokołowska B., Bury K., Zawadowski G., Noelting J., Mazur W., Musiał J.: The mechanics of left ventricular dysfunction in patients with Churg-Strauss syndrome. *Echocardiography* 2012; 29(5): 568-578. Doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01654.x. Wydawca: Springer**

Badanie przeprowadzono w celu oceny mechaniki funkcji lewej komory oraz określenia, w jakim stopniu poszczególne zaburzenia deformacji miokardium przyczyniają się do jej dysfunkcji u pozostających w remisji chorych z EGPA. Do badania włączono 22 chorych z EGPA (14 kobiet, 8 mężczyzn, średnia wieku  $43 \pm 10$  lat) oraz 22 dobranych pod kątem płci i wieku zdrowych ochotników, którzy stanowili grupę kontrolną. Kryteria wyłączenia z badania obejmowały: a) brak klinicznej remisji EGPA oraz b) niewystarczającą do oceny deformacji miokardium jakość

obrazów echokardiograficznych. U chorych z EGPA oraz u zdrowych ochotników wykonano przezklatkowe badanie echokardiograficzne. Uzyskane obrazy oceniono standardowo oraz za pomocą techniki „śledzenia markerów akustycznych”.

Kliniczne objawy choroby serca stwierdzono u 6 (27%) chorych. Wszyscy spośród nich mieli objawy niewydolności serca, w tym 4 w klasie czynnościowej NYHA (New York Heart Association) I, a 2 w klasie czynnościowej NYHA III. W standardowym przezklatkowym badaniu echokardiograficznym zajęcie serca stwierdzono u 15 (68%) chorych. U 7 (32%) chorych wykryto globalną dysfunkcję skurczową lewej komory, definiowaną jako frakcja wyrzutowa poniżej 50%. U 3 (14%) chorych stwierdzono regionalne zaburzenia kurczliwości lewej komory przy jej prawidłowej globalnej funkcji skurczowej. Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory występowała u 9 (41%) chorych. W tej grupie chorych globalna funkcja skurczowa lewej komory była prawidłowa u 3 osób, a nieprawidłowa u 6 osób. Obecność płynu w worku osierdziowym stwierdzono u 4 (18%) chorych, natomiast umiarkowaną niedomykalność mitralną u 1 (4%) chorego.

Analiza obrazów echokardiograficznych za pomocą techniki „śledzenia markerów akustycznych” u chorych z EGPA, w porównaniu z grupą kontrolną, wykazała upośledzenie maksymalnego skurczowego odkształcenia lewej komory w kierunku podłużnym ( $-16,9 \pm 5,3\%$  vs  $-19,7 \pm 2,8\%$ ,  $p = 0,03$ ), okrężnym ( $-18,4 \pm 4,7\%$  vs  $-21,2 \pm 3,6\%$ ,  $p = 0,04$ ) i radialnym ( $37,0 \pm 12,7\%$  vs  $52,0 \pm 17,1\%$ ,  $p = 0,002$ ). Po porównaniu chorych z obniżoną i prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory, stwierdzono, że chorzy z jej obniżeniem mieli niższe bezwzględne wartości maksymalnego skurczowego odkształcenia i tempa odkształcenia lewej komory w kierunku podłużnym (odpowiednio:  $-11,3 \pm 5,3\%$  vs  $-19,5 \pm 2,8\%$ ,  $p < 0,001$  i  $-0,6 \pm 0,2 \text{ s}^{-1}$  vs  $-1,1 \pm 0,1 \text{ s}^{-1}$ ,  $p < 0,001$ ) i okrężnym (odpowiednio:  $-13,6 \pm 4,1\%$  vs  $-20,7 \pm 3,0\%$ ,  $p < 0,001$  i  $-1,2 \pm 0,2 \text{ s}^{-1}$  vs  $-1,7 \pm 0,3 \text{ s}^{-1}$ ,  $p < 0,001$ ) oraz tendencję do niższych bezwzględnych wartości maksymalnego skurczowego odkształcenia lewej komory w kierunku radialnym ( $29,3 \pm 14,0\%$  vs  $40,5 \pm 10,8\%$ ,  $p = 0,05$ ). Ponadto, po porównaniu chorych z nieprawidłową i prawidłową funkcją rozkurczową lewej komory, wykazano, że chorzy z dysfunkcją rozkurczową lewej komory mieli obniżone

bezwzględne wartości wczesnorozkurczowego tempa odkształcenia lewej komory w kierunku podłużnym ( $0,8 \pm 0,4 \text{ s}^{-1}$  vs  $1,3 \pm 0,2 \text{ s}^{-1}$ ,  $p = 0,002$ ), okrężnym ( $1,4 \pm 0,5 \text{ s}^{-1}$  vs  $1,8 \pm 0,3 \text{ s}^{-1}$ ,  $p = 0,02$ ) i radialnym ( $-1,4 \pm 0,4 \text{ s}^{-1}$  vs  $-1,9 \pm 0,5 \text{ s}^{-1}$ ,  $p = 0,03$ ) oraz prezentowali obniżone wartości maksymalnej skurczowej rotacji koniuszkowej ( $3,6 \pm 3,8^\circ$  vs  $7,7 \pm 2,3^\circ$ ,  $p = 0,006$ ) czy skrętu ( $8,7 \pm 4,7^\circ$  vs  $14,2 \pm 2,9^\circ$ ,  $p = 0,003$ ) i skręcenia ( $1,0 \pm 0,6^\circ/\text{cm}$  vs  $1,7 \pm 0,4^\circ/\text{cm}$ ,  $p = 0,002$ ) lewej komory. Frakcja wyrzutowa lewej komory korelowała w stopniu znakomitym i bardzo dobrym z wartościami maksymalnego skurczowego odkształcenia i tempa odkształcenia lewej komory w kierunku podłużnym (odpowiednio  $r = -0,80$ ,  $p < 0,001$  i  $r = -0,82$ ,  $p < 0,001$ ) i okrężnym (odpowiednio  $r = -0,79$ ,  $p < 0,001$  i  $r = -0,77$ ,  $p < 0,001$ ). Mniejszy był natomiast stopień korelacji pomiędzy frakcją wyrzutową lewej komory a wartością maksymalnego skurczowego odkształcenia i tempa odkształcenia lewej komory w kierunku radialnym (odpowiednio:  $r = 0,54$ ,  $p = 0,01$  i  $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ). Nie stwierdzono zależności pomiędzy frakcją wyrzutową lewej komory a rotacją segmentów koniuszkowych czy podstawnych lewej komory, a także z jej skrętem czy skręceniem. Po porównaniu zależności pomiędzy określanymi w tych samych kierunkach rozkurczowymi i skurczowymi parametrami deformacji miokardium lewej komory największą korelację stwierdzono pomiędzy wartościami wczesnorozkurczowego tempa odkształcenia a maksymalnego skurczowego odkształcenia i tempa odkształcenia w kierunku podłużnym (odpowiednio  $r = -0,90$ ,  $p < 0,001$  i  $r = -0,83$ ,  $p < 0,001$ ) i poprzecznym (odpowiednio  $r = -0,81$ ,  $p < 0,001$  i  $r = -0,81$ ,  $p < 0,001$ ).

Prezentowane doniesienie jest pierwszym badaniem dokumentującym złożony mechanizm dysfunkcji skurczowej lewej komory u chorych z EGPA. Standardowe przezklatkowe badanie echokardiograficzne potwierdziło wcześniejsze obserwacje wskazujące na częstą dysfunkcję lewej komory u chorych z EGPA (Dennert RM et al. Arthritis Rheum 2010; 62: 627–634). Natomiast analiza badania echokardiograficznego z wykorzystaniem techniki „śledzenia markerów akustycznych”, którą po raz pierwszy wykonano w tej grupie chorych, wykazała szerokie spektrum zaburzeń deformacji miokardium lewej komory, takich jak: upośledzenie maksymalnego skurczowego oraz wczesnorozkurczowego jej odkształcenia i tempa odkształcenia w kierunku podłużnym, okrężnym i radialnym oraz zmniejszenie jej rotacji

koniuszkowej, skrętu czy skręcenia. Charakterystyczne dla chorych z obniżoną globalną funkcją skurczową lewej komory były szczególnie rodzaju zaburzenia deformacji miokardium lewej komory, obejmujące upośledzenie jej maksymalnego skurczowego odkształcenia i tempa odkształcenia w kierunku podłużnym i poprzecznym, przy często zachowanej maksymalnej skurczowej deformacji w kierunku radialnym. Taki obraz zaburzeń sugerował upośledzenie kurczliwości warstwy wewnętrznej i środkowej mięśnia lewej komory oraz wskazywał na zależność pomiędzy ich uszkodzeniem a rozwojem globalnej dysfunkcji skurczowej lewej komory. Powyższe wyniki były zbieżne z wcześniejszymi obserwacjami u chorych z EGPA, u których częste zajęcie warstwy podwierszowej lewej komory dokumentowano w biopsji endomiokardialnej czy rezonansie magnetycznym serca (Neumann T et al. *Medicine (Baltimore)*, 2009; 88: 236-243; Val-Bernal JF et al, *Circulation* 2003; 108: 94-97).

Przedstawione doniesienie jest także pierwszym badaniem wskazującym u chorych z EGPA na ścisłą zależność pomiędzy mierzonymi w tych samych kierunkach parametrami skurczowej i rozkurczowej deformacji miokardium lewej komory. Ta wzajemna zależność sugerowała równoczesne upośledzenie funkcji skurczowej i rozkurczowej włókien miokardium, faktu znanego z poprzednich badań prowadzonych u chorych ze skurczową i rozkurczową niewydolnością serca (Vinereanu D et al, *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 820-828; Yip GW et al. *Clin Sci (Lond)* 2002; 102: 515-522). Obserwowana dysfunkcja rozkurczowa lewej komory wiązała się nie tylko z upośledzeniem jej wczesnorozkurczowego tempa odkształcenia, ale także ze stanowiącym konsekwencję jej upośledzonego skrętu mniejszym odkształceniem sprężystym, które w warunkach prawidłowych wspomaga jej napętnianie. Upośledzenie skrętu lewej komory powstało w wyniku nieprawidłowej rotacji koniuszka, którego funkcja u chorych z EGPA jest często zaburzona (Neumann T et al. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 236-243).

Ponieważ zajęcie serca w przebiegu EGPA ma znaczenie rokownicze, prezentowane wyniki mogą mieć kilka ważnych implikacji. Po pierwsze, omówione badanie może być pomocne w określeniu nowych celów diagnostycznych u chorych z EGPA, w szczególności oceny czynności skurczowej i rozkurczowej warstwy wewnętrznej i środkowej miokardium lewej komory, które

są często zajęte w przebiegu choroby. Po drugie, echokardiograficzna ocena podłużnego i okrężnego odkształcenia mięśnia lewej komory za pomocą techniki „śledzenia markerów akustycznych” może dostarczać istotnych informacji na temat uszkodzenia miokardium. Po trzecie, przedstawione dane mogą być przydatne w identyfikacji mechanizmów prowadzących do rozwoju dysfunkcji skurczowej lewej komory i niewydolności serca u chorych z EGPA. Niemniej jednak przed rutynowym wykorzystywaniem echokardiograficznej techniki „śledzenia markerów akustycznych” do oceny zajęcia serca u chorych z EGPA konieczne są dalsze badania, które zweryfikują wartość diagnostyczną tej techniki w warunkach klinicznych.

### **Podsumowanie**

- Globalna dysfunkcja skurczowa lewej komory często występuje u chorych z GPA, wiąże się z upośledzeniem jej deformacji w kierunku podłużnym i okrężnym, i najprawdopodobniej powstaje wskutek zaburzeń kurczliwości warstwy wewnętrznej i środkowej miokardium. W przebiegu EGPA dochodzi do jednoczesnego upośledzenia czynności skurczowej i rozkurczowej poszczególnych warstw mięśnia sercowego, co może sugerować podobny wpływ procesu chorobowego na oba aspekty ich funkcji.
- Prezentowane badanie może być pomocne w określeniu wartości diagnostycznej echokardiograficznej techniki „śledzenia markerów akustycznych” w ocenie zajęcia serca oraz w wyznaczeniu nowych celów diagnostycznych i identyfikacji mechanizmów, które mogą prowadzić do istotnej dysfunkcji skurczowej lewej komory i niewydolności serca u chorych z EGPA.

**B. Miszański-Jamka T., Szczeklik W., Nycz K., Sokołowska B., Górka J., Bury K., Musiał J.: Two-dimensional speckle-tracking echocardiography reveals systolic abnormalities in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Echocardiography* 2012; 29(7): 803-809. Doi: 10.1111/j.1540-8175.2012.01699.x. Wydawca: Willey**

Badanie wykonano w celu oceny obecności i częstości występowania zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego na podstawie analizy dwuwymiarowych obrazów echokardiograficznych

techniką „śledzenia markerów akustycznych” oraz oceny dodatkowej wartości diagnostycznej tej metody, w porównaniu ze standardowym przezklatkowym badaniem echokardiograficznym, w wykrywaniu nieprawidłowości miokardium u chorych z uogólnioną postacią GPA. Do badania włączono 22 chorych z uogólnioną postacią GPA (11 kobiet, 11 mężczyzn, średnia wieku  $47 \pm 12$  lat) oraz 22 dobranych pod kątem płci i wieku zdrowych ochotników, którzy stanowili grupę kontrolną. Kryteria wyłączenia z badania obejmowały: a) ograniczoną postać GPA oraz b) niewystarczającą do oceny deformacji miokardium jakość obrazów echokardiograficznych. U chorych z GPA oraz u zdrowych ochotników wykonano przezklatkowe badanie echokardiograficzne. Uzyskane obrazy oceniono standardowo oraz za pomocą techniki „śledzenia markerów akustycznych”.

Kliniczne objawy choroby serca stwierdzono u 3 (14%) chorych. Zarówno standardowa, jak i dokonana za pomocą techniki „śledzenia markerów akustycznych” ocena obrazów echokardiograficznych wykazała subkliniczne zajęcie serca u 13 (59%) chorych. U wszystkich chorych z manifestacją kliniczną choroby serca stwierdzono objawy niewydolności serca w klasie czynnościowej NYHA II, u 2 chorych wystąpiły objawy stabilnej dławicy piersiowej w klasie CCS (Canadian Cardiovascular Society) II przy prawidłowym obrazie tętnic wieńcowych w koronarografii, a 1 chory w przeszłości przebył zapalenie mięśnia sercowego. Standardowe przezklatkowe badanie echokardiograficzne umożliwiło rozpoznanie zajęcia serca u większej liczby chorych niż ocena kliniczna (7 [32%] vs 3 [14%],  $p = 0,02$ ). Regionalne zaburzenia kurczliwości w standardowej ocenie echokardiograficznej stwierdzono u 7 (32%) chorych, przy czym u 3 z nich występowały wyżej opisane objawy choroby serca. U wszystkich chorych odnotowano prawidłową globalną funkcję skurczową lewej komory z frakcją wyrzutową wynoszącą  $65,0 \pm 7,5\%$ .

Analiza obrazów echokardiograficznych za pomocą techniki „śledzenia markerów akustycznych” u chorych z GPA, w porównaniu z grupą kontrolną, wykazała upośledzenie maksymalnego skurczowego odkształcenia lewej komory w kierunku podłużnym ( $-18,0 \pm 2,3\%$  vs  $-19,7 \pm 2,7\%$ ,  $p = 0,03$ ), okrężnym ( $-18,4 \pm 4,1\%$  vs  $-21,6 \pm 3,9\%$ ,  $p = 0,01$ ) i radialnym ( $38,8 \pm 10,1\%$  vs  $50,1 \pm$

15,6%,  $p = 0,007$ ) oraz tempa odkształcenia w kierunku podłużnym ( $-0,9 \pm 0,2 \text{ s}^{-1}$  vs  $-1,1 \pm 0,1 \text{ s}^{-1}$ ,  $p = 0,04$ ) i okrężnym ( $-1,6 \pm 0,3 \text{ s}^{-1}$  vs  $-1,8 \pm 0,2 \text{ s}^{-1}$ ,  $p = 0,03$ ). Zaburzenia deformacji skurczowej lewej komory stwierdzono u 16 (73%) chorych, przy czym u 7 z nich wystąpiły regionalne zaburzenia kurczliwości lewej komory widoczne w standardowej ocenie echokardiograficznej. Technika „śledzenia markerów akustycznych” umożliwiła identyfikację większej liczby chorych z zajęciem serca niż standardowa ocena funkcji skurczowej miokardium (16 [73%] vs 7 [32%],  $p = 0,008$ ). U 11 (50%) chorych stwierdzono upośledzenie maksymalnego skurczowego odkształcenia lub tempa odkształcenia lewej komory w kierunku podłużnym, u 9 (41%) chorych w kierunku poprzecznym a u 3 (14%) chorych w kierunku radialnym ( $p = 0,02$ ). Porównując chorych z nieprawidłowymi i prawidłowymi wartościami maksymalnej skurczowej deformacji lewej komory, wykazano że chorzy z nieprawidłową maksymalną skurczową deformacją charakteryzowali się wyższym skumulowanym indeksem rozległości choroby (ang. disease extent index - DEI) ( $10,6 \pm 3,0$  vs  $7,5 \pm 1,8$ ,  $p = 0,03$ ) oraz wyższym indeksem uszkodzeń w przebiegu zapalenia naczyń (ang. vasculitis damage index - VDI) ( $7,9 \pm 1,9$  vs  $6,0 \pm 1,7$ ,  $p = 0,04$ ).

Prezentowane wyniki po raz pierwszy udokumentowały wartość oceny standardowej i wykorzystującej technikę „śledzenia markerów akustycznych” oceny przezklatkowego badania echokardiograficznego w rozpoznaniu zajęcia serca u chorych z GPA. Pomimo prawidłowej globalnej funkcji skurczowej lewej komory u chorych często występowały zaburzenia kurczliwości miokardium. Technika „śledzenia markerów akustycznych” umożliwiła częstszą identyfikację zaburzeń kurczliwości miokardium i subklinicznego zajęcia serca niż standardowa ocena badania echokardiograficznego. Zaburzenia deformacji miokardium oceniane za pomocą techniki „śledzenia markerów akustycznych” korespondowały z rozległością i ciężkością choroby, potwierdzając wcześniejsze podejrzenia, że zajęcie serca w przebiegu GPA częściej dotyczy chorych z jej cięższą postacią (Grant SC et al. Br Heart J 1994; 71: 82-86). Zaburzenia deformacji w różnym stopniu obejmowały poszczególne obszary mięśnia lewej komory. Chorzy z GPA częściej prezentowali upośledzenie maksymalnego skurczowego odkształcenia i tempa odkształcenia lewej komory w kierunku podłużnym i okrężnym. Taki obraz zaburzeń deformacji

mógł sugerować zajęcie warstwy wewnętrznej i środkowej mięśnia lewej komory, które w zasadniczym stopniu przyczyniają się do jej funkcji podłużnej i okrężnej. Niemniej jednak u części chorych występowało także upośledzenie odkształcenia i tempa odkształcenia w kierunku radialnym, sugerujące uszkodzenie warstwy zewnętrznej miokardium. Te obserwacje były zgodne z wynikami wcześniejszych badań, które wskazywały, że w przebiegu GPA może dojść do zajęcia wszystkich warstw mięśniowych lewej komory (To A et al. Heart 2007; 93: 984).

Ponieważ zajęcie serca w przebiegu EGPA ma znaczenie rokownicze, prezentowane wyniki mogą mieć ważne implikacje. Po pierwsze, powyższe badanie może wskazywać na przydatność echokardiograficznej techniki „śledzenia markerów akustycznych” w rozpoznaniu i ocenie zajęcia serca u chorych z GPA, szczególnie u tych z prawidłowym wynikiem standardowej echokardiografii przezklatkowej. Po drugie, wyniki sugerują, że zajęcie serca należy podejrzewać przede wszystkim u chorych z bardziej rozległą i cięższą postacią choroby. Warto jednak podkreślić, że przed rutynowym wykorzystaniem echokardiograficznej techniki „śledzenia markerów akustycznych” w ocenie zajęcia serca u chorych z GPA przydatność diagnostyczną tej metody powinna zostać potwierdzona w warunkach klinicznych.

### **Podsumowanie**

- Mimo prawidłowej globalnej kurczliwości lewej komory i braku objawów klinicznych choroby serca zajęcie serca w przebiegu GPA jest częste i wiąże się z bardziej rozległą i nasiloną postacią choroby. U większości chorych występują zaburzenia kurczliwości miokardium, a analiza obrazów echokardiograficznych za pomocą techniki „śledzenia markerów akustycznych” podnosi wartość diagnostyczną standardowej przezklatkowej echokardiografii w ocenie subklinicznego zajęcia serca.
- Przedstawione wyniki mogą być przydatne w określeniu wartości diagnostycznej echokardiograficznej techniki „śledzenia markerów akustycznych” w ocenie zajęcia serca u chorych z GPA oraz ocenie, w jakich sytuacjach ta technika mogłaby być wykorzystana w praktyce klinicznej.



**C. Miszalski-Jamka T., Szczeklik W., Sokołowska B., Karwat K., Belzak K., Mazur W., Kereiakes D.J., Musiał J.: Standard and feature tracking magnetic resonance evidence of myocardial involvement in Churg-Strauss syndrome and granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) in patients with normal electrocardiograms and transthoracic echocardiography. Int J Cardiovasc Imaging 2013; 29(4): 843-853. Doi: 10.1007/s10554-012-0158-6. PubMed Central PMCID: PMC3644401. Wydawca: Wiley**

Badanie wykonano w celu oceny nieprawidłowości serca w badaniu rezonansu magnetycznego serca u chorych w klinicznej remisji EGPA i GPA, u których uzyskano prawidłowe wyniki standardowego badania elektrokardiograficznego i przezklatkowej echokardiografii. Do badania włączono 11 (7 kobiet, 4 mężczyzn, średnia wieku  $42 \pm 10$  lat) chorych z EGPA oraz 10 (4 kobiety, 6 mężczyzn, średnia wieku  $45 \pm 11$  lat) chorych z GPA. Kryteria wyłączenia z badania obejmowały: a) ograniczoną postać GPA, b) brak remisji klinicznej choroby, c) nieprawidłowy wynik spoczynkowego badania elektrokardiograficznego, definiowany jako obecność patologicznego załamka Q, nieprawidłowości odcinka ST-T i/lub zaburzenia rytmu, d) nieprawidłowy wynik badania echokardiograficznego, definiowany jako frakcja wyrzutowa lewej komory poniżej 50%, jakiegokolwiek regionalne zaburzenia kurczliwości miokardium, umiarkowana lub ciężka wada zastawkowa i/lub obecność płynu w worku osierdziowym, e) przeciwwskazania do wykonania badania rezonansu magnetycznego serca i/lub użycia gadolinowego środka kontrastowego. Badanie rezonansu magnetycznego serca wykonano u wszystkich chorych. Uzyskane obrazy oceniono w sposób standardowy oraz za pomocą techniki „śledzenia cech obrazu” (ang. feature tracking). Standardowa analiza badania obejmowała ocenę objętości i funkcji skurczowej obu komór oraz ocenę morfologii mięśnia sercowego pod kątem zapalenia miokardium i obszarów późnego wzmocnienia. Analizy techniką „śledzenia cech obrazu” dokonano w celu pomiaru segmentarnych maksymalnych skurczowych wartości odkształcenia miokardium lewej komory. Wyniki badań chorych z EGPA i GPA porównywano z wynikami 21 (11 kobiet, 10 mężczyzn, średnia wieku  $44 \pm 11$  lat) zdrowych ochotników, którzy stanowili grupę kontrolną.

W trakcie włączenia do badania u żadnego chorego z EGPA i GPA nie stwierdzono objawów choroby serca. W przeszłości objawową chorobę serca stwierdzono u 3 (27%) chorych z EGPA i 2 (20%) z GPA. Spośród chorych z EGPA, którzy mieli objawy choroby serca w przeszłości, wszyscy przebyli zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, a jeden przeszedł nagłe zatrzymanie krążenia. Natomiast spośród chorych z GPA, którzy mieli objawami choroby serca w przeszłości, jeden przebył zapalenia miokardium, a drugi przeszedł zawał serca bez uniesienia odcinka ST przy braku zmian w tętnicach wieńcowych w koronarografii.

W standardowym badaniu rezonansu magnetycznego serca u wszystkich badanych potwierdzono brak globalnych i regionalnych zaburzeń kurczliwości miokardium. Zmiany o typie późnego wzmocnienia uwidoczniono w obrębie miokardium lewej komory u 9 (82%) chorych z EGPA i 8 (80%) chorych z GPA. Zmiany te były zlokalizowane podwsierdziowo, śródściennie i podnasierdziowo u odpowiednio: 3 (27%), 5 (45%) i 4 (36%) chorych z EGPA oraz u 3 (30%), 5 (50%) i 4 (40%) chorych z GPA. U chorych z EGPA i GPA zmiany o typie późnego wzmocnienia obejmowały odpowiednio  $2,0 \pm 1,6\%$  oraz  $2,3 \pm 1,5\%$  objętości miokardium lewej komory. Zmiany o typie późnego wzmocnienia w obrębie wolnej ściany prawej komory stwierdzono u 4 (36%) chorych z EGPA i 3 (30%) z GPA. U żadnego chorego nie uwidoczniono cech zapalenia mięśnia sercowego. Nieprawidłową ilość płynu w worku osierdziowym wykryto u 2 (18%) chorych z EGPA i 2 (20%) chorych z GPA, natomiast lokalne pogrubienie osierdzia obserwowano u 2 (18%) chorych z EGPA i 4 (40%) z GPA.

Analiza badania rezonansu magnetycznego za pomocą techniki „śledzenia cech obrazu” ujawniła obszary upośledzenia maksymalnego skurczowego regionalnego odkształcenia lewej komory u 9 (82%) chorych z EGPA i u 8 (80%) z GPA. Upośledzenie maksymalnego skurczowego odkształcenia miokardium w kierunku podłużnym, okrężnym i radialnym uwidoczniono w odpowiednio: w 49, 12 i 18 segmentach lewej komory u chorych z EGPA ( $p < 0,001$ ) oraz w 32, 24 i 29 segmentach lewej komory u chorych z GPA ( $p = \text{NS}$ ). W porównaniu ze zmierzonymi u zdrowych ochotników wartościami maksymalnego skurczowego odkształcenia segmentów lewej komory w kierunku podłużnym ( $-22,7 \pm 5,1\%$ ), poprzecznym ( $-23,6 \pm 5,6\%$ ) i radialnym

( $34,2 \pm 15,7\%$ ), u chorych z EGPA i GPA a) segmenty lewej komory z podwierszowymi obszarami późnego wzmocnienia cechowały się upośledzeniem odkształcenia w kierunku podłużnym ( $-11,8 \pm 5,6$ ,  $p < 0,01$ ), a nie okrężnym ( $-22,6 \pm 3,1\%$ ,  $p = \text{NS}$ ) czy radialnym ( $26,8 \pm 8,4\%$ ,  $p = \text{NS}$ ), b) segmenty lewej komory ze śródściennymi obszarami późnego wzmocnienia charakteryzowały się upośledzeniem odkształcenia we wszystkich kierunkach, tj. podłużnym ( $-13,2 \pm 5,5\%$ ,  $p < 0,01$ ), okrężnym ( $-16,6 \pm 4,2\%$ ,  $p < 0,01$ ) i radialnym ( $18,8 \pm 8,1\%$ ,  $p < 0,01$ ), natomiast c) segmenty z podnasierdziowymi obszarami późnego wzmocnienia wykazywały upośledzenie odkształcenia w kierunku radialnym ( $13,7 \pm 8,7\%$ ,  $p < 0,01$ ), a nie podłużnym ( $-19,7 \pm 2,9\%$ ,  $p = \text{NS}$ ) czy okrężnym ( $-21,9 \pm 2,8\%$ ,  $p = \text{NS}$ ).

Prezentowane wyniki po raz pierwszy wykazały wartość standardowej jak i wykorzystującej technikę „śledzenia cech obrazu” analizy badania rezonansu magnetycznego serca w celu wykrycia subklinicznego zajęcia serca u chorych w klinicznej remisji EGPA lub GPA z prawidłowymi wynikami standardowego badania elektrokardiograficznego i echokardiografii przezklatkowej. Pomimo braku objawów sercowych i klinicznej remisji choroby u większości chorych z EGPA i GPA występowały cechy subklinicznego zajęcia serca niewykrytego w badaniu elektrokardiograficznym i echokardiograficznym. Często występujące nieprawidłowości w obrębie miokardium obejmowały zarówno zmiany o typie późnego wzmocnienia, jak i regionalne zaburzenia maksymalnego skurczowego odkształcenia. Poprzednie badania wskazywały na różną częstość i rozległość zajęcia serca w przebiegu EGPA i GPA (Miloslavsky E, Unizony S. Rheum Dis Clin N Am 2014; 40: 11-26). W obecnym badaniu zmiany o typie późnego wzmocnienia obejmowały niewielki obszar miokardium, co sugerowało raczej mniej nasiloną i mniej aktywną postać choroby podstawowej. Podobnie jak w poprzednich badaniach, zmiany o typie późnego wzmocnienia były zlokalizowane we wszystkich warstwach miokardium lewej komory i obejmowały najczęściej przegrodę międzykomorową i dolnoboczną część lewej komory. Obszarom o typie późnego wzmocnienia nie towarzyszyły cechy zapalenia miokardium; występujące tam zmiany miały raczej charakter włóknisty niż martwiczy. Można spekulować, że mogły to być zmiany pozapalne po przebytych zapaleniu mięśnia sercowego w czasie zaostrzenia choroby. Istotnie, uprzednie doniesienia i opisy przypadków wskazały na możliwość

„rezolucji” zapalenia miokardium w przebiegu EGPA i GPA w odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, stosowane w zaostrzeniu choroby (Wassmuth R et al. J Card Fail 2008; 14: 856-860; Caudron J et al. Eur Heart J 2009; 30: 1537).

W prezentowanym badaniu, analiza obrazów rezonansu magnetycznego serca przy użyciu techniki „śledzenia cech obrazu” ujawniła częste występowanie regionalnych zaburzeń odkształcenia lewej komory, które były obecne pomimo jej prawidłowej globalnej i regionalnej czynności skurczowej w ocenie standardowej. Zaburzenia deformacji często obejmowały znaczną część mięśnia lewej komory, a upośledzenie maksymalnego skurczowego regionalnego odkształcenia lewej komory dotyczyło wszystkich jego składowych, tj.: podłużnej, okrężnej i radialnej, co sugerowało zajęcie wszystkich warstw miokardium. Obniżenie poszczególnych składowych maksymalnego skurczowego regionalnego odkształcenia lewej komory wiązało się z lokalizacją obszarów uszkodzenia miokardium. Wskazywało to na zależność pomiędzy miejscem uszkodzenia a powodowaną tym uszkodzeniem dysfunkcją mięśnia sercowego. Obraz zaburzeń deformacji miokardium był różny u chorych z EGPA i GPA. U chorych z EGPA częściej niż u chorych z GPA stwierdzano upośledzenie maksymalnego skurczowego regionalnego odkształcenia lewej komory w kierunku podłużnym. Ta różnica odzwierciedlała częstsze lub bardziej nasilone uszkodzenie warstwy podwiersdziejowej miokardium u chorych z EGPA niż z GPA, co było zgodne z wynikami poprzednich prac z użyciem biopsji endomiokardialnej czy rezonansu magnetycznego serca (Neumann T et al. Medicine (Baltimore) 2009; 88: 236-243).

Ze względu na trudności diagnostyczne w rozpoznaniu zajęcia serca w przebiegu EGPA i GPA prezentowane badanie może mieć kilka istotnych implikacji. Po pierwsze, przedstawione wyniki sugerują, że zajęcie serca należy podejrzewać u chorych z kliniczną remisją EGPA i GPA, nawet gdy standardowe badanie elektrokardiograficzne i echokardiograficzne jest prawidłowe. Po drugie, w celu rozpoznania i oceny zajęcia serca u chorych z EGPA i GPA konieczne może być wykonanie rezonansu magnetycznego serca, które umożliwi wieloaspektową ocenę czynności i morfologii serca. Po trzecie, prezentowane badanie może być przydatne w określeniu zależności pomiędzy uszkodzeniem miokardium a jego dysfunkcją skurczową oraz w ocenie, na ile

uszkodzenie miokardium może doprowadzić do istotnych zaburzeń kurczliwości i niewydolności serca. Niemniej jednak przed wdrożeniem rezonansu magnetycznego serca do rutynowej praktyki klinicznej u chorych z EGPA i GPA powyższe wyniki powinny być potwierdzone w dalszych badaniach, a wartość diagnostyczna rezonansu magnetycznego serca powinna być określona w kontekście korzyści klinicznych wynikających z tego badania.

### **Podsumowanie**

- Zarówno standardowa, jak i oparta na technice „śledzenia cech obrazu” ocena rezonansu magnetycznego pozwala na rozpoznanie zajęcia serca u pozostających w remisji chorych z EGPA i GPA, którzy uzyskali prawidłowy wynik standardowego badania elektrokardiograficznego i echokardiografii przezklatkowej. U większości chorych z EGPA i GPA występują obszary pozapalnego uszkodzenia miokardium, których lokalizacja decyduje o charakterze obserwowanych zaburzeń kurczliwości.
- Przedstawione badanie może być pomocne w ustaleniu odpowiedniej strategii postępowania w celu rozpoznania i oceny zajęcia serca oraz określeniu patomechanizmu rozwoju dysfunkcji skurczowej i niewydolności serca u chorych z EGPA i GPA.

**D. Miszalski-Jamka T., Szczeklik W., Sokołowska B., Miszalski-Jamka K., Karwat K., Grządziel G., Mazur W., Kereiakes D.J., Musiał J.: Cardiac involvement in Wegener's granulomatosis resistant to induction therapy. Eur Radiol 2011; 21(11): 2297-2304. Doi: 10.1007/s00330-011-2203-6. Wydawca: Springer**

Badanie zaplanowano w celu oceny zajęcia serca u chorych z zagrażającą życiu lub narządom uogólnioną postacią GPA, którzy byli oporni na 6-miesięczną terapię indukującą remisję choroby. Kryteria wyłączenia z badania obejmowały: a) ograniczoną postać GPA, b) kliniczną remisję choroby oraz c) przeciwwskazania do wykonania rezonansu magnetycznego serca i/lub zastosowania gadolinowego środka kontrastowego. W celu indukcji remisji choroby stosowano połączenie terapii glikokortykosteroidami i cyklofosfamidem. Terapia glikokortykosteroidami była oparta na dożylnym podaniu metyloprednizolonu w dawce 500–1000 mg przez 3 kolejne

dni, po którym następowała terapia za pomocą prednizolonu w dawce dobowej 1 mg/kg masy ciała, redukowanej docelowo do dawki 10 mg/dobę. Cyklofosfamid był podawany dożylnie w dobowej dawce 15 mg/kg masy ciała, maksymalnie do 1,2 g, co 4 tygodnie przez okres 6 miesięcy. W przypadku nieuzyskania remisji terapię indywidualizowano w celu dostosowania do ciężkości i aktywności choroby. Terapia choroby odpornej na leczenie indukujące remisję obejmowała połączenie małej dawki glikokortykosteroidów i cyklofosfamidu (do 1,5 mg/kg masy ciała/dobę), azatiopryny (do 2 mg/kg masy ciała/dobę) lub metotreksatu (do 20-25 mg/kg masy ciała/tydzień) – z założeniem stosowania jak najmniejszej skutecznej dawki i zastąpienia cyklofosfamidu azatiopryną lub metotreksatem.

Grupa badana obejmowała 11 (8 mężczyzn, 3 kobiety, średnia wieku  $47 \pm 12$  lat) chorych z zagrażającą życiu i narządom uogólnioną postacią GPA, którzy przez 6 miesięcy leczenia nie odpowiedzieli na terapię indukującą remisję choroby. U wszystkich chorych wykonano standardowe badanie echokardiografii przezklatkowej oraz rezonans magnetyczny serca. Zajęcie serca stwierdzono u 10 (91%) chorych. Kliniczne objawy choroby serca występowały u 2 (18%) chorych, natomiast u 8 (73%) wykazano cechy subklinicznego zajęcia serca. Klinicznie choroba serca przebiegała u jednego chorego pod postacią niewydolności serca w klasie czynnościowej NYHA II, a u drugiego pod postacią stabilnej dławicy piersiowej w klasie CCS III oraz niewydolności serca w klasie czynnościowej NYHA III. U obu chorych w koronarografii nie stwierdzono istotnych zmian w tętnicach wieńcowych. U wszystkich chorych globalna czynność skurczowa lewej komory była prawidłowa, przy czym u 2 (18%) chorych stwierdzono regionalne zaburzenia kurczliwości. W badaniu echokardiograficznym dysfunkcję rozkurczową lewej komory wykazano u 5 (45%) chorych. U 10 (91%) chorych odnotowano zmiany w rezonansie magnetycznym serca: u 9 chorych uwidoczono zmiany w miokardium o typie późnego wzmocnienia, a u 6 cechy zapalenia miokardium. Zmiany o typie późnego wzmocnienia zlokalizowane były we wszystkich warstwach mięśnia lewej komory i obejmowały przede wszystkim ścianę dolną i dolnoboczną oraz część koniuszkową lewej komory. Po porównaniu chorych ze zmianami i bez zmian o typie zapalenia mięśnia sercowego stwierdzono, że chorzy z cechami zapalenia miokardium mieli częściej dysfunkcję rozkurczową lewej komory (5 [83%] vs

0 [0%],  $p = 0,02$ ), większą liczbę segmentów lewej komory ze zmianami o typie późnego wzmocnienia ( $5,2 \pm 3,4$  vs  $1,0 \pm 1,2$ ,  $p = 0,03$ ) oraz większy indeks masy lewej komory ( $72,6 \pm 9,4$  vs  $57,8 \pm 7,7$  g/m<sup>2</sup>,  $p = 0,02$ ).

Prezentowane badanie po raz pierwszy udokumentowało dużą częstość zajęcia serca u chorych z zagrażającą życiu i narządom uogólnioną postacią GPA. W porównaniu z poprzednimi doniesieniami, w obecnym badaniu zmiany w obrębie serca były częstsze (Forstot J.Z. et al., *Arthritis Rheum.*, 1980; 10: 148–154). Mogła się do tego przyczynić większa aktywność choroby lub też większa tendencja do zajęcia serca u chorych opornych na leczenie indukujące remisję choroby. Zmiany w obrębie serca najczęściej były bezobjawowe, często obejmowały miokardium i miały charakter zapalny. W przedstawionym badaniu rezonans magnetyczny okazał się techniką przydatną do oceny zajęcia serca w przebiegu GPA. U większości chorych zmiany w obrębie serca nie powodowały dysfunkcji skurczowej miokardium, co istotnie ograniczało wartość diagnostyczną standardowej przekłatkowej echokardiografii w ich rozpoznawaniu. Przekłatkowa echokardiografia mogła być jednak wykorzystana jako test przesiewowy w kierunku zapalenia miokardium przed wykonaniem rezonansu magnetycznego serca. W przeważającej większości chorych z zapaleniem mięśnia sercowego stwierdzano bowiem upośledzoną funkcję rozkurczową lewej komory, która była prawidłowa u chorych bez tego zapalenia.

U chorych z GPA precyzyjna ocena zajęcia serca może mieć kluczowe znaczenie w ocenie rokowania i doborze odpowiedniej terapii. Dotychczasowe doniesienia pokazały, że zajęcie serca jest istotnym czynnikiem ryzyka nawrotu choroby i późnego, ciężkiego uszkodzenia narządów, a przypisywane zapaleniu naczyń zmiany w obrębie serca wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością (Koldingsnes W, Nossent H, *Rheumatology* 2002; 41: 572–581; Oliveira GHM et al. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1435–1440). Wyniki prezentowanego badania wykazały, że oceny zajęcia serca u chorych z GPA, nieodpowiadających na leczenie indukujące remisję choroby, należy dokonać za pomocą rezonansu magnetycznego serca. Badanie to było szczególnie przydatne do oceny zapalenia mięśnia sercowego i mogło służyć do monitorowania aktywności

choroby i oceny skuteczności leczenia przeciwzapalnego. Poprzednie badania wskazały na możliwość oceny w rezonansie magnetycznym regresji zapalenia miokardium w odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne (Brihaye B et al. Presse Med 2008; 37: 412-415).

Jeśli wziąć pod uwagę kliniczne znaczenie zajęcia serca u chorych z GPA oraz ciężkość choroby w przypadku oporności na leczenie indukujące jej remisję, prezentowane wyniki mogą mieć kilka znaczących implikacji. Po pierwsze: przedstawione dane wskazują, że zmiany w obrębie serca są częste u chorych z GPA opornych na leczenie indukujące remisję choroby. Po drugie: prezentowane wyniki podkreślają wartość rezonansu magnetycznego serca w rozpoznaniu i ocenie zajęcia serca w tej grupie chorych. Po trzecie: powyższe badanie może być pomocne w określeniu zasadności monitorowania za pomocą rezonansu magnetycznego skuteczności leczenia immunosupresyjnego w przypadku aktywnego zapalenia miokardium. Potrzebne są jednak dalsze badania, które pokażą, czy i kiedy chorzy z GPA oporni na leczenie indukujące remisję choroby powinni być kierowani na badanie rezonansu magnetycznego serca.

### **Podsumowanie**

- Mimo prawidłowej globalnej czynności skurczowej lewej komory u większości chorych z zagrażającą życiu lub narządom uogólnioną postacią GPA, opornych na leczenie indukujące remisję choroby, występują zmiany w obrębie serca, które często obejmują miokardium i mają charakter zapalny. Rozpoznanie i ocena zajęcia serca w tej grupie chorych powinna się opierać na badaniu rezonansu magnetycznego serca, którego wartość diagnostyczna wydaje się większa niż standardowej echokardiografii przezklatkowej.
- Prezentowane wyniki mogą być pomocne w określeniu ryzyka zajęcia serca i zapalenia mięśnia sercowego u chorych z GPA opornych na leczenie indukujące remisję choroby. Przedstawione badanie może być przydatne w ustaleniu wartości diagnostycznej rezonansu magnetycznego serca w tej grupie chorych oraz w określeniu zasadności wykonywania tego badania w celu monitorowania skuteczności leczenia immunosupresyjnego u chorych z zapaleniem mięśnia sercowego.



**E. Miszalski-Jamka T., Szczeklik W., Sokołowska B., Karwat K., Miszalski-Jamka K., Jaźwiec P., Małek Ł.A., Al-Khalidi H., Schulz-Menger J., Mavrogeni S., Mahr A., Mazur W., Kereiakes D.J., Musiał J.: Noncorticosteroid immunosuppression limits myocardial damage and contractile dysfunction in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). J Am Coll Cardiol 2015; 65(1): 103-105. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.055. Wydawca: Elsevier**

Badanie wykonano w celu oceny, czy niekortykosteroidowe leki immunosupresyjne dodane do terapii glikokortykosteroidami mogą skutecznie ograniczyć uszkodzenie i dysfunkcję skurczową lewej komory u chorych z EGPA. Do badania włączono 51 (36 kobiet, 15 mężczyzn, średnia wieku w momencie rozpoznania choroby  $41 \pm 15$  lat) chorych z EGPA. Kryteria wyłączenia z badania obejmowały: a) brak klinicznej remisji choroby, b) brak pełnej, koniecznej do badania informacji medycznej, c) ciężką chorobę zastawkową serca oraz d) przeciwwskazania do wykonania rezonansu magnetycznego serca i/lub zastosowania gadolinowego środka kontrastowego. Do analizy wykorzystano uzyskane retrospektywnie dane demograficzne, kliniczne, laboratoryjne i echokardiograficzne, dotyczące obrazu choroby w momencie jej rozpoznania i przebiegu, oraz dane terapeutyczne dotyczące stosowanej w kolejnych miesiącach terapii. Wszystkich chorych obserwowano pod kątem wystąpienia złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon sercowy oraz hospitalizację z powodu dekompensacji niewydolności serca. Na zakończenie obserwacji u chorych wykonano badanie rezonansu magnetycznego serca w celu oceny funkcji skurczowej i uszkodzenia miokardium lewej komory, definiowanego jako obecność zmian o typie późnego wzmocnienia.

W momencie rozpoznania choroby zajęcie serca stwierdzono u 15 (29%) chorych. W tej grupie u wszystkich chorych występowały objawy niewydolności serca, u 2 chorych podejrzewano ostry zespół wieńcowy wykluczony w koronarografii, u 1 chorego wystąpiło nagłe zatrzymanie krążenia, u 5 – zapalenie mięśnia sercowego, u 4 – zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, a u 1 – zapalenie osierdzia. W wykonanym przy rozpoznaniu choroby badaniu echokardiograficznym obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej 50% stwierdzono u 13

(25%) chorych. Od momentu rozpoznania wszyscy chorzy byli leczeni glikokortykosteroidami. Dodatkowo od momentu rozpoznania 18 (35%) chorych otrzymało niekortykosteroidowe leki immunosupresyjne, w tym 16 (31%) chorych cyklofosamid, 1 (2%) metotreksat, a 1 (2%) – cyklosporynę. Pomimo leczenia nawrót choroby wystąpił u 21 (41%) chorych. Z powodu nawrotu u 6 (12%) chorych do leczenia włączono niekortykosteroidową immunosupresję, w tym 3 (6%) chorych otrzymało cyklofosamid, 2 (4%) azatioprynę, a 1 (2%) metotreksat.

W momencie zakończenia obserwacji, tj.  $39,2 \pm 38,7$  miesiąca od rozpoznania EGPA, zajęcie serca stwierdzono u 29 (57%) chorych. Objawy niewydolności serca wystąpiły u 25 (49%) chorych. Wszyscy chorzy byli w klinicznej remisji i otrzymywali małe dawki glikokortykosteroidów. Dodatkowo 7 (14%) z nich otrzymywało cyklofosamid, 3 (6%) – azatioprynę, a 1 (2%) metotreksat. Od momentu rozpoznania niekortykosteroidowe leczenie immunosupresyjne stosowano przez okres  $8,2 \pm 13,1$  miesiąca, co stanowiło  $25,6 \pm 33,3\%$  czasu trwania choroby. W trakcie obserwacji nie odnotowano ani jednego zgonu, natomiast 10 (20%) chorych było hospitalizowanych z powodu dekomensacji niewydolności serca. W momencie zakończenia obserwacji u wszystkich chorych z zajęciem serca stwierdzono cechy uszkodzenia miokardium. Regresja liniowa wykazała odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy frakcją wyrzutową lewej komory a objętością ( $\beta = -1,03$ ,  $p < 0,001$ ) czy też indeksem objętości ( $\beta = -1,26$ ,  $p < 0,001$ ) uszkodzonego mięśnia lewej komory. Wykorzystując analizę regresji logistycznej oraz statystykę c, stwierdzono, że brak wdrożenia niekortykosteroidowej immunosupresji w momencie rozpoznania choroby oraz wskaźnik braku ciągłości takiego leczenia, definiowany jako okres braku leczenia w stosunku do czasu trwania choroby, należały do niezależnych czynników ryzyka uszkodzenia i dysfunkcji skurczowej lewej komory w momencie zakończenia obserwacji. Skorygowana względem wieku, liczby nawrotów oraz maksymalnej wartości eozynofilii we krwi rozległość uszkodzenia mięśnia lewej komory była związana z czasem trwania niekortykosteroidowego leczenia immunosupresyjnego ( $\beta = -0,28$ ,  $p = 0,03$ ) oraz wskaźnikiem braku ciągłości jego stosowania ( $\beta = 0,13$ ,  $p = 0,008$ ). W grupie 36 chorych, u których przy rozpoznaniu choroby nie stwierdzono zajęcia serca, uszkodzenie miokardium po zakończeniu okresu obserwacji występowało rzadziej, gdy niekortykosteroidową

immunosupresję stosowano od momentu ustalenia rozpoznania choroby, niż gdy takie leczenie nie było wdrożone (1 [8%] vs 15 [65%],  $p = 0,001$ ). W przypadku włączenia niekortykosteroidowego leczenia immunosupresyjnego od momentu rozpoznania choroby wyjściowa (tj. określona przy rozpoznaniu) frakcja wyrzutowa lewej komory ( $58,3 \pm 14,1\%$ ) nie uległa obniżeniu w trakcie obserwacji i wynosiła na jej zakończenie  $56,8 \pm 14,2\%$  ( $p = \text{NS}$ ). I przeciwnie, przy braku włączenia takiej terapii wyjściowa frakcja wyrzutowa lewej komory ( $54,8 \pm 12,3\%$ ) uległa obniżeniu, by na zakończenie okresu obserwacji osiągnąć wartość  $49,9 \pm 17,7\%$  ( $p = 0,02$ ). Jeśli porównać efekty włączenia lub braku włączenia niekortykosteroidowej immunosupresji w momencie rozpoznania EGPA, wprowadzenie takiego leczenia zmniejszyło częstość wystąpienia de novo lub progresji już rozpoznanej (wzrost klasy czynnościowej NYHA  $\geq 1$ ) niewydolności serca (1 [6%] vs 12 [36%],  $p = 0,02$ ) oraz liczbę hospitalizacji z powodu jej dekompensacji (0 [0%] vs 10 [30%],  $p = 0,009$ ), a także wydłużyło okres przeżycia bez niekorzystnych incydentów sercowych ( $p = 0,049$  przy porównaniu za pomocą testu log-rank).

Prezentowane powyżej wyniki potwierdziły częste zajęcie serca u chorych z EGPA (Neumann T et al. *Medicine* [Baltimore] 2009; 88: 236-243). Pomimo klinicznej remisji choroby u większości chorych stwierdzono uszkodzenie mięśnia lewej komory, którego rozległość determinowała jej dysfunkcję skurczową. Przedstawione dane wykazały zależność pomiędzy procesem chorobowym toczącym się w obrębie serca a rozwojem niewydolności serca. Co ważne, wydawało się, że niekortykosteroidowe leczenie immunosupresyjne wpływa na obraz kliniczny i przebieg choroby serca. Przedstawione badanie po raz pierwszy wykazało, że brak włączenia takiej terapii w momencie rozpoznania choroby czy niewystarczający czas jej stosowania są niezależnymi predyktorami uszkodzenia i dysfunkcji skurczowej lewej komory w przebiegu EGPA. Uzyskane dane wykazały, że niekortykosteroidowa immunosupresja może zapobiegać rozwojowi i pogorszeniu niewydolności serca oraz zmniejszać częstość hospitalizacji z powodu jej dekompensacji. Powyższe wyniki mogą mieć istotne znaczenie w określeniu nowych strategii leczenia u chorych z EGPA. Na przykład można spekulować, czy chorzy bez zajęcia serca lub z bezobjawowym zajęciem serca w momencie rozpoznania choroby mogą odnieść korzyści z bardziej agresywnego leczenia za pomocą niekortykosteroidowej immunosupresji. Wobec

braku prospektywnych badań klinicznych z randomizacją nie można jednak określić u kogo, kiedy i na jak długo taką terapię należy wdrożyć, aby zapobiec istotnym komplikacjom kardiologicznym. Konieczne są dalsze badania, które pozwolą ocenić, czy obserwowana kliniczna korzyść ze stosowania niekortykosteroidowej immunosupresji przeważa nad ubocznymi skutkami związanymi z jej toksycznością, a także czy rozszerzenie wskazań do takiego leczenia, jego intensyfikacja czy wydłużenie są uzasadnione z klinicznego punktu widzenia.

Ponieważ zajęcie serca w przebiegu EGPA jest częste i ma znaczenie rokownicze, prezentowane wyniki mogą mieć ważne implikacje. Po pierwsze, prezentowane dane wskazują, że niekortykosteroidowa immunosupresja może być rozważana jako skuteczna terapia zapobiegająca i ograniczająca uszkodzenie miokardium, dysfunkcję skurczową lewej komory i rozwój niewydolności serca w przebiegu EGPA. Po drugie, przedstawione dane mogą być przydatne w optymalizacji strategii postępowania w celu poprawy rokowania i zapobiegania niepożądanym incydentom sercowym w tej grupie chorych. Przed wdrożeniem do praktyki klinicznej powyższe wyniki należy jednak potwierdzić w prospektywnych badaniach klinicznych z randomizacją, a obserwowaną korzyść ze stosowania niekortykosteroidowej immunosupresji odnieść do potencjalnych komplikacji wynikających z toksyczności takiej terapii.

### **Podsumowanie**

- U chorych z EGPA brak niekortykosteroidowej immunosupresji lub nieadekwatny czas jej trwania jest, jak się wydaje, niezależnym czynnikiem ryzyka zajęcia serca, a niekortykosteroidową immunosupresję należy rozważać jako skuteczną terapię mającą na celu prewencję i ograniczenie uszkodzenia miokardium, jego dysfunkcji skurczowej oraz rozwoju niewydolności serca.
- Prezentowane dane mogą być przydatne w określeniu korzystnego wpływu niekortykosteroidowej immunosupresji na chorobę serca oraz pomocne w optymalizacji strategii postępowania w celu redukcji ryzyka niekorzystnych incydentów sercowych i poprawy rokowania u chorych z EGPA.

## 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych)

### a. Dane bibliometryczne

Mój dorobek obejmuje:

- 28 prac oryginalnych, w tym 25 opublikowanych w czasopismach posiadających impact factor (jego sumaryczna wartość: 59,947)
- 8 opisów przypadków, w tym 6 opublikowanych w czasopismach posiadających impact factor (jego sumaryczna wartość: 13,162)
- 8 prac poglądowych, w tym 5 opublikowanych w czasopismach posiadających impact factor (jego sumaryczna wartość: 2,646)
- 12 rozdziałów w podręcznikach krajowych
- 1 autorstwo podręcznika w języku angielskim
- 87 streszczenia ze zjazdów, w tym 54 ze zjazdów międzynarodowych (pierwszy autor w 23) i 33 krajowych (pierwszy autor w 11)
- 2 listy do redakcji czasopism, wszystkie opublikowane w czasopismach posiadających impact factor (jego sumaryczna wartość: 7,561)
- 1 publikacja z udziałem autora w badaniach wielośrodkowych opublikowana w czasopiśmie posiadającym impact factor (jego wartość 0,519)

Całkowita punktacja wskaźników dokonań naukowych (nie zawierająca streszczeń, listów do redakcji, publikacji z udziałem autora w badaniach wielośrodkowych) wyniosła:

- Impact factor: 75,755
- Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW): 748
- IC: 223,26
- Liczba cytowań: 135 (wg Web of Science 1945-2015 z dnia 24.02.2015)
- Indeks Hirscha: 7 (wg Web of Science 1945-2014 z dnia 24.02.2015)

## **b. Opis pozostałych głównych osiągnięć naukowo - badawczych**

Moje pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze obejmują głównie cykl publikacji na temat wartości diagnostycznej i rokowniczej zaawansowanych nieinwazyjnych metod obrazowania u chorych na chorobę niedokrwienną serca. W szczególności celem moich badań było określenie:

- a. wartości diagnostycznej i rokowniczej perfuzyjnej echokardiografii kontrastowej w trakcie próby wysiłkowej na ergometrze rowerowym u chorych, u których podejrzewano lub stwierdzono obecność choroby niedokrwiennej serca,
- b. wartości diagnostycznej i rokowniczej angiografii tomografii komputerowej tętnic wieńcowych u chorych z podejrzeniem choroby niedokrwiennej serca oraz
- c. wartości rokowniczej rezonansu magnetycznego serca u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST.

### **A. Wartość diagnostyczna i rokownicza perfuzyjnej echokardiografii kontrastowej w trakcie próby wysiłkowej na ergometrze rowerowym u chorych, u których podejrzewano lub stwierdzono obecność choroby niedokrwiennej serca**

Perfuzyjna echokardiografia kontrastowa jest nową techniką umożliwiającą jednoczesną, dokonywaną w czasie rzeczywistym, ocenę perfuzji i funkcji miokardium (Tiemann K et al. Echocardiography 1999; 16: 799–809). Poprzednie badania wykazały, że perfuzyjna echokardiografia kontrastowa wykonywane w trakcie obciążenia farmakologicznego poprawia wartość diagnostyczną i rokowniczą standardowego dwuwymiarowego badania echokardiograficznego u chorych, u których podejrzewano lub stwierdzono chorobę niedokrwienną serca (Porter TR et al. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 748–753; Basic D et al. J Am Soc Echocardiogr 2006; 19: 1203–1210). Chociaż wysiłek fizyczny jest preferowaną metodą wywołania niedokrwienia miokardium u aktywnych osób, dane dotyczące diagnostycznej i rokowniczej wartości perfuzyjnej echokardiografii kontrastowej wykonywanej w trakcie wysiłku fizycznego były ograniczone. W związku z zachęcającymi wynikami moich badań prowadzonych w ramach przewodu doktorskiego, a poświęconych diagnostyce niedokrwienia miokardium z

zastosowaniem perfuzyjnej echokardiografii kontrastowej w trakcie próby wysiłkowej na ergometrze rowerowym, zdecydowałem się kontynuować prace badawcze w tym zakresie i opublikowałem cykl prac mających na celu określenie wartości diagnostycznej i rokowniczej tej metody. Prezentowane badania wykazały, że perfuzyjna echokardiografia kontrastowa jest możliwa do wykonania w trakcie próby wysiłkowej na ergometrze rowerowym i pozwala na wykrycie choroby niedokrwiennej serca (Miszański-Jamka T et al. *Echocardiography* 2007; 24: 638–648; Miszański-Jamka T et al. *Echocardiography* 2013; 30: 392–400). Określone osobno dla jakościowej i ilościowej oceny perfuzji miokardium punkty odcięcia dla odwracalnych zaburzeń perfuzji umożliwiły wiarygodną identyfikację obszarów niedokrwienia miokardium (Miszański-Jamka T et al. *Echocardiography* 2007; 24: 638–648; Miszański-Jamka T et al. *Echocardiography* 2013; 30: 392–400). Perfuzyjna echokardiografia kontrastowa poprawiła czułość i dokładność standardowej dwuwymiarowej echokardiografii obciążeniowej na ergometrze rowerowym (Miszański-Jamka T et al., *Int J Cardiol* 2009; 136:47–55). Przewaga diagnostyczna tej metody wynikała z możliwości wykrywania zaburzeń perfuzji mięśnia sercowego bez towarzyszących zaburzeń jego kurczliwości. Stanowiło to odzwierciedlenie obserwowanych w trakcie niedokrwienia różnic pomiędzy zaburzeniami perfuzji i kurczliwości miokardium w czasie ich wystąpienia i rozległości objętego nimi obszaru (Leong-Poi H et al. *Circulation* 2002; 105: 98–92). W porównaniu ze standardowym dwuwymiarowym badaniem echokardiograficznym perfuzyjna echokardiografia kontrastowa poprawiła możliwości wykrycia w trakcie próby obciążeniowej na ergometrze rowerowym choroby niedokrwiennej serca u chorych bez przebytego zawału serca oraz z mniej rozległym i mniej nasilonym niedokrwieniem miokardium (Miszański-Jamka T et al. *Int J Cardiol* 2009; 136: 47–55). Badanie to poprawiło także możliwość rozpoznania choroby wielonaczyniowej oraz niedokrwienia miokardium w obszarze lewej komory nie objętej zawałem (Miszański-Jamka T et al. *Int J Cardiol* 2009; 136: 47–55).

Opublikowane wyniki badań należały do pierwszych, w których przedstawiono wartość rokowniczą perfuzyjnej echokardiografii kontrastowej w czasie próby wysiłkowej na ergometrze rowerowym. Metoda ta poprawiała wartość rokowniczą standardowej dwuwymiarowej echokardiografii obciążeniowej na ergometrze rowerowym u chorych, u których podejrzewano

lub stwierdzono obecność choroby niedokrwiennej serca (Miszański-Jamka T et al. J Am Soc Echocardiography 2009; 22: 1220–1227). Okres 4,5 roku bez incydentów sercowych, tj. zgonu sercowego, niezakończony zgonem zawału serca i/lub późnej rewaskularyzacji miokardium, przeżyło 93% osób z prawidłowym wynikiem oraz 55% osób z nieprawidłowym wynikiem perfuzyjnej echokardiografii kontrastowej wykonanej w trakcie wysiłku na ergometrze rowerowym ( $p = 0,001$ ) (Miszański-Jamka T et al. J Am Soc Echocardiography 2009; 22: 1220–1227). Należy podkreślić, że perfuzyjna echokardiografia kontrastowa umożliwiła stratyfikację ryzyka sercowego u osób z prawidłowym wynikiem standardowej dwuwymiarowej echokardiografii obciążeniowej na ergometrze rowerowym. W tej podgrupie okres 4,5 roku bez incydentów sercowych przeżyło 93% osób z prawidłowym wynikiem oraz 69% osób z nieprawidłowym wynikiem perfuzyjnej echokardiografii kontrastowej ( $p=0,01$ ) (Miszański-Jamka T et al. J Am Soc Echocardiography 2009; 22: 1220–1227).

Biorąc pod uwagę konieczność precyzyjnej diagnostyki i oceny rokowania u chorych z podejrzeniem niedokrwienia mięśnia sercowego, przedstawione wyniki mogą mieć kilka ważnych implikacji. Po pierwsze, dane sugerują, że perfuzyjną echokardiografię kontrastową można wykonać w trakcie próby obciążeniowej na ergometrze rowerowym w celu wykrycia choroby niedokrwiennej serca. Po drugie, metoda ta może być szczególnie przydatna u chorych bez indukowanego obciążeniem regionalnych zaburzeń kurczliwości miokardium, bez przebytego zawału serca w wywiadzie oraz z mniej nasiloną i rozległą chorobą niedokrwinną serca. Po trzecie, można rozważyć wykonanie perfuzyjnej echokardiografii kontrastowej do oceny rokowania i stratyfikacji ryzyka sercowego u osób z prawidłowym wynikiem standardowej echokardiografii obciążeniowej. Należy jednak pamiętać, że – ze względu na możliwe ograniczenia techniczne wykonania tego badania w trakcie próby wysiłkowej – istnieje konieczność weryfikacji powyższych danych pod kątem ich przydatności w codziennej praktyce klinicznej.



## **Podsumowanie**

- Perfuzyjna echokardiografia kontrastowa może być wykonywana w trakcie próby obciążeniowej na ergometrze rowerowym. Badanie to pozwala na wiarygodne rozpoznanie choroby niedokrwiennej serca oraz poprawia wartość diagnostyczną i rokowniczą standardowej dwuwymiarowej echokardiografii obciążeniowej na ergometrze rowerowym. Korzyść diagnostyczną z dodatkowego wykonania perfuzyjnej echokardiografii odnoszą przede wszystkim osoby bez przebytego zawału serca w wywiadzie, które mają mniej nasiloną i rozległą chorobą niedokrwinną serca, a poprawa oceny rokowania wynikająca z tego badania jest szczególnie widoczna u osób z prawidłowym wynikiem dwuwymiarowej echokardiografii obciążeniowej.
- Powyższe dane mogą być pomocne w określeniu czy klinicznie uzasadnione jest dodatkowe wykonanie perfuzyjnej echokardiografii kontrastowej w trakcie standardowej dwuwymiarowej echokardiograficznej próby obciążeniowej na ergometrze rowerowym celem poprawy wykrywania niedokrwienia mięśnia sercowego oraz bardziej precyzyjnego określenia rokowania u chorych, u których podejrzewana lub stwierdzona jest obecność choroby niedokrwiennej serca.

## **B. Wartość diagnostyczna i rokownicza tomografii komputerowej tętnic wieńcowych u osób z podejrzeniem choroby niedokrwiennej serca**

W ostatnim czasie nastąpił rozwój tomografii komputerowej, która stała się przydatnym narzędziem do nieinwazyjnej oceny tętnic wieńcowych. Opublikowane prace wykazały potencjał tej metody w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca oraz ocenie rokowania i stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego w różnych grupach chorych (Patel MR et al. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 1995–2027; Bamberg F et al. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 2426–2436). Obiecujące wyniki przeprowadzonych prac otworzyły nowe obszary badawcze oraz pozwoliły uzyskać odpowiedź na kilka istotnych pytań odnośnie możliwości zastosowania tej techniki w praktyce klinicznej. Pomimo licznych doniesień jak dotąd nie ustalono jednoznacznie, czy tomografia komputerowa tętnic wieńcowych może być przydatna u osób bez objawów choroby

niedokrwiennej serca, ale o bardzo dużym ryzyku jej występowania, oraz czy i które dane obrazowe uzyskane w trakcie tego badania mogą mieć znaczenie rokownicze u osób, u których podejrzewa się obecność tej choroby. W celu poszerzenia wiedzy w powyższym zakresie moje prace badawcze skupiły się na określeniu, czy tomografia komputerowa tętnic wieńcowych może być użyteczna w wykrywaniu i ocenie choroby tętnic wieńcowych u pozostających bez objawów sercowych chorych na chorobę tętnic kończyn dolnych, a także na ocenie, czy dokonana na podstawie tego badania charakterystyka zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych może być pomocna w ocenie rokowania u osób z podejrzeniem choroby niedokrwiennej serca.

Przeprowadzone badanie, mające na celu ocenę wartości diagnostycznej tomografii komputerowej tętnic wieńcowych, wykazało, że metoda ta może być przydatna w wykrywaniu i ocenie choroby tętnic wieńcowych u pozostających bez dolegliwości sercowych chorych na chorobę tętnic kończyn dolnych (Miszański-Jamka T et al. Pol Arch Med. Wewn 2013; 123: 657–663). Opublikowane dane pokazały, że pomimo braku objawów sercowych u większości chorych na chorobę tętnic kończyn dolnych występują zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych, a u jednej trzeciej z nich stwierdza się istotne ich przewężenia przy dużej częstotliwości występowania choroby wielonaczyniowej. Rozległość istotnej choroby tętnic wieńcowych wiązała się z małymi wartościami indeksu kostka-ramię oraz nieprawidłową grubością kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych. Obserwacja ta wskazała na zasadność podejrzenia istotnej choroby tętnic wieńcowych u chorych z bardziej nasiloną chorobą tętnic kończyn dolnych oraz z chorobą tętnic szyjnych. Wśród chorych z istotną chorobą tętnic wieńcowych proporcja liczby osób z jej postacią wielonaczyniową do liczby osób z jej postacią jednonaczyniową była większa a) gdy wskaźnik kostka-ramię znajdował się poniżej mediany niż gdy był on jej równy lub większy (8:4 vs 1:9,  $p = 0,01$ ) oraz b) gdy grubość kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych była nieprawidłowa niż gdy była ona prawidłowa (7:3 vs 2:10,  $p = 0,01$ ). Należy podkreślić, że niższe wartości wskaźnika kostka-ramię oraz nieprawidłowa grubość kompleksu intima-media wiązała się z większą liczbą zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia niekorzystnych incydentów sercowych w przyszłości. Potwierdzało to

znaną z wcześniejszych doniesień wartość obu parametrów w ocenie rokowania u chorych z chorobą tętnic kończyn dolnych.

W przeprowadzonym badaniu, które miało na celu określenie wartości rokowniczej tomografii komputerowej tętnic wieńcowych, wykazano, że u chorych z podejrzeniem choroby niedokrwiennej serca technika ta może służyć do stratyfikacji ryzyka sercowego i predykcji wystąpienia złożonych punktów końcowych, takich jak: a) zgon sercowy i niezakończony zgonem zawał serca czy b) zgon sercowy, niezakończony zgonem zawał serca i późna rewaskularyzacja miokardium (Miszański-Jamka T et al. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012; 28: 621–631). Obecność prawidłowych tętnic wieńcowych wiązała się z doskonałym rokowaniem, natomiast stopień przewężenia światła naczynia oraz morfologia i rozległość zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych determinowały wystąpienie niekorzystnych incydentów sercowych. Opublikowane dane wskazywały, że liczba segmentów tętnic wieńcowych ze zmianami nieuwapnionymi, mieszanymi (tj. zawierającymi komponent uwapniony i nieuwapniony) oraz uwapnionymi, ma znaczenie rokownicze. Obciążenie nieuwapnionymi i mieszanymi zmianami miażdżycowymi dostarczało dodatkowych informacji rokowniczych w stosunku do danych klinicznych i podstawowych danych angiograficznych, takich jak: lokalizacja zmiany miażdżycowej, stopień przewężenia naczynia i liczba objętych chorobą naczyń wieńcowych i co ważne poprawiało predykcję obu definiowanych powyżej punktów końcowych ( $p < 0,01$ ). Na podstawie obecnych badań można stwierdzić, że lista czynników rokowniczych odnoszących się do morfologii zmian miażdżycowych została poszerzona i obejmuje także takie czynniki, jak: dodatnia przebudowa (positive remodelling) tętnicy wieńcowej, blaszka miażdżycowa o małej atenuacji czy zmiana miażdżycowa o typie NRS (ang. napkin ring sign) (Otsuka K et al. *J Am Coll Cardiol Img* 2013; 6: 448–457). Należy jednak podkreślić, że przedstawiane powyżej wyniki w momencie ich publikacji istotnie poszerzyły ówczesną wiedzę i pokazały, że obok danych klinicznych i podstawowych danych angiograficznych morfologia blaszki miażdżycowej oceniana w badaniu tomografii komputerowej ma istotny wpływ na odległe rokowanie.

Biorąc pod uwagę wartość diagnostyczną i rokowniczą tomografii komputerowej tętnic wieńcowych przedstawione wyniki mogą mieć kilka istotnych implikacji. Po pierwsze, istotne przewężenia tętnic wieńcowych należy podejrzewać u pozostających bez objawów sercowych chorych na chorobę tętnic kończyn dolnych, w szczególności u tych, którzy mają bardziej nasilone ich niedokrwienie oraz mają ultrasonograficzne cechy zajęcia tętnic szyjnych. Co ważne, diagnostyka choroby niedokrwiennej serca w tej grupie chorych może być oparta na tomografii komputerowej tętnic wieńcowych. Po drugie, ocena rokowania u chorych z podejrzeniem choroby niedokrwiennej serca, którzy byli diagnozowani za pomocą tomografii komputerowej tętnic wieńcowych, powinna uwzględniać dokonaną w tym badaniu ocenę morfologii zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Przed wdrożeniem powyższych wniosków do praktyki klinicznej konieczne jest jednak przeprowadzenie kolejnych badań w celu określenia, w jakim stopniu zmiany uwidocznione w badaniu tomografii komputerowej tętnic wieńcowych mogą determinować dalsze postępowanie terapeutyczne, tak by poddani temu badaniu chorzy odnieśli wymierne korzyści kliniczne.

### **Podsumowanie**

- U nie zgłaszających dolegliwości sercowych chorych na chorobę tętnic kończyn istotne zmiany w tętnicach wieńcowych są częste. Występują one szczególnie często u chorych z małymi wartościami indeksu kostka-ramię oraz nieprawidłową grubością kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych.
- U chorych z podejrzeniem choroby niedokrwiennej serca oceniona w tomografii komputerowej morfologia zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych ma istotny wpływ na rokowanie i poprawia wartość rokowniczą modelu opartego na danych klinicznych oraz podstawowych danych angiograficznych.
- Prezentowane dane mogą być pomocne w określeniu roli tomografii komputerowej tętnic wieńcowych w wykrywaniu istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u pozostających bez objawów sercowych chorych na chorobę tętnic kończyn dolnych oraz w identyfikacji wśród osób z podejrzeniem choroby niedokrwiennej serca tych, którzy są szczególnie zagrożeni wystąpieniem niekorzystnych incydentów sercowych.

### **C. Wartość rokownicza rezonansu magnetycznego serca u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST**

U chorych z zawałem serca rezonans magnetyczny jest najdokładniejszym badaniem do oceny dysfunkcji i uszkodzenia mięśnia lewej i prawej komory. We wczesnej fazie po ostrym niedokrwieniu miokardium badanie to umożliwia identyfikację i ocenę strefy martwicy, obturacji mikrokrążenia, krwawienia czy obszaru objętego ryzykiem niedokrwienia. W przebiegu zawału serca z uniesieniem odcinka ST dochodzi często do zawału prawej komory, który może wystąpić u 50% chorych z zawałem ściany dolnej i 10% chorych z zawałem ściany przedniej (Zehender M et al. *N Engl J Med* 1993; 328: 981–988; Cabin HS et al. *Am Heart J* 1987; 113: 16–23). U chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST leczonych pierwotną angioplastyką uszkodzenie miokardium lewej komory jest istotnym czynnikiem rokowniczym (Wu E et al. *Heart* 2008; 94: 730–736). W dotychczasowych badaniach ryzyko związane z wystąpieniem zawału prawej komory oceniano głównie u chorych z zawałem serca leczonych trombolitycznie lub nie otrzymujących terapii reperfuzyjnej (Zornoff LA et al. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1450–1455; Mehta SR et al., *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 37–43; Bueno H et al. *Circulation* 1998; 98: 1714–1720). Brakowało natomiast danych dotyczących wartości rokowniczej zawału prawej komory u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, którzy byli leczeni pierwotną angioplastyką. Biorąc pod uwagę dokładność i powtarzalność rezonansu magnetycznego serca w ocenie prawej komory zostało przeprowadzone badanie, które miało na celu ocenę wartości rokowniczej ocenianego za pomocą tej metody uszkodzenia prawej komory u chorych po ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST, leczonych pierwotną angioplastyką.

Prezentowane badanie jako pierwsze wykazało, że u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST leczonych pierwotną angioplastyką, obok danych klinicznych i określonych w rezonansie magnetycznym wykładników uszkodzenia lewej komory, parametry uszkodzenia prawej komory – tj. jej dysfunkcja skurczowa i zawał jej wolnej ściany – należą do niezależnych czynników rokowniczych (Miszański-Jamka T et al. *J Am Coll Cardiol Img* 2010; 3: 1237–1246). W

porównaniu z chorymi bez niekorzystnych incydentów sercowych, definiowanych jako zgon sercowy, niezakończony zgonem zawał serca i hospitalizacja z powodu dekompensacji niewydolności serca, u chorych z incydentami sercowymi w trakcie 4-letniej obserwacji częściej występował zawał serca (44% vs 17%,  $p = 0,007$ ) i dysfunkcja skurczowa (38% vs 15%,  $p = 0,009$ ) prawej komory. 4-letnie przeżycie u chorych z zawałem i bez zawału prawej komory wynosiło odpowiednio 42% i 71% ( $p=0,002$ ), a u chorych z nieprawidłową i prawidłową funkcją skurczową prawej komory odpowiednio 42% i 70% ( $p=0,004$ ). Co ważne, frakcja wyrzutowa oraz rozległość zawału prawej komory poprawiały wartość rokowniczą modelu opartego na danych klinicznych oraz parametrach lewokomorowych, takich jak frakcja wyrzutowa i rozległość obszaru zawału. Pomiar frakcji wyrzutowej prawej komory umożliwił stratyfikację ryzyka sercowego u chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory. U tych osób 4-letnie przeżycie bez incydentów sercowych stwierdzono u 67% chorych z prawidłową czynnością i 40% chorych z nieprawidłową czynnością skurczową prawej komory ( $p = 0,049$ ). Co ciekawe, w zależności od lokalizacji zawału lewej komory wykładniki uszkodzenia prawej komory miały zróżnicowany wpływ na rokowanie. U chorych z zawałem ściany przedniej rokowanie wiązało się z funkcją skurczową prawej komory, a nie z jej zawałem. Natomiast u chorych z zawałem ściany dolnej rokowanie było determinowane w większym stopniu przez zawał prawej komory niż przez jej dysfunkcję skurczową. Korespondowało to z faktem, że w zawałach ściany przedniej dysfunkcja skurczowa prawej komory była głównie związana z dysfunkcją skurczową lewej komory, a w zawałach ściany dolnej z zawałem prawej komory.

Wobec konieczności identyfikacji w przebiegu zawału serca z uniesieniem odcinka ST chorych obarczonych dużym ryzykiem sercowym wyniki prezentowanego badania mogą mieć istotne implikacje. Po pierwsze, uzyskane dane potwierdzają, że zajęcie prawej komory jest częste u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST. Po drugie, w przypadku podejrzenia uszkodzenia prawej komory rezonans magnetyczny serca może być rozważony jako wiarygodne badanie do jego rozpoznania i oceny. Po trzecie, ocenę uszkodzenia prawej komory można wykorzystać do poprawy oceny rokowania u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, w szczególności u tych, u których stwierdza się obniżoną czynność skurczową lewej komory.

Przed rutynowym wykonaniem rezonansu magnetycznego serca u chorych we wczesnej fazie po ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST konieczne jest jednak określenie, w jakim stopniu takie postępowanie może wpłynąć na zmianę strategii leczenia i przynieść korzyści kliniczne w tej grupie chorych.

### **Podsumowanie**

- Dysfunkcja skurczowa oraz martwica prawej komory należą do niezależnych czynników rokowniczych u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST leczonych pierwotną angioplastyką. W porównaniu do danych klinicznych i wykładników uszkodzenia lewej komory powyższe parametry prawokomorowe dostarczają dodatkowych informacji rokowniczych, a ocena funkcji skurczowej prawej komory może być szczególnie przydatna do stratyfikacji ryzyka sercowego u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST i obniżoną czynnością skurczową lewej komory.
- Przedstawiane badanie może być pomocne w określeniu klinicznej wartości rezonansu magnetycznego serca u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST pod kątem możliwości oceny uszkodzenia obu komór i określenia rokowania.

Z poważaniem