Gdański Uniwersytet Medyczny

Wydział Lekarski

Lek. Edyta Dąbrowska

Ocena zmian strukturalnych i czynnościowych mikrokrążenia i dużych naczyń u chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz przerostem i dysfunkcją rozkurczową lewej komory serca.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:

Prof. dr hab. med. Krzysztof Narkiewicz

Gdańsk 2020

Składam serdeczne podziękowania

Mojemu Promotorowi Panu Prof. dr. hab. med. Krzysztofowi Narkiewiczowi za ogromną motywację, wielkie wsparcie merytoryczne, nieocenioną życzliwość oraz stworzenie wyjątkowych możliwości do rozwoju naukowego.

JM Rektorowi i Kierownikowi I Katedry i Kliniki Kardiologii GUMed Panu Prof. dr hab. med. Marcinowi Gruchale za ogromne zaangażowanie w stawianiu moich pierwszych naukowych kroków oraz wsparcie w rozwoju zawodowym.

Pani dr hab. n. med. Joannie Haraźny oraz Panu dr hab. med. Jackowi Wolfowi za pomoc i wsparcie merytoryczne oraz wielką życzliwość.

Zespołowi Katedry i Kliniki Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii oraz I Katedry i Kliniki Kardiologii GUMed za współpracę w miłej i przyjaznej atmosferze.

Mężowi Pawłowi, Rodzicom oraz Najbliższym za oddanie, poświęcenie oraz wsparcie w realizowaniu życiowych celów.

Pracę dedykuję mojemu ukochanemu Mężowi, Rodzicom oraz Dzieciom.

Spis treści

1. Wykaz stosowanych skrótów 5
2. Wykaz prac wchodzących w skład rozprawy 8
3. Streszczenie w języku polskim 10
3.1. Wprowadzenie 10
3.2. Hipotezy badawcze 14
3.3. Cele pracy 15
3.4. Materiał i metodyka badań 16
3.5. Omówienie publikacji wchodzących w skład rozprawy 19
3.5.1. Publikacja 1. 20
3.5.2. Publikacja 2. 21
3.5.3. Publikacja 3. 23
3.5.4. Publikacja 4. 25
3.6. Wnioski 27
4. Streszczenie w języku angielskim 28
4.1. Introduction 28
4.2. Hypotheses 31
4.3. The aims of the study 32
4.4. Materials and methods 33
4.5. Publications that form the doctoral dissertation 36
4.5.1. Publication 1. 37
4.5.2. Publication 2. 38
4.5.3. Publication 3. 40
4.5.4. Publication 4. 42
4.6. Conclusions 44
5. Piśmiennictwo 45
6. Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej 48
7. Źródła finansowania pracy 86

1. Wykaz stosowanych skrótów

A	maksymalna prędkość późnorozkurczowego napływu przez zastawkę mitralną *(ang. late peak diastolic transmitral flow velocity)*
BMI	wskaźnik masy ciała (*ang. body mass index)*
BP	ciśnienie tętnicze (*ang. blood pressure)*
DBP	ciśnienie rozkurczowe *(ang. diastolic blood pressure)*
DD	dysfunkcja rozkurczowa *(ang. diastolic dysfunction)*
DecT	czas deceleracji wczesnego napływu mitralnego *(ang. deceleration time of the early mitral inflow)*
E	maksymalna prędkość wczesnorozkurczowego napływu przez zastawkę mitralną *(ang. early peak diastolic transmitral flow velocity)*
E/A	stosunek wczesnorozkurczowej do późnorozkurczowej prędkości napływu przez zastawkę mitralną *(ang. ratio of peak early to late diastolic transmitral flow velocity)*
e'_{lat}	wczesnorozkurczowa prędkość części bocznej pierścienia mitralnego *(ang. lateral mitral annulus early diastolic velocity)*
e'_{sept}	wczesnorozkurczowa prędkość części przegrodowej pierścienia mitralnego *(ang. septal mitral annulus early diastolic velocity)*
e'_{avg}	uśredniona wartość wczesnorozkurczowych prędkości części bocznej oraz przegrodowej pierścienia mitralnego *(ang. average of lateral and septal mitral annulus early diastolic velocities)*
E/e'_{avg}	stosunek maksymalnej prędkości wczesnorozkurczowego napływu przez zastawkę mitralną do uśrednionej wartości wczesnorozkurczowych prędkości części przegrodowej oraz bocznej pierścienia mitralnego *(ang. the ratio of early peak diastolic transmitral flow velocity to average of lateral and septal mitral annulus early diastolic velocities)*
eGFR	szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (*ang. estimated glomerular filtration rate*)
HF	niewydolność serca *(ang. heart failure)*

HFmrEF	niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową (*ang. heart failure with mid-range ejection fraction)*
HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (*ang. heart failure with preserved ejection fraction)*
HFrEF	niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (*ang. heart failure with reduced ejection fraction)*
HT	nadciśnienie tętnicze *(ang. hypertension)*
IMT	grubość kompleksu intima-media *(ang. intima media thickness)*
IVSD	wymiar przegrody międzykomorowej *(ang. intraventricular septal diameter)*
LAV	objętość lewego przedsionka *(ang. left atrial volume)*
LAVI	indeksowana objętość lewego przedsionka *(ang. left atrial volume index)*
LD	wymiar średnicy światła naczynia *(ang. lumen diameter)*
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory *(ang. left ventricular ejection fraction)*
LVH	przerost lewej komory *(ang. left ventricular hypertrophy)*
LVM	masa lewej komory (*ang. left ventricular mass)*
LVMI	indeksowana masa lewej komory *(ang. left ventricular mass index)*
MBP	średnie ciśnienie tętnicze *(ang. mean blood pressure)*
OD	zewnętrzny wymiar średnicy naczynia *(ang. outer diameter)*
PP	ciśnienie tętna *(ang. pulse pressure)*
PWV	prędkość fali tętna *(ang. pulse wave velocity)*
RCF	siatkówkowy przepływ kapilarny *(ang. retinal capillary blood flow)*
SBP	ciśnienie skurczowe (*ang. systolic blood pressure*)
SLDF	skaningowa laserowa przepływometria dopplerowska *(ang. scanning laser Doppler flowmetry)*
TRV	maksymalna prędkość fali niedomykalności trójdzielnej *(ang. peak velocity of tricuspid regurgitation)*

WCSA	pole przekroju ściany naczynia *(ang. wall cross sectional area)*
WLR	współczynnik grubości ściany do średnicy jego światła *(ang. wall to lumen ratio)*
WT	grubość ściany naczynia *(ang. wall thickness)*

2. Wykaz prac wchodzących w skład rozprawy

Rozprawa doktorska stanowi cykl czterech poniższych publikacji. Doktorantka w każdej z nich jest pierwszym autorem:

1. **Dąbrowska E,** Harazny JM, Wolf J, Szulc U, Narkiewicz K. ***The eye - a window to cardiovascular diseases.*** Arterial Hypertension, DOI : 10.5603/AH.a2020.0006.
   Impact Factor*:* -
   Punktacja MNiSW*:* 20

2. **Dąbrowska E**, Fijałkowski M, Narkiewicz K, Gruchała M. ***Kiedy rozpoznać niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory?*** Terapia 2016, 24, 9, 1: 5-8.
   Impact Factor*:* -
   Punktacja MNiSW:-

3. **Dąbrowska E**, Harazny JM, Miszkowska-Nagórna E, Stefański A, Graff B, Kunicka K, Świerblewska E, Rojek A, Szyndler A, Gąsecki D, Wolf J, Gruchała M, Laurent S, Schmieder RE, Narkiewicz K. ***Aortic stiffness is not only associated with structural but also functional parameters of retinal microcirculation.*** Microvasc Res. 2020 May; 129:103974. DOI: 10.1016/j.mvr.2020.103974.
   Impact Factor: 2.604
   Punktacja MNiSW: 70

4. **Dąbrowska E**, Harazny JM, Miszkowska-Nagórna E, Stefański A, Graff B, Kunicka K, Świerblewska E, Rojek A, Szyndler A, Wolf J, Gruchała M, Schmieder RE, Narkiewicz K. ***Lumen narrowing and increased wall to lumen ratio of retinal microcirculation are valuable biomarkers of hypertension-mediated cardiac damage.*** Blood Press. DOI: 10.1080/08037051.2019.1657769.
   Impact Factor: 2.292
   Punktacja MNiSW: 70

Sumaryczny współczynnik Impact Factor: 4.896
Sumaryczna punktacja ministerstwa: 160

Ponadto, warto podkreślić, że wyniki przeprowadzonych badań zostały zaprezentowane przez Doktorantkę na poniższych konferencjach krajowych i międzynarodowych:

- praca ***Lumen narrowing of retinal arterioles is a valuable biomarker of cardiac damage.*** została zaprezentowana w formie ustnej na *29th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection*, Mediolan, Włochy, 21-24.06.2019 r.

- praca ***Aortic stiffness is not only associated with structural but also functional parameters of microcirculation*** została zaprezentowana w formie plakatowej na *29th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection*, Mediolan, Włochy, 21-24.06.2019 r.

- praca ***Changes in retinal microcirculation are valuable biomarkers of left ventricular structure and function abnormalities*** została zaprezentowana w formie plakatowej na *Konferencji Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego*, Warszawa, 14-15.06.2019 r.

- praca ***The role of structural and functional alterations of large arteries in ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in patients with essential hypertension*** została zaprezentowana w formie ustnej na *27th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection,* Mediolan, Włochy, 16-19.06.2017 r.

- praca ***The relationship between retinal microcirculation and large arteries in patients with essential hypertension*** została zaprezentowana w formie plakatowej na *27th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection,* Mediolan, Włochy, 16-19.06.2017 r.

- praca ***Rola zmian strukturalnych i czynnościowych mikrokrążenia i dużych naczyń w etiopatogenezie przerostu oraz dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca u chorych z nadciśnieniem tętniczym*** została zaprezentowana w formie ustnej i otrzymała wyróżnienie na *24th International Student Scientific Conference*, Gdańsk, 18-20.05.2016 r.

3. Streszczenie w języku polskim

3.1. Wprowadzenie

Nadciśnienie tętnicze (*ang. hypertension*, HT) – pomimo znacznego rozwoju działań profilaktycznych oraz postępu w zakresie diagnostyki i leczenia w ostatnich dekadach – stanowi coraz większy problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny w Polsce i w wielu krajach na świecie [1,2]. Częstość występowania HT w populacji osób dorosłych wynosi 30-45% [3], a szacuje się, że do roku 2025 może wzrosnąć o 15-20% [4]. HT stanowi główny, modyfikowalny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, m.in. choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca czy udaru mózgu [2]. Dowiedziono liniowy związek między wartościami ciśnienia tętniczego (*ang. blood pressure,* BP) a zapadalnością i śmiertelnością z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego [5]. Ryzyko wystąpienia niewydolności serca (*ang. heart failur*e, HF) u chorych na HT jest dwukrotnie wyższe u mężczyzn i trzykrotnie wyższe u kobiet w porównaniu do osób zdrowych [6]. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących diagnostyki i leczenia HF wyróżniono HF z zachowaną (*ang. heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF), pośrednią (*ang. heart failure with mid-range ejection fraction,* HFmrEF) i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (*ang. heart failure with reduced ejection fraction,* HFrEF) [7]. Pacjenci z HFpEF oraz HFrEF mają istotnie różniące się tło etiologiczne [8,9]. W grupie pacjentów z HFpEF w porównaniu do HFrEF dominują osoby starsze, kobiety, częściej obserwuje się u nich HT, a istotnie rzadziej chorobę niedokrwienną serca [8,9]. Z uwagi na to, jak częstym problemem w codziennej praktyce lekarskiej jest HT oraz rozwijające się wtórnie powikłania sercowe, podjęty przeze mnie temat rozprawy doktorskiej obejmował pacjentów z pierwotnym HT, z wyszczególnieniem tych, u których doszło do rozwoju uszkodzenia serca bez klinicznej manifestacji choroby. Dokonałam analizy zarówno budowy jak i funkcji mikrokrążenia, dużych naczyń oraz serca, a także oceniałam zależności pomiędzy zmianami zachodzącymi w powyższych obszarach układu krążenia w przebiegu HT.

Interakcje między mikrokrążeniem, makrokrążeniem oraz sercem w nadciśnieniu tętniczym.

Mikrokrążenie, makrokrążenie oraz serce stanowią trzy ściśle związane ze sobą komponenty układu krążenia. Analiza zmian morfologicznych oraz procesów patofizjologicznych zachodzących w nadciśnieniu tętniczym wymaga zatem wniknięcia w każdy powyższy komponent oraz zbadania interakcji między nimi, co podjęto w niniejszej rozprawie doktorskiej.

Wskutek podwyższonego BP – w naczyniach mikrokrążenia dochodzi do zwiększonego napięcia mięśniówki gładkiej ścian oraz wazokonstrykcji celem ochrony przed nadciśnieniowym uszkodzeniem narządowym [10]. Przy chronicznie podwyższonym BP, dochodzi do trwałej przebudowy naczyń mikrokrążenia. Typowy dla nadciśnienia pierwotnego eutroficzny dośrodkowy remodeling, opisany po raz pierwszy przez Mulvany'ego i współpracowników w 1996 roku, polega na zwężeniu światła mikronaczyń, reorganizacji ściany naczyniowej bez zmiany jej objętości, co wpływa na zwiększenie współczynnika grubości ściany naczynia do jego światła *(ang. wall to lumen ratio,* WLR*)* [11]. Opierając się na równaniu francuskiego fizyka i fizjologa Jean Louis Marie Poisseuille'a:

$$R=(8L\eta)/\pi r^2$$

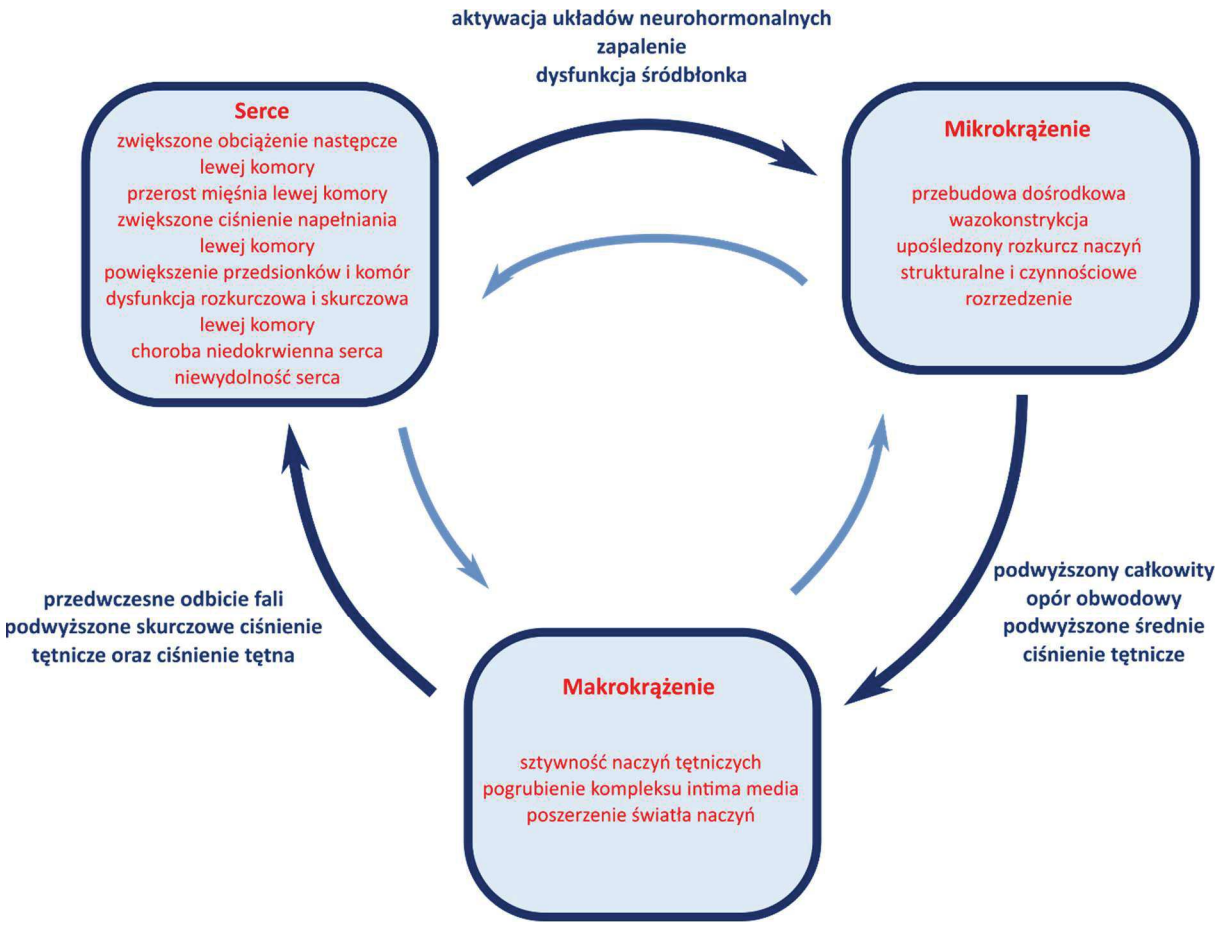
opisującym, iż opór naczyniowy (R) jest wprost proporcjonalny do lepkości cieczy (η) i długości naczynia (L), a odwrotnie proporcjonalny do czwartej potęgi promienia naczynia (r), możemy wnioskować, że nawet nieznaczne zmniejszenie średnicy światła mikronaczyń prowadzi do istotnego wzrostu oporu naczyniowego, który determinuje wartość średniego ciśnienia tętniczego (*ang. mean blood pressure,* MBP) [10]. Podwyższone MBP przyczynia się do zmian w obrębie dużych naczyń: pogrubienia kompleksu intima-media (*ang. intima media thickness,* IMT) oraz poszerzenia ich światła. Przebudowa ta wynika ze zmian zachodzących w ścianie naczyniowej m.in.: uszkodzenia włókien elastyny, wzrostu filamentów kolagenowych oraz hipertrofii komórek mięśniówki gładkiej, w rezultacie prowadząc do zmniejszonej podatności i zwiększonej sztywności dużych tętnic [10]. To z kolei, wpływając na szybkość fali tętna (*ang. pulse wave velocity*, PWV) oraz zjawisko odbicia fal prowadzi do podwyższenia centralnego ciśnienia skurczowego (*ang. systolic blood pressure,* SBP) i ciśnienia tętna (*ang. pulse pressure,* PP). Podwyższone ciśnienie centralne przyczynia się do zwiększonego obciążenia następczego lewej komory, a z upływem czasu do przerostu mięśnia lewej komory (*ang. left ventricular hypertrophy*, LVH) i jego zwiększonego zapotrzebowania na tlen [12]. Ponadto podwyższone centralne PP oraz obniżone ciśnienie

rozkurczowe (*ang. diastolic blood pressure,* DBP) wiąże się z obniżeniem perfuzji wieńcowej i prowadzi do niedotlenienia oraz uszkodzenia mięśnia sercowego.

Ponadto, zmiany zachodzące na poziomie mikrokrążenia- wazokonstrykcja, upośledzona rezerwa wazodylatacyjna i rozrzedzenie łożyska kapilarnego mogą bezpośrednio prowadzić do hipoperfuzji mięśnia sercowego oraz zwiększenia jego podatności na niedokrwienie w warunkach zwiększonego zużycia tlenu, ostatecznie prowadząc do nadciśnieniowego uszkodzenia narządowego. Wtórnie do upośledzenia funkcji serca dochodzi do nadmiernej aktywacji układów neurohormonalnych, tj. układu współczulnego i układu renina-angiotensyna-aldosteron. Aktywacja powyższych układów neurohormonalnych, z jednej strony poprzez wzrost ciśnienia tętniczego i zwiększenie objętości krwi krążącej umożliwia utrzymanie homeostazy krążeniowej, z drugiej zaś strony napędza błędne koło nadciśnienia poprzez uruchomienie kolejnej pętli patologicznych procesów w mikrokrążeniu, makrokrążeniu oraz sercu. Ponadto, należy podkreślić, że istotnymi modulatorami tych procesów są dodatkowe, niekorzystne efekty nadmiernej stymulacji ww. układów, m.in. stres oksydacyjny, proces zapalny czy dysfunkcja śródbłonkowa [13,14]. Powyżej opisane interakcje przedstawiono na Diagramie 1.

Jako, że Park i Schiffrin wykazali, że remodeling mikrokrążenia jest najczęstszą i prawdopodobnie najwcześniejszą postacią uszkodzenia narządowego w przebiegu HT [15], a Wong i współpracownicy dowiedli, że zmiany strukturalne zachodzące w mikrokrążeniu mogą nawet wyprzedzać i predysponować do wystąpienia HT czy HF [16,17], stąd w niniejszej rozprawie doktorskiej obszar mikrokrążenia oraz jego powiązania z układem dużych naczyń oraz serca stanowiły główne cele prowadzonych analiz.

Diagram 1. Interakcje zachodzące pomiędzy obszarami mikro-, makrokrążenia i serca w przebiegu nadciśnienia tętniczego.



3.2. Hipotezy badawcze

1. W przebiegu HT dochodzi do interakcji między obszarami mikrokrążenia, makrokrążenia oraz serca w zakresie występowania zmian strukturalnych i czynnościowych.

2. U pacjentów z HT powikłanym uszkodzeniem serca obserwuje się największe zmiany strukturalne i czynnościowe w mikro- i makrokrążeniu.

3. Badanie mikrokrążenia siatkówkowego może stanowić dodatkowe narzędzie służące do identyfikacji subklinicznych powikłań sercowych w przebiegu HT.

3.3. Cele pracy

Mikrokrążenie a makrokrążenie w odniesieniu do uszkodzenia serca w nadciśnieniu tętniczym:

1. Analiza parametrów mikrokrążenia i makrokrążenia w podgrupach: pacjenci z HT, pacjenci z HT i uszkodzeniem serca, osoby zdrowe.
2. Analiza potencjalnych zależności pomiędzy mikrokrążeniem a makrokrążeniem w zakresie parametrów strukturalnych i funkcjonalnych.

Mikrokrążenie a serce w nadciśnieniu tętniczym:

1. Analiza parametrów mikrokrążenia u pacjentów z HT z i bez uszkodzenia serca.
2. Analiza potencjalnych zależności pomiędzy mikrokrążeniem a sercem w przebiegu HT w zakresie parametrów strukturalnych i funkcjonalnych.
3. Ocena zmian w mikrokrążeniu w odniesieniu do zaawansowania NT wyrażonego poprzez obecność uszkodzenia serca.
4. Analiza potencjalnej przydatności parametrów mikrokrążenia siatkówkowego do identyfikacji uszkodzenia serca w NT.

3.4. Materiał i metodyka badań

Grupa badana

Do badania włączono pacjentów będących pod opieką Poradni Przyklinicznej Kliniki Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii - Regionalnego Centrum Nadciśnienia Tętniczego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku.

Kryteria włączenia do badania były następujące:

- pierwotne HT leczone przez minimum 1 rok,
- prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory (*ang. left ventricular ejection fraction,* LVEF) (u mężczyzn LVEF > 52%, u kobiet LVEF > 54%),
- wiek pacjenta 40-70 lat.

Kryteria wykluczenia z badania były następujące:

- wtórne HT,
- inne choroby sercowo – naczyniowe, uwzględniając niewydolność serca, chorobę niedokrwienną serca, arytmie, umiarkowaną lub zaawansowaną chorobę zastawkową, przebyty udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny,
- przewlekła choroba nerek z szacowanym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (*ang. estimated glomerular filtration rate,* eGFR) < 60 ml/min/1.73 m^2 (stadia G3a-G5),
- cukrzyca,
- choroby oczu: jaskra, zaćma,
- zaburzenia psychiczne, w tym zaburzenia depresyjne,
- ciąża.

Przeprowadzone badania

Z bazy 867 pacjentów z HT, jedynie 120 pacjentów spełniających ww. kryteria zostało zaproszonych do wykonania kolejnych badań:

- badań laboratoryjnych krwi (glukoza na czczo, morfologia, kreatynina, eGFR, lipidogram, kwas moczowy),
- badania ciśnienia krwi (gabinetowego oraz całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego)

- badania elektrokardiograficznego,
- badania echokardiograficznego.
- badania mikrokrążenia siatkówki oka metodą skaningowej laserowej przepływometrii dopplerowskiej (*ang. scanning laser Doppler flowmetry*, SLDF),
- badania PWV metodą tonometrii aplanacyjnej,
- badania ultrasonograficznego wysokiej rozdzielczości echo-tracking tętnicy szyjnej wspólnej.

Po zebraniu wyników powyższych badań, ostatecznie 88 pacjentów spełniało kryteria badania i zostało poddanych dalszej analizie. Grupę kontrolną stanowiły 32 osoby zdrowe, u których również wykonano powyższe badania.

Poszczególne metody badawcze zostały bardzo szczegółowo opisane w poniższych publikacjach.

Podział pacjentów na grupy podgrupy

W publikacji pt. *Aortic stiffness is not only associated with structural but also functional parameters of retinal microcirculation* uczestników badania podzielono na następujące grupy:

1. grupę z nadciśnieniem tętniczym (n=88),
2. wyodrębnioną z powyższej grupy podgrupę z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącym uszkodzeniem serca (n=33),
3. grupę kontrolną (n=32).

W publikacji pt. *Lumen narrowing and increased wall to lumen ratio of retinal microcirculation are valuable biomarkers of hypertension-mediated cardiac damage* uczestników badania podzielono na następujące grupy:

1. grupę z nadciśnieniem tętniczym bez uszkodzenia serca (n=55),
2. grupę z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącym uszkodzeniem serca (n=33),
3. grupę kontrolną (n=32).

Uszkodzenie serca zdefiniowano jako obecność LVH i/lub dysfunkcji rozkurczowej (*ang. diastolic dysfunction*, DD).

W odniesieniu do echokardiograficznych wytycznych Recommendations for Chamber Quantification by Echocardiography [18], LVH rozpoznawano, kiedy indeksowana masa lewej komory (*z ang. left ventricular mass index,* LVMI) wynosiła:

- u kobiet: LVMI > 95 g/m^2
- u mężczyzn: LVMI > 115 g/m^2.

W odniesieniu do echokardiograficznych wytycznych Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography [19], DD rozpoznawano na podstawie spełnienia minimum trzech z czterech poniższych kryteriów:

1. Wartość E/e'$_{avg}$ wynosząca > 14, gdzie:
   E stanowi maksymalną prędkość wczesnorozkurczowego napływu przez zastawkę mitralną *(ang. early peak diastolic transmitral flow velocity)*,
   e'$_{avg}$ stanowi uśrednioną wartość wczesnorozkurczowych prędkości części bocznej oraz przegrodowej pierścienia mitralnego *(ang. average of lateral and septal mitral annulus early diastolic velocities).*
2. Wartość wczesnorozkurczowej prędkości części przegrodowej pierścienia mitralnego *(ang. septal mitral annulus early diastolic velocity,* e'$_{sept}$) wynosząca < 7 cm/s lub wartość wczesnorozkurczowej prędkości części bocznej pierścienia mitralnego *(ang. lateral mitral annulus early diastolic velocity,* e'$_{lat}$) wynosząca < 10cm/s.
3. Wartość maksymalnej prędkości fali niedomykalności trójdzielnej (*ang. peak velocity of tricuspid regurgitation,* TRV) wynosząca > 2.8 m/s.
4. Objętość indeksowanej jamy lewego przedsionka (*ang. left atrial volume index,* LAVI) wynosząca > 34 ml/m^2.

Analiza statystyczna

Analiza statystyczna zebranych wyników została przeprowadzona za pomocą programu Statistica 13.1.336.0 (StatSoft Inc., Tulsa OK Oklahoma, USA) oraz pakietu statystycznego R package 3.2.3. Dokładny opis przeprowadzonych analiz znajduje się w poniższych publikacjach.

Etyka badania

Protokół badania został zatwierdzony przez Niezależną Komisję Bioetyczną ds. Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (nr zgody NKBBN/275/2012). Pisemna, świadoma zgoda każdego uczestnika została uzyskana przed włączeniem do badania.

3.5. Omówienie publikacji wchodzących w skład rozprawy

Na rozprawę doktorską składają się cztery publikacje, w tym dwie prace poglądowe oraz dwie prace oryginalne, opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych. Pierwsza praca poglądowa opisuje interakcje zachodzące pomiędzy obszarami mikro-, makrokrążenia oraz serca, a także przedstawia aktualny stan wiedzy na temat zależności pomiędzy zmianami zachodzącymi w mikronaczyniach siatkówki oka a chorobami kardiometabolicznymi. Druga praca poglądowa omawia kryteria rozpoznania HFpEF w oparciu o ostatnie wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2016 roku [7], ze szczególnym uwzględnieniem DD oraz LVH. Pierwsza praca oryginalna skupia się na ocenie zależności pomiędzy mikrokrążeniem a makrokrążeniem w zakresie zmian strukturalnych i czynnościowych u pacjentów z HT z wyszczególnieniem podgrupy pacjentów z uszkodzeniem serca tj. obecnością LVH i/lub DD mięśnia lewej komory serca. Druga praca oryginalna przedstawia zależności pomiędzy zmianami zachodzącymi w mikrokrążeniu a parametrami opisującymi LVH i DD mięśnia lewej komory serca w HT. Kolejność przedstawionych prac w logiczny sposób wprowadza w temat rozprawy doktorskiej.

3.5.1. Publikacja 1.

Pierwsza praca poglądowa pt. ***The eye - a window to cardiovascular diseases*** opublikowana w *Arterial Hypertension* stanowi wprowadzenie do prac oryginalnych oraz przedstawia interakcje zachodzące pomiędzy obszarami mikro-, makrokrążenia i serca. Praca podkreśla znaczenie badania mikrokrążenia, jako obszaru układu krążenia ściśle związanego zarówno z makrokrążeniem, jak i z sercem. Dzięki procesowi fototransdukcji zachodzącemu w oku i przystosowanym do tego transparentnym elementom strukturalnym (rogówka, soczewka, ciało szkliste) badanie mikrokrążenia siatkówki może odbywać się całkowicie nieinwazyjnie i in vivo za pomocą SLDF. Przewagą tej metody nad innymi technikami jest możliwość oceny nie tylko budowy, ale i funkcji mikrokrążenia oka. W publikacji opisano parametry strukturalne: wymiar średnicy światła naczynia (*ang. lumen diameter,* LD), wymiar zewnętrznej średnicy naczynia (*ang. outer diameter,* OD), grubość ściany naczynia (*ang. wall thickness,* WT), WLR oraz parametr funkcjonalny: siatkówkowy przepływ kapilarny (*ang. retinal capillary blood flow,* RCF), uzyskane za pomocą SLDF.

Ponadto, podkreślono wartość badania mikrokrążenia siatkówki oka, przedstawiając zależności między zachodzącymi w niej zmianami strukturalnymi bądź funkcjonalnymi a chorobami kardiometabolicznymi.

Opierając się na dotychczasowych badaniach, wykazano związek między przebudową mikronaczyń siatkówki oka a chorobami układu sercowo-naczyniowego, przewlekłą chorobą nerek czy cukrzycą. Ponadto, przedstawiono, że zmiany w siatkówce oka mogą nawet zwiększać ryzyko wystąpienia HT oraz HF [16,17]. Obserwowano spadek RCF w HT, mogący sugerować obecność hipoperfuzji tkankowej i ryzyko uszkodzenia narządowego [20]. Wykazano również obecność istotnie większych odległości między kapilarami w przewlekłej chorobie nerek w porównaniu do grupy kontrolnej, potwierdzając zjawisko rozrzedzenia mikrokrążenia w chorobach przewlekłych [21].

Podsumowując, publikacja ta przedstawia, jak wiele istotnych informacji niesie z sobą badanie mikrokrążenia, opisuje zmiany strukturalne i czynnościowe mikrokrążenia siatkówki oka występujące w różnych chorobach oraz sugeruje, iż obecność zmian mikronaczyniowych może pozwolić na bardziej precyzyjną ocenę subklinicznego uszkodzenia narządów docelowych oraz poprawić stratyfikację ryzyka i profilaktykę chorób sercowo-naczyniowych.

3.5.2. Publikacja 2.

Druga praca poglądowa pt. ***Kiedy rozpoznać niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory?*** opublikowana w *Terapii* miała na celu przedstawienie kryteriów diagnostycznych HFpEF na podstawie ostatnich wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2016 roku [7], w szczególności skupiając się kryteriach echokardiograficznych tejże jednostki chorobowej. Pacjenci z HT, posiadający jednocześnie cechy nadciśnieniowego uszkodzenia serca tj. LVH czy obecność DD należą do grupy wysokiego ryzyka rozwinięcia HF.

Praca w oparciu o dotychczasowe doniesienia naukowe przedstawia, jak istotnym problemem systemu ochrony zdrowia jest HF, bowiem odsetek chorych z HFpEF spośród wszystkich pacjentów z HF waha się w przedziale 22-73% w zależności od charakterystyki badanych populacji [7]. Pacjenci z HFpEF w porównaniu z HFrEF stanowią odrębną grupę chorych, znacznie różniących się pod względem czynników etiologicznych, charakterystyki demograficznej, chorób współistniejących, obrazu klinicznego oraz rokowania [7]. HT, migotanie przedsionków, przewlekła choroba nerek, przewlekła obturacyjna choroba płuc, obturacyjny bezdech senny, otyłość, zespół metaboliczny są częściej obserwowane u pacjentów z HFpEF niż z HFrEF [7].

HFpEF można rozpoznać na podstawie następujących kryteriów:

- obecności objawów przedmiotowych i podmiotowych HF
- podwyższonej wartości peptydów natriuretycznych w osoczu (BNP / NT-proBNP)
- obecności w badaniu echokardiograficznym:
  - LVEF ≥ 50% oraz
  - co najmniej jednego kryterium dodatkowego:
    a) obecności strukturalnej choroby serca (LVH i/lub poszerzenia jamy lewego przedsionka)
    b) DD.

Warto podkreślić, że do przebudowy mięśnia sercowego oraz rozwinięcia DD dochodzi jeszcze przed wystąpieniem pełnoobjawowej HF. Zatem podjęta w niniejszej rozprawie doktorskiej identyfikacja przebudowy serca, a także występujących równolegle nieprawidłowości w innych obszarach układu krążenia (mikro- czy makrokrążeniu) – jeszcze na etapie subklinicznym - może istotnie wpłynąć na stratyfikację ryzyka sercowo-

naczyniowego, postepowanie diagnostyczne i terapeutyczne, a dzięki temu znacząco poprawić rokowanie pacjentów z HF.

Parametry echokardiograficzne służące do rozpoznania dysfunkcji rozkurczowej omówione w ww. wytycznych były następujące:

- E,
- e'_{sept},
- e'_{lat},
- E/e',
- A- maksymalna prędkość późnorozkurczowego napływu przez zastawkę mitralną *(ang. late peak diastolic transmitral flow velocity)*,
- E/A- stosunek wczesnorozkurczowej do późnorozkurczowej prędkości napływu przez zastawkę mitralną *(ang. ratio of peak early to late diastolic transmitral flow velocity)*,
- IVRT- czas izowolumetrycznego rozkurczu *(ang. isovolumetric relaxation time)*,
- DecT- czas deceleracji wczesnego napływu mitralnego *(ang. deceleration time of the early mitral inflow).*

Niemniej jednak, należy zaznaczyć, że również w roku 2016 zostały opublikowane zalecenia dotyczące echokardiograficznej oceny dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca stworzone przez Europejskie Towarzystwo Obrazowania Sercowo-Naczyniowego oraz Amerykańskie Towarzystwo Echokardiograficzne [19]. Te wytyczne zostały powszechnie przyjęte w codziennej praktyce echokardiografistów w Polsce i na świecie i na ich podstawie stawiałam rozpoznanie dysfunkcji rozkurczowej u pacjentów włączonych do badania w niniejszej pracy doktorskiej. Szczegółowy opis tych kryteriów przedstawiłam w rozdziale Materiał i Metodyka badań.

3.5.3. Publikacja 3.

Wprowadzenie

Pierwsza praca oryginalna pt. ***Aortic stiffness is not only associated with structural but also functional parameters of retinal microcirculation*** opublikowana w *Microvascular Research* opisuje zależności pomiędzy obszarem mikrokrążenia a obszarem dużych naczyń w zakresie zmian strukturalnych i czynnościowych u pacjentów z HT z wyszczególnieniem pacjentów z uszkodzeniem serca. Dotychczasowe publikacje skupiały się na analizie parametrów strukturalnych mikrokrążenia w stosunku do zmian zachodzących w dużych naczyniach. Niniejsza publikacja natomiast, po raz pierwszy opisuje, że nie tylko zmiany morfologiczne mikrokrążenia, ale również czynnościowe wyrażone przez RCF mogą korelować ze zmianami makrokrążenia. Obniżony RCF obserwowany w nadciśnieniu tętniczym prowadzi do hipoperfuzji tkanek, a w konsekwencji do uszkodzenia narządowego, stąd parametr ten może stanowić wartościowe narzędzie diagnostyczne i wymaga wnikliwej oceny.

Wyniki

W pracy tej analizowano parametry mikro- i makrokrążenia w całej grupie z HT (n = 88) oraz w wyodrębnionej z tej grupy – podgrupie ze współistniejącym uszkodzeniem serca (n = 33).

W zakresie parametrów mikrokrążenia, LD tętniczek siatkówki oka w porównaniu do grupy kontrolnej był istotnie mniejszy grupie z HT, a z kolei najmniejszy w podgrupie z HT i uszkodzeniem serca. Inne parametry strukturalne i funkcjonalne mikrokrążenia nie różniły się między sobą na poziomie istotności statystycznej.

W zakresie parametrów opisujących makrokrążenie, PWV, centralne SBP, DBP i MBP oraz obwodowe SBP, DBP i MBP były istotnie wyższe w grupie pacjentów z HT, a najwyższe w podgrupie z HT i współistniejącym uszkodzeniem serca w porównaniu do grupy kontrolnej. IMT nie różniła się między grupami.

Najbardziej wartościowym znaleziskiem pracy było wykazanie, że PWV – stanowiąca złoty standard oceny sztywności tętnic - była odwrotnie skorelowana z parametrem opisującym funkcję mikrokrążenia- RCF. Korelacja ta występowała w całej grupie badanej, w grupie z HT, natomiast najsilniejsza była w podgrupie z HT i uszkodzeniem serca. W wieloczynnikowej analizie regresji, po skorygowaniu do wskaźnika masy ciała (*ang. body mass index*, BMI),

centralnego SBP, wieku i płci wykazano istotny i niezależny związek między PWV a RCF. Ponadto, po podzieleniu pacjentów z HT na dwie grupy wg PWV przyjmującej wartość > 10 m/s (uznanej jako wskaźnik sztywności tętnic oraz powikłań narządowych związanych z HT) wykazano, że w podgrupie z wyższymi wartościami PWV średnie wartości RCF były istotnie niższe.

Ponadto, centralne oraz obwodowe ciśnienia (SBP, DBP, MBP) były ujemnie skorelowane z OD oraz LD tętniczek siatkówki oka. W analizie regresji wieloczynnikowej potwierdzono, że ciśnienia centralne były istotnie i niezależnie związane z LD.

PP było dodatnio skorelowane z parametrami opisującymi budowę tętniczek siatkówki oka: WT, WCSA oraz WLR. Korelacje te były obserwowane wyłącznie u pacjentów z uszkodzeniem serca.

Inne parametry opisujące makrokrążenie: IMT, ciśnienie wzmocnienia czy wskaźnik augmentacji nie korelowały istotnie z parametrami opisującymi budowę i funkcję mikrokrążenia

Podsumowanie

U pacjentów z HT wykazano istotny i niezależny związek między PWV a RCF oraz między ciśnieniami centralnymi a LD tętniczek siatkówki oka. W podgrupie pacjentów z HT i współistniejącym uszkodzeniem serca obserwowano najsilniejszą korelację między PWV a RCF. W tej podgrupie wykazano również istotną zależność pomiędzy PP a WT, WCSA i WLR. Podsumowując zebrane wyniki można potwierdzić postawioną w tej publikacji hipotezę badawczą, zakładającą, że zachodzące w nadciśnieniu tętniczym zmiany w dużych naczyniach są niezależnie związane z przebudową naczyń mikrokrążenia oraz z obniżeniem przepływu kapilarnego krwi w siatkówce oka.

3.5.4. Publikacja 4.

Wprowadzenie

Druga praca oryginalna pt. ***Lumen narrowing and increased wall to lumen ratio of retinal microcirculation are valuable biomarkers of hypertension-mediated cardiac damage*** opublikowana w *Blood Pressure* skupia się na ocenie zmian strukturalnych i czynnościowych mikrokrążenia siatkówki oka w odniesieniu do uszkodzenia serca wtórnego do nadciśnienia tętniczego. LVH oraz DD są często obserwowane u pacjentów z HT i mogą prowadzić do rozwoju HF [22,23]. Poprzednie prace, mimo iż w większości opierały się na inwazyjnych technikach oceny mikrokrążenia, wykazały, że patomechanizmy zachodzące w tej części układu krążenia mogą leżeć u podstaw rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [15,24]. Stąd tez wysunięto hipotezę badawczą, zakładającą, że zmiany obserwowane w łożysku mikrokrążenia mogą służyć jako dodatkowe narzędzie do identyfikacji chorych z powikłaniami narządowymi HT.

Wyniki

Grupę chorych podzielono na podgrupę z HT bez współistniejącego uszkodzenia serca (n=55) oraz grupę chorych z HT ze współistniejącym uszkodzeniem serca (n=33). Wykazano, że średnica światła arterioli siatkówki oka była istotnie mniejsza u pacjentów z HT i uszkodzeniem serca w porównaniu do grupy kontrolnej, nie zaobserwowano natomiast istotnej różnicy między grupą z HT bez współistniejącego uszkodzenia serca a grupą kontrolną. Ponadto przedstawiono, że średnica światła mikronaczyń wykazywała trend spadkowy i kolejno zmniejszała się w następujących grupach: w grupie kontrolnej wymiar wynosił 83.8 ±9.78 μm, w grupie z HT wymiar wynosił 80.7 ±8.12 μm oraz w grupie z HT i uszkodzeniem serca wymiar wynosił 77.0 ±7.60 μm (p_{trend}= 0.006). Nie stwierdzono istotnego związku między RCF a zmianami w sercu.

W analizie korelacji wykazano odwrotne zależności pomiędzy LD a wymiarem przegrody międzykomorowej (*ang. intraventricular septal diameter,* IVSD), masą lewej komory (*ang. left ventricular mass,* LVM) oraz objętością jamy lewego przedsionka (*ang. left atrial volume,* LAV). Ponadto, przedstawiono, iż WLR istotnie korelował z IVSD i LAV. Powyższe zależności pozostały istotne w wieloczynnikowej analizie regresji po skorygowaniu do wieku, płci oraz obwodowego MBP, potwierdzając, że LD i WLR wykazują niezależny związek z najczęstszymi zmianami zachodzącymi w sercu wskutek HT.

Podsumowanie

Wymiar światła tętniczek siatkówki oka maleje wraz z zaawansowaniem HT wyrażonego przez obecność powikłań obserwowanych w sercu. Związek między remodelingiem mikrokrążenia siatkówki oka a powiększeniem IVSD i LVM sugeruje, że może on odgrywać istotną rolę w rozwoju przerostu mięśnia lewej komory, uważanego za wskaźnik uszkodzenia narządowego o największej wartości prognostycznej u pacjentów z HT [25]. Ponadto, stwierdzono, że remodeling naczyń mikrokrążenia jest związany z powiększeniem LAV, które odzwierciedla chronicznie podwyższone ciśnienie napełniania i wskazuje na dysfunkcję rozkurczową [26]. Podsumowując powyższe wyniki możemy potwierdzić postawioną w tej publikacji hipotezę badawczą zakładającą, że zmiany w mikrokrążeniu siatkówkowym są związane z nadciśnieniowym uszkodzeniem serca oraz, że mogą one wnieść dodatkową informację o obecności subklinicznych zaburzeń zachodzących w sercu w przebiegu HT. Odnosząc się do dotychczasowych badań naukowych, które wykazały, że w przebiegu HT w mikrokrążeniu siatkówki oka oraz mięśnia sercowego zachodzą te same patomechanizmy [27,28], możemy wnioskować, że w przebiegu HT remodeling mikronaczyniowy obserwowany w nieinwazyjnym badaniu siatkówki oka, może być obecny równolegle w mikrokrążeniu mięśnia sercowego niedostępnym w nieinwazyjnym badaniu. Wnioski płynące z badania siatkówki oka można zatem ekstrapolować na mięsień sercowy, spodziewając się w nim zmian wtórnych do przewlekłej wazokonstrykcji naczyń mikrokrążenia - upośledzenia rezerwy rozkurczowej i niedostatecznego przepływu w warunkach zwiększonego zużycia tlenu, a w konsekwencji niedokrwienia mięśnia sercowego i jego uszkodzenia.

3.6. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych analiz zebranych wyników badań sformułowano poniższe wnioski:

1. Szybkość fali tętna jest odwrotnie i niezależnie związana z siatkówkowym przepływem kapilarnym krwi, wskazując u pacjentów z najbardziej zaawansowaną sztywnością naczyń na ryzyko hipoperfuzji tkanek, niedokrwienia i uszkodzenia narządowego wskutek nadciśnienia tętniczego. Zależność ta jest najsilniejsza u pacjentów z nadciśnieniowym uszkodzeniem serca.

2. Ciśnienia centralne i obwodowe oraz ciśnienie tętna są związane z parametrami opisującymi remodeling mikronaczyniowy, co potwierdza występowanie ścisłych zależności pomiędzy mikrokrążeniem a makrokrążeniem w nadciśnieniu tętniczym.

3. Wymiar średnicy światła tętniczek siatkówki oka oraz współczynnik grubości ściany do wymiaru średnicy światła są niezależnie związane z parametrami nadciśnieniowego uszkodzenia serca. Sugeruje to, iż zmiany zachodzące w mikrokrążeniu siatkówki oka, łatwo dostępne w nieinwazyjnym badaniu skaningowej laserowej przepływometrii dopplerowskiej, mogą służyć jako dodatkowe narzędzie do identyfikacji powikłań nadciśnienia tętniczego obecnych w sercu.

W powyższych punktach potwierdzono postawione na początku niniejszej dysertacji hipotezy badawcze.

Podsumowując, równoległa ocena trzech nierozerwalnych komponentów układu krążenia: mikrokrążenia, makrokrążenia oraz serca odgrywa istotną rolę w poznawaniu procesów patofizjologicznych zachodzących w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Nowatorskie wyniki niniejszej rozprawy doktorskiej wskazują na obecność istotnych zmian oraz interakcji między obszarami mikrokrążenia, makrokrążenia oraz serca. Niemniej jednak, istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań, przede wszystkim prospektywnych, które mogłyby poszerzyć horyzonty dotychczasowej wiedzy o nowe czynniki prognostyczne wystąpienia uszkodzeń narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego.