

Warszawa, dnia 12.11.2024 r.

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Anny Aniszczyk-Hybiak
pt.: „Aspekty ginekologiczno-położnicze u kobiet
z dysplazją włóknisto-mięśniową”.

Promotor pracy: prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz

Wprowadzenie do recenzji

Wprawdzie od pierwszego opisu przypadku chorego z dysplazją włóknisto-mięśniową (FMD, z ang. Fibromuscular Dysplasia) minęło prawie 90 lat to mechanizmy prowadzące do rozwoju tej choroby są nadal słabo poznane. Biorąc pod uwagę, że FMD występuje głównie u kobiet to badania nad patofizjologią, obrazem klinicznym i postępowaniem muszą uwzględniać specyficzne cechy biologiczne i hormonalne kobiet, które mogą mieć wpływ na jej rozwój i przebieg. Dlatego temat rozprawy doktorskiej lek. Anny Aniszczyk-Hybiak dotyczący aspektów ginekologiczno-położniczych u kobiet z dysplazją włóknisto-mięśniową uważam za niezwykle istotny dla pogłębienia wiedzy o FMD.

Omówienie rozprawy

Opis ogólny

Rozprawa ma tradycyjny układ. Składa się ze 114 stron, w tym 10 rycin i 20 tabel.

Piśmiennictwo liczy 139 pozycji.

Rozprawa przygotowana jest przejrzysto, napisana poprawnym językiem. Zwraca uwagę duża staranność edytorska rycin. Wykaz stosowanych skrótów na początku rozprawy ułatwia zapoznanie się z tekstem. Zastrzeżenie budzi pisownia słowa

„doppler” użytego w kontekście badania. Zgodnie z zasadami poprawnej polszczyzny powinno być pisane „dopler”. Takie zasady przyjęła Sekcja Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Wprowadzenie

We wprowadzeniu Doktorantka przedstawiła różne aspekty nadciśnienia tętniczego. Wstęp jest bardzo obszerny. Liczy prawie połowę zasadniczej części pracy. Wprawdzie nie budzi on zastrzeżeń merytorycznych, to jednak moim zdaniem można było od razu skoncentrować się na FMD. Część poświęcona FMD stanowi bardzo dobre podstawy dla sformułowania hipotez i celów badawczych.

Hipotezy i cele pracy

Doktorantka wysunęła 3 hipotezy badawcze i związane z nimi cele pracy, które zostały jasno sformułowane:

1. Ocena wywiadu ginekologiczno-położniczego u kobiet z rozpoznaną dysplazją włóknisto-mięśniową i porównanie z grupą kobiet bez FMD.
2. Próba odpowiedzi na pytanie, czy istnieją odrębności w profilu hormonalnym u pacjentek z FMD w porównaniu z grupą kobiet bez dysplazji włóknisto-mięśniowej.
3. Prześledzenie czy zmiany morfologiczne typowe dla FMD i stwierdzone w większości łożysk układu tętniczego występują również w obrębie tętnic narządu rodneho.

Metodyka i badana grupa chorych

Badanie zostało zrealizowane w ramach pracy statutowej Kliniki Nadciśnienia Tętniczego Narodowego Instytutu Kardiologii (nr 2.76/VII/16) pod tytułem „Charakterystyka kliniczna w odniesieniu do wywiadu, badania ginekologicznego i profilu hormonalnego oraz regionalnego przepływu krwi przez narząd rodny u kobiet z dysplazją włóknisto-mięśniową – badanie ARCADIA-GYN” we współpracy z II Katedrą i Kliniką Położnictwa i Ginekologii szpitala im. ks. Anny Mazowieckiej w Warszawie w latach 2017-2021.

Do badania włączono prospektywnie 42 kobiety z FMD (średni wiek: $34,2 \pm 8,1$ lat) oraz 45 zdrowych, regularnie miesiączkujących kobiet dobranych pod względem wieku (średni wiek: $34,0 \pm 5,4$ lat) stanowiących grupę kontrolną. Wszystkie pacjentki przed włączeniem podpisały świadomą zgodę na udział w badaniu. Przyjęte kryteria włączenia i wyłączenia nie budzą zastrzeżeń.

Metodyka badania obejmowała dokładny wywiad ginekologiczno-położniczy, oznaczenie we krwi stężenia podstawowych hormonów płciowych i przeciwciał przeciwtarczycowych oraz profil steroidowy. Przeprowadzono również przezpochwowe badanie ultrasonograficzne w ramach którego oceniono przepływy naczyniowe w tętnicach macicznych i jajnikowych. U wszystkich pacjentek z FMD w ramach badania ARCADIA-POL wykonano angiografię tomografii komputerowej tętnic szyjnych i wewnątrzczaszkowych, aorty brzusznej i jej odgałęzień, tętnic biodrowych, tętnic kończyn dolnych i górnych w których oceniono tętnice pod kątem zmian typowych dla FMD, obecności tętniaków oraz rozwarstwień. Ponadto u 32 pacjentek z FMD dokonano analizy tętnic macicznych oraz ich gałęzi jajnikowych pod kątem zajęcia naczyń narządu rodnego w przebiegu FMD. W ramach badania przeprowadzono również ultrasonograficzną ocenę tętnic nerkowych i tętnic dogłowych – w grupie badanej ocena zmian typowych dla FMD, a w grupie kontrolnej celem wykluczenia FMD.

Wyniki

Wyniki badania zostały przedstawione w sposób przejrzysty i nie budzą zastrzeżeń. W badanej grupie kobiet z FMD zmiany o typie wieloogniskowym występowały u 69%, natomiast o typie jednoogniskowym u 31%. U większości zmiany występowały w jednym łożysku naczyniowym, najczęściej w tętnicach nerkowych, kolejno w tętnicach szyjnych (14,3%), tętnicach biodrowych oraz udowych. Łącznie powikłania naczyniowe pod postacią tętniaków, rozwarstwień lub okluzji tętnic wystąpiły u blisko 1/3 badanych kobiet.

Na podstawie przeprowadzonego wywiadu ginekologiczno-położniczego u badanych kobiet z FMD zaobserwowano późniejsze wystąpienie pierwszej miesiączki niż u kobiet z grupy kontrolnej (13,5 vs. 12,7 lat, $p=0,013$). Poza tym nie obserwowano istotnych różnic w zakresie długości trwania miesiączek i objawów towarzyszących. Powikłania związane z ciążą dotyczyły znacznego odsetka kobiet z FMD (17 z 26 kobiet) i występowały istotnie częściej niż u kobiet bez FMD (65,4% vs 28%, $p=0,007$). U kobiet z FMD porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono istotnie niższe stężenie progesteronu, DHEA, DHEA-S, testosteronu oraz 11-deoksykortyzolu.

Dyskusja

Przeprowadzona dyskusja wyników świadczy o dużej znajomości tematu przez Doktorantkę. Doskonale konfrontuje swoje wyniki z doniesieniami innych autorów oraz wskazuje potencjalne kierunki kontynuowania badań.

Do ograniczeń badania należy ocena obrazowa tętnic narządu rozrodczego przy użyciu angio-TK wykonana wyłącznie u kobiet z FMD, a więc brak porównania wyników z grupą kontrolną. W tym przypadku należy zgodzić się z wyjaśnieniem Doktorantki, że w grupie kontrolnej odstąpiono od przeprowadzenia angio-TK z uwagi na szkodliwość promieniowania rentgenowskiego oraz możliwe wystąpienie działań niepożądanych po podaniu jodowego środka kontrastowego. Kolejnym ograniczeniem było wykonanie oznaczeń hormonalnych, w tym profilu steroidowego wyłącznie w drugiej fazie cyklu miesiączkowego. Powyższe ograniczenia zostały przedstawione przez Doktorantkę w pracy.

Wnioski

Doktorantka sformułowała cztery wnioski, które znajdują uzasadnienie w uzyskanych przez nią wynikach.

Wniosek pierwszy wskazuje na cięższy przebieg ciąży i porodu u kobiet z FMD w porównaniu do kobiet bez FMD. Potwierdza to konieczność uwzględnienia FMD w planowaniu ciąży i przebiegu porodu.

Na szczególne uznanie zasługuje wniosek drugi, który podkreśla odrębności w profilu hormonalnym kobiet z FMD charakteryzujące się między innymi niższym stężeniem progesteronu. To może stanowić istotny wkład Doktorantki w badania nad patofizjologią FMD.

Wniosek trzeci wskazuje na obecność zmian w tętnicach macicznych w badaniu dopplerowskim u kobiet z FMD, które z dużym prawdopodobieństwem mogą odpowiadać zmianom o charakterze dysplazji włóknisto-mięśniowej.

We wniosku czwartym Doktorantka podkreśla, że przeprowadzone badanie nie pozwala jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, czy obserwowane w ciąży powikłania pozostają w związku z odchyleniami w profilu hormonalnym i obecnością zmian naczyniowych w obrębie narządu rodniego. Zgadzam się, że uzyskane wyniki stanowią doskonałą podstawę do zaplanowania i przeprowadzenia prospektywnego, wielośrodkowego badania na dużej liczbie grupie chorych.

Wnioski odpowiadają na postawione przez Doktorantkę cele, poza pierwszym celem, który został w nich pominięty. Wprawdzie w wynikach i dyskusji podkreślono, że nie znaleziono różnic w wywiadzie ginekologiczno-położniczym u kobiet z FMD w porównaniu do kobiet bez FMD.

Ocena końcowa

Podsumowując rozprawa doktorska lek. Anny Aniszczyk-Hybiak jest oryginalnym i wartościowym osiągnięciem naukowym. Spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 roku, poz. 742). Dlatego wnioskuję do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii o dopuszczenie lek. Anny Aniszczyk-Hybiak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jestem przekonany, że wyniki pracy ze względu oryginalność i wartość kliniczną zostaną opublikowane przez Doktorantkę w czołowych czasopismach kardiologicznych.

3718999 | Prof. dr hab. med. Grzegorz Opolski
specjalista chorób wewnętrznych
kardiolog



Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski

