

Dr hab. n. med. Michał Hawranek
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska
Śląskie Centrum Chorób Serca
Skłodowskiej-Curie 9, 41-800 Zabrze

Zabrze, 01.03.2022

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lekarza Jana Jastrzębskiego

z tytułu

**„Rozpowszechnienie miażdżycy tętnic szyjnych i nerkowych w grupie pacjentów ze
zwężeniem zastawki aortalnej leczonych przezcewnikowo i jej znaczenie w okresie
okołozabiegowym”**

UWAGI WSTĘPNE

Przedstawiona praca doktorska pt. „Rozpowszechnienie miażdżycy tętnic szyjnych i nerkowych w grupie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej leczonych przezcewnikowo i jej znaczenie w okresie okołozabiegowym” została przygotowana przez lek. Jana Jastrzębskiego pod opieką naukową Promotora Dr hab. n. med. Jaceka Kądzeli oraz Promotora pomocniczego dr n. med. Macieja Dąbrowskiego z Kliniki Kardiologii Inwazyjnej i Angiologii, Narodowy Instytut Kardiologii

Miażdżyca jest przewlekłą chorobą o złożonej patogenezie określanej mianem arteriosklerozy. Do jej rozwoju przyczynia się wnikanie lipoprotein przez śródbłonek do błony wewnętrznej tętnic i postępujący proces zapalny obejmujący ścianę naczynia. Dochodzi do powstania złogów utworzonych z lipoprotein o małej gęstości (LDL), leukocytów i rekrutujących się z makrofagów komórek piankowatych. Złogi miażdżycowe zmieniają się w miarę obumierania żywych elementów morfotycznych obciążonych LDL, tworzenia ich składowej lipidowej, proliferacji, migracji i apoptozy komórek mięśni gładkich, a także rozrastającej się macierzy zewnątrzkomórkowej i sieci mikronaczyń blaszki miażdżycowej. W toku ewolucji blaszki miażdżycowej mogą powstawać ogniska zwapnień, które są rezultatem lokalnej aktywności cytokin wydzielanych przez komórki mięśni gładkich i procesu mineralizacji

Manifestacja kliniczna miażdżycy jest odmienna w zależności od łożyska naczyniowego oraz od mechanizmu, w którym dochodzi do jej ujawnienia. Progresja miażdżycy początkowo związana jest ze zwiększeniem zewnętrznej średnicy naczynia, a w kolejnym etapie prowadzi do zawężenia światła naczynia. Może to dotyczyć każdego obszaru naczyniowego, w tym tętnic szyjnych i nerkowych.

Miażdżyca tętnic dogłowych dotyczy zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych i kręgowych, głównie w miejscach rozgałęzień, gdzie dochodzi do największego nasilenia zmian. Najbardziej narażeni są osoby starsze, mężczyźni, a także osoby z chorobami naczyń, nadciśnieniem, podwyższonym poziomem cholesterolu, cukrzycą oraz palacze. Kliniczna manifestacja miażdżycy tętnic szyjnych (CAS) może obejmować udar niedokrwienny lub przemijający atak niedokrwienny (TIA), zazwyczaj w wyniku przemieszczenia skrzepliny powstałej w miejscu niestabilnej zmiany miażdżycowej lub rzadziej na skutek hipoperfuzji, gdy zwężenie tętnicy ogranicza dopływ krwi do mózgu. Istotne bezobjawowe zwężenia w tętnicach szyjnych są relatywnie rzadkie i dotyczą głównie osób starszych, szczególnie mężczyzn. Meta-analizy nie potwierdzają zasadności przesiewowej diagnostyki CAS w populacji ogólnej, jednakże wykrycie bezobjawowego zwężenia ma znaczenie kliniczne, gdyż umożliwia optymalizację leczenia farmakologicznego i profilaktykę powikłań. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC), zabiegowe leczenie CAS u pacjentów bezobjawowych jest zalecane tylko w przypadku wysokiego ryzyka udaru, niskiego ryzyka operacyjnego i przewidywanego czasu przeżycia przekraczającego pięć lat.

Miażdżyca tętnic nerkowych (RAS) jest najczęstszą przyczyną ich zwężenia i zwykle występuje w ujściu tych tętnic, często jako przedłużenie zmian w aorcie brzusznej. Znaczenie kliniczne RAS sięga poza samo zwężenie, przyczyniając się do przewlekłej choroby nerek, nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, a także niewydolności serca. Może prowadzić do ostrej niewydolności nerek na skutek hipoperfuzji lub mechanizmów zatorowych. W diagnostyce RAS preferowany jest ultrasonograf z Dopplerem, choć mogą być stosowane dodatkowe techniki obrazowe. Wyniki badań populacyjnych wskazują, że RAS przekraczający 60% dotyczy 6,8% osób powyżej 65 roku życia, przy czym jego występowanie rośnie wraz z wiekiem i współistniejącą chorobą wieńcową. Obecne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ograniczają rewaskularyzację tętnic nerkowych do przypadków RAS z objawami ostrej niewydolności nerek, zastoinowej niewydolności serca lub obrzęku płuc.

Zwężenie zastawki aortalnej (AS) jest jedną z najczęstszych wad zastawkowych o zróżnicowanej etiologii, obejmującą zarówno wrodzone, jak i nabyte formy. Wrodzone AS, takie jak dwupłatkowa zastawka aortalna (BAV), predysponują do wcześniejszej degeneracji i zwężenia. Nabyte AS rozwija się głównie na skutek zwyrodnieniowych zmian związanych z wiekiem, co prowadzi do ograniczenia ruchomości płatków zastawki i zwapnień, zaburzając przepływ krwi z lewej komory serca. Czynniki ryzyka dla degeneracyjnego AS pokrywają się z ryzykiem miażdżycy, a zalecane metody leczenia obejmują interwencje zabiegowe – wymianę zastawki aortalnej (SAVR) lub przezcewnikowe wszczepienie zastawki (TAVI) w przypadkach zaawansowanej choroby. Obecnie brak jest dowodów na skuteczne leczenie zachowawcze, choć trwają badania nad lekami wpływającymi na zaburzenia metaboliczne i procesy kalcyfikacyjne, które mogłyby potencjalnie wpłynąć na progresję AS.

Zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych i nerkowych często współwystępują u pacjentów z zaawansowaną miażdżycą w innych lokalizacjach, jak w łożysku wieńcowym, a ich ryzyko wzrasta z wiekiem i współistniejącymi czynnikami takimi jak nadciśnienie, cukrzyca, czy dyslipidemia. U pacjentów kwalifikowanych do przezcewnikowego wszczepienia zastawki aortalnej (TAVI), zwykle z zaawansowaną AS i wysokim ryzykiem operacyjnym, zmiany miażdżycowe często obejmują również

tętnice obwodowe i dogłównowe. Skale oceny ryzyka operacyjnego, takie jak STS i EuroSCORE II, uwzględniają wiele czynników, w tym obecność miażdżycy w różnych łóżyskach naczyniowych. Współistnienie CAS i RAS z AS w tej grupie pacjentów obrazuje wpływ wzajemnie oddziałujących procesów miażdżycowych, starzeniowych i degeneracyjnych, prowadzących do uszkodzenia serca, nerek oraz mózgu.

Uwzględnienie miażdżycy w skalach oceny ryzyka zabiegowego, takich jak STS i EuroSCORE II, pozwala na precyzyjniejsze prognozowanie wyników leczenia interwencyjnego, zwłaszcza u pacjentów z nasilonymi zmianami miażdżycowymi w różnych łóżyskach naczyniowych. Dane wskazują, że u pacjentów poddawanych TAVI intensywność miażdżycy przekłada się na gorsze rokowanie zarówno krótko-, jak i długoterminowe. Częstość występowania powikłań, takich jak udar czy ostre uszkodzenie nerek (AKI), jest powiązana z rozległością zmian miażdżycowych i obecnością dodatkowych czynników ryzyka, w tym RAS oraz CAS. Rekomenduje się więc dokładniejszą ocenę zmian w tętnicach przed zabiegiem TAVI, co może pozwolić na lepsze dostosowanie strategii zabiegowej i potencjalnie poprawić wyniki leczenia.

Miażdżycy, obejmująca CAS i RAS, jest często współistniejącym schorzeniem u pacjentów z degeneracyjną AS kwalifikowanych do leczenia przezcewnikową implantacją zastawki aortalnej (TAVI). Ze względu na wspólne czynniki ryzyka – takie jak wiek, nadciśnienie, dyslipidemia czy cukrzyca – pacjenci z AS często wykazują zmiany miażdżycowe w innych łóżyskach naczyniowych. Obecność miażdżycy szyjnej i nerkowej może wpływać na wybór strategii zabiegu TAVI, zwiększając ryzyko powikłań okołozabiegowych, takich jak udar mózgu czy ostre uszkodzenie nerek, co przekłada się na ich rokowanie. Dlatego konieczne jest przeprowadzenie badań oceniających rozpowszechnienie i znaczenie CAS i RAS w tej grupie pacjentów, aby zoptymalizować postępowanie przed- i okołozabiegowe oraz poprawić wyniki kliniczne a temat podjęty przez Doktoranta doskonale wpisuje się w to zapotrzeboanie.

OCENA FORMALNA

Praca doktorska ma postać 183-stronicowej monografii, włączając w to streszczenie w języku polskim i angielskim oraz bibliografię. Praca została podzielona na siedem rozdziałów i ma typowy układ dla oryginalnych prac badawczych z wyraźnym podziałem na wstęp, cele, metodykę i materiał badawczy, wyniki, dyskusję oraz wnioski. Praca zawiera 46 tabel oraz 37 rycin. Doktorant zebrał pełne, wartościowe i aktualne piśmiennictwo – łącznie 118 pozycji. Większość pozycji piśmiennictwa cytowanych przez Doktoranta zostało opublikowanych w czasopiśmie anglojęzycznych o wysokim wskaźniku oddziaływania. O znaczeniu i aktualności tematu podjętego przez Doktoranta wskazuje fakt, że wiele pozycji piśmiennictwa pochodzi z ostatnich pięciu lat.

WSTĘP

Zawiera 11 stron, na których Doktorant w sposób syntetyczny opisuje epidemiologię, patofizjologię, lokalizację oraz znaczenie rokownicze wielopoziomowej miażdżycy w kontekście przezcewnikowego leczenia zwężenia zastawki aortalnej. Wstęp jest syntetyczny, wskazuje na dobre przygotowanie merytoryczne Doktoranta, zorientowanie w przedmiocie tematu oraz umiejętność

krytycznej analizy wyników literaturowych, co prowadzi w logiczny sposób do przedłożenia założeń i celów badania.

ZAŁOŻENIE I CELE PRACY

Cele pracy zostały przedstawione zwięźle. Celem głównym jest Ocena rozpowszechnienia CAS i RAS w grupie pacjentów z AS leczonych przezcewnikowo i ich znaczenie w okresie okołozabiegowym
Założono również analizę celów szczegółowych

1. Ocena częstości występowania CAS u pacjentów z istotnym AS poddawanych TAVI,
2. Ocena częstości występowania RAS u pacjentów z istotnym AS poddawanych TAVI,
3. Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów z istotnym AS i CAS poddawanych TAVI,
4. Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów z istotnym AS i RAS poddawanych TAVI,
5. Ocena zależności pomiędzy występowaniem CAS a okołozabiegowymi zdarzeniami neurologicznymi i okołozabiegowymi wartościami markerów uszkodzenia komórek nerwowych (białko S100, enolaza neurospecyficzna) u pacjentów z istotnym AS poddawanych TAVI,
6. Ocena zależności pomiędzy występowaniem CAS a okołozabiegowymi wynikami testów badających funkcje poznawcze (test zegara, MMSE) u pacjentów z istotnym AS poddawanych TAVI,
7. Ocena zależności pomiędzy występowaniem RAS a okołozabiegowym ostrym uszkodzeniem nerek (AKI) i okołozabiegowymi wartościami markerów uszkodzenia nefronów (lipokalina NGAL w moczu i osoczu) u pacjentów z istotnym AS poddawanych TAVI.

Poszukiwanie odpowiedzi na postawione cele opierało się na prawidłowo skonstruowanych hipotezach badawczych.

.Cele pracy są jasno sformułowane i dobrze ukierunkowane na ocenę wpływu współistniejących zwężeń tętnic szyjnych i nerkowych na wyniki okołozabiegowe pacjentów z istotnym zwężeniem zastawki aortalnej poddawanych przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej. Główny cel – ocena rozpowszechnienia CAS i RAS oraz ich znaczenia w okresie okołozabiegowym – jest precyzyjnie określony. Cele szczegółowe są dobrze rozdzielone, pozwalając na systematyczną analizę poszczególnych aspektów, takich jak częstość występowania CAS i RAS oraz ich wpływ na parametry kliniczne i biomarkery.

Niemniej jednak cele 3 i 4 są bardziej zbliżone do wyników lub opisowych charakterystyk niż do klasycznych celów badawczych, ponieważ odnoszą się do opisu danych demograficznych i klinicznych grup pacjentów. W badaniach naukowych charakterystyka demograficzna i kliniczna uczestników często stanowi element wyników lub tło badania, na którym opiera się analiza wyników głównych

Z uwagi na relatywnie niewielką liczbę opublikowanych badań obserwacyjnych w tym obszarze praca Doktoranta stanowi dobre uzupełnienie aktualnego stanu wiedzy. Zrealizowanie założonego planu badania może przełożyć się na praktykę kliniczną poprzez większą ostrożność w przypadku występowania wielopoziomowej miażdżycy.

MATERIAŁ I METODY

Badanie Doktoranta miało charakter obserwacyjnego, retrospektywnego rejestru podzielonego na II etapy. Pierwszym było badanie retrospektywne obejmujące grupę 219 kolejnych pacjentów z AS, u których wykonano TAVI w Narodowym Instytucie Kardiologii w Warszawie w latach 2015-2017. W ramach tego etapu badania przeprowadzono ocenę rozpowszechnienia CAS lub RAS wśród pacjentów kwalifikowanych do TAVI a także scharakteryzowano podgrupy pacjentów z rozpoznaniem CAS lub RAS w badanej grupie pacjentów. Przeanalizowano zależności pomiędzy występowaniem CAS lub RAS i występowaniem powikłań okołozabiegowych TAVI na podstawie danych klinicznych i wyników badań dodatkowych udokumentowanych w szpitalnym systemie informacyjnym Clininet wykorzystywanym w Narodowym Instytucie Kardiologii.

Drugim etapem było badanie prospektywne obejmujące 50 kolejnych pacjentów z AS, których zakwalifikowano do TAVI w Narodowym Instytucie Kardiologii w Warszawie w latach 2018-2021. W badaniu przeprowadzono ocenę rozpowszechnienia CAS lub RAS wśród pacjentów kwalifikowanych do TAVI z dostępu przez tętnicę udową i scharakteryzowano podgrupy pacjentów z rozpoznaniem CAS lub RAS na tle całej grupy pacjentów włączonych do badania. Dalsze analizy dotyczyły zależności pomiędzy stwierdzonym CAS i występowaniem powikłań okołozabiegowych TAVI, okołozabiegowymi wartościami markerów uszkodzenia komórek nerwowych a także wynikami oceny zaburzeń funkcji poznawczych. Kolejna analiza obejmowała badanie zależności pomiędzy stwierdzonym RAS i występowaniem powikłań okołozabiegowych TAVI, ze szczególnym uwzględnieniem AKI oraz okołozabiegowych wartości markerów uszkodzenia nerek.

Rozdział „Materiał i metody” w tej pracy jest dobrze zorganizowany i szczegółowo opisuje kluczowe elementy badania, w tym jego projekt, zastosowane metody, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów, oraz procedury diagnostyczne. Badanie zostało zaprojektowane jako dwuetapowe, z etapem retrospektywnym i prospektywnym, co umożliwia lepszą ocenę zarówno częstości występowania CAS i RAS, jak i okołozabiegowych powikłań oraz wyników poznawczych i nerkowych. Należy zaznaczyć, że prospektywny etap badania obejmuje tylko 50 pacjentów, co może być niewystarczające do wykazania mniejszych, subtelnych różnic lub zależności między grupami, szczególnie jeśli chodzi o mniej częste powikłania lub zmienne kliniczne

Szczegółowe opisy metod diagnostycznych, takich jak tomografia komputerowa z kontrastem i badania ultrasonograficzne, są dobrze uzasadnione i dostosowane do specyfiki badania TAVI. Podane kryteria włączenia i wykluczenia są precyzyjne, co zapewnia jednoznaczność w doborze pacjentów i wyklucza zmienne zakłócające. W rozdziale uwzględniono również kompleksową analizę statystyczną, z dokładnym opisem testów i założeń, co zwiększa wiarygodność wyników. Sekcja kalkulacji rozmiaru próby na podstawie retrospektywnych wyników I etapu jest uzasadniona, a podejście to wspiera moc badania.

Rozdział jest dobrze dopracowany, a opisy poszczególnych metod i analiz są wyczerpujące. Warto docenić spójność zastosowanych metod i ich dostosowanie do celów badawczych, co pozytywnie wpływa na jakość i potencjalną wiarygodność wyników.

WYNIKI

Wyniki pracy badawczej są przedstawione w sposób zwięzły, głównie w postaci tabel i rycin. Wyniki są osobno prezentowane dla I i II etapu badania. Doktorant unika powtarzania wyników w tekście i w tabelach/rycinach, co sprawia, że układ ten jest przejrzysty dla czytelnika, w niewielu miejscach niektóre ryciny wydają się nadmiarowe – rycina 2, 4, 17, 19, 20. I etap badania zawiera 9 rozdziałów, natomiast II 6 rozdziałów. W obu częściach Doktorant przedstawia, charakterystykę pacjentów, oraz analizy dotyczące wpływu ocenianych czynników na założone punkty końcowe badania. Taki układ dodatkowo ułatwia czytelnikowi zrozumienie przedstawionych danych. Zwraca uwagę ogromna ilość prezentowanych wyników – 69 stron. Wydaje się, że w niektórych sekcjach zasadnym byłoby podsumowanie najważniejszych danych tak aby ułatwić ich zrozumienie.

DYSKUSJA

Dyskusja zawarta jest na 18 stronach. Otrzymane wyniki zostały sprawnie przedyskutowane odnosząc je do najnowszych pozycji piśmiennictwa światowego, co potwierdza dobre przygotowanie Doktoranta do prowadzenia badań naukowych. Rozdział ten oceniam wysoko. Praca doktorska, a w szczególności dyskusja, wskazują na dobre zdolności syntetyczne i analityczne Doktoranta. Dyskusja jest polemiczna, na wysokim poziomie merytorycznym, co stanowi uzasadnienie później postawionych wniosków badania. Uwagę zwraca jedynie powtarzanie w dyskusji części wyników co nie wydaje się konieczne. Dodatkowo ciekawym byłoby omówienie potencjalnych działań prewencyjnych/szacowaniem ryzyka związanych z uzyskanymi wynikami i rolą przesiewowych badań obrazowych.

WNIOSKI

Wnioski przedstawione w pracy są dobrze skonstruowane, logicznie spójne i zgodne z założonymi celami badania. W większości odpowiadają celom szczegółowym, które obejmowały analizę rozpowszechnienia i skutków klinicznych zwężeń tętnic szyjnych i nerkowych u pacjentów z istotnym zwężeniem zastawki aortalnej leczonych metodą TAVI. Każdy wniosek dostarcza odpowiedzi na kluczowe pytania postawione w badaniu ale jak zaznaczyłem wcześniej wniosek 3 i 4 to raczej prezentacja wyników niż wniosków. Prezentacja wyników w sposób bezpośredni, ułatwia zrozumienie i interpretację. Wyniki dotyczące powiązań między CAS i RAS a specyficznymi cechami pacjentów oraz powikłaniami okołozabiegowymi są dobrze sformułowane. Każdy z wniosków został poparty danymi, które zostały pozyskane zarówno w ramach retrospektywnej, jak i prospektywnej analizy, co nadaje im solidne podstawy empiryczne. Stwierdzenia o rozpowszechnieniu CAS i RAS, zależnościach klinicznych, oraz wpływie na wyniki poznawcze czy ryzyko AKI są przedstawione z wyraźnym uwzględnieniem rzeczywistych obserwacji. Wnioski wykraczające poza cele szczegółowe dotyczące różnic w podejściu do dostępu chirurgicznego, częstości powikłań oraz konieczności zastosowania preparatów krwiopochodnych, stanowią cenne uzupełnienie. Mogą wskazywać na potrzebę dalszych badań i dodatkowych analiz dotyczących strategii leczenia i zarządzania powikłaniami.

UWAGI I KOMENTARZE

W odniesieniu do ewentualnych ograniczeń rozprawy oraz moich uwag pragnę zauważyć, że analizowana rozprawa doktorska nie ma istotnych ani merytorycznych wad. Drobne uwagi zostały zamieszczone w poszczególnych sekcjach recenzji.

Przedstawione powyżej uwagi po części wynikają z ciekawości naukowej recenzenta, a ponadto mają w większości mają charakter techniczny. Nie mają wpływu na wysoką ocenę merytoryczną dysertacji.

UWAGI KOŃCOWE

Stwierdzam, że oceniana rozprawa Przedstawiona praca doktorska pt. „Rozpowszechnienie miażdżycy tętnic szyjnych i nerkowych w grupie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej leczonych przezcewnikowo i jej znaczenie w okresie okołozabiegowym” spełnia warunki określone w art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Wobec powyższego wnioskuję do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie o dopuszczenie lekarza medycyny Jana Jastrzębskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Podsumowując, uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Jana Jastrzębskiego jest pracą wartościową pod względem naukowym, dobrze przygotowaną warsztatowo i wnosi elementy poznawcze dotyczące leczenia zwężenia zastawki aortalnej za pomocą metod przezskórnych w warunkach codziennej praktyki klinicznej.

Dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Jana Jastrzębskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, zważywszy na zakres analiz oraz nowatorskie elementy poznawcze zawarte w recenzowanej dysertacji, a także potencjalne znaczenie praktyczne uzyskanych wyników zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej.

8198485
Dr hab. n. med.
Michał Hawranek
Specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG