Wpłynęło dn. 14.08.2023r.

Uniwersytet Jagielloński-Collegium Medicum
Wydział Lekarski Instytut Kardiologii
I Klinika Kardiologii, Elektrokardiologii
Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego
30-688 Kraków, ul. Jakubowskiego 2
tel. 12 400-21-50, fax 12 400-21-67

Kraków, 08.08.2023 r.

Recenzja pracy doktorskiej lekarz PAULINY TALAROWSKIEJ – zatytułowanej „Manifestacje kliniczne i wybrane powikłania naczyniowe u chorych z dysplazją włóknisto-mięśniową tętnic. Program ARCADIA-Pol."

Dysplazja włóknisto-mięśniowa (FMD) to niemiażdżycowa choroba naczyń, która może obejmować średniej wielkości tętnice mięśniowe w całym ciele. Patogeneza FMD pozostaje słabo poznana, zaangażowana może być kombinacja czynników genetycznych i środowiskowych. Oprócz klasycznego fenotypu sznura pereł lub ogniskowego zwężenia, częstą postacią choroby są tętniaki tętnicze, rozwarstwienia i krętość tętnic. Diagnostyka różnicowa FMD jest rozległa i wymaga zastosowania nowoczesnych metod obrazowania, takich jak tomografia komputerowa, rezonans magnetycznych lub konwencjonalna angiografia u pacjentów wykazujących objawów klinicznych, ale zdarzają się również sytuacje przypadkowo wykrytych zmian niemych klinicznie. Najczęstszymi objawami klinicznymi są nadciśnienie tętnicze i objawy neurologiczne, ponieważ najczęściej zajęte są tętnice nerkowe i naczynia mózgowe. Możliwe jest jednak zajęcie również innych tętnic, co skutkuje mnogością objawów klinicznych. Postępowanie w FMD zależy od fenotypu naczyniowego oraz obrazu klinicznego. Przedstawiona rozprawa doktorska lek. Pauliny Talarowskiej wpisuje się w trwające aktualnie badania związane z FMD dostarczając danych na temat objawów klinicznych choroby, epidemiologii i historii naturalnej. Pracę zrealizowano w wiodącym ośrodku w Polsce w zakresie wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego, Klinice Nadciśnienia Tętniczego Narodowego Instytutu Kardiologii im. Stefana kardynała Wyszyńskiego – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie, kierowanej przez Pana Profesora Andrzeja Januszewicza.

Wiodącym celem recenzowanej pracy doktorskiej była analiza wybranych powikłań naczyniowych u chorych z FMD. Cele szczegółowe obejmowały:

1. Przedstawienie charakterystyki klinicznej chorych z przebytym spontanicznym rozwarstwieniem tętnic dogłowowych oraz ocena częstości występowania zmian o charakterze dysplazji włóknisto-mięśniowej w tej grupie chorych.
2. Ocenę częstości występowania spontanicznego rozwarstwienia tętnic dogłowowych w grupie chorych z dysplazją włóknisto-mięśniową.
3. Oszacowanie częstości występowania i przedstawienie charakterystyki klinicznej chorych z dysplazją włóknisto-mięśniową i obecnością powikłania naczyniowego o charakterze tętniaka.
4. Ocenę czynników prognostycznych związanych z rozwojem powikłań naczyniowych (tętniaka lub spontanicznego rozwarstwienia tętnic dogłowowych) u chorych z dysplazją włóknisto-mięśniową tętnic.
5. Porównanie charakterystyki klinicznej i częstości występowania powikłań naczyniowych u chorych z zaawansowaną postacią dysplazji włóknisto-mięśniowej z chorymi z dysplazją włóknisto-mięśniową w 1 lub 2 łożyskach naczyniowych.

Przedłożona do recenzji praca ma formę monografii, w której zachowany jest typowy układ rozprawy doktorskiej. Liczy 102 strony maszynopisu, zilustrowana jest 13 rycinami oraz zawiera 20 tabel, które doskonale porządkują i ułatwiają zrozumienie wyników. Starannie opracowane, aktualne i właściwie cytowane piśmiennictwo obejmuje 109 pozycji.

Pracę rozpoczyna obszerny, przejrzyście napisany wstęp, w którym Autorka przedstawia rys historyczny, definicję choroby, dane z dużych rejestrów chorych z FMD, a następnie opisuje jej klasyfikacje. Omawia patogenezę zmian o typie FMD, manifestacje kliniczne tej choroby, wybrane powikłania naczyniowe u chorych z FMD. Z dużym znawstwem tematu podsumowuje aktualne dane z piśmiennictwa dotyczące diagnostyki i leczenia dysplazji włóknisto-mięśniowej.

Chorzy włączeni do badania spełniali następujące kryteria: stwierdzenie lub podejrzenie FMD w dowolnej lokalizacji na podstawie badań obrazowych; i/lub przebyte, udokumentowane radiologicznie spontaniczne rozwarstwienie dowolnej tętnicy.
Analizowaną grupę badawczą stanowiło 435 pacjentów włączonych do badania ARCADIA-Pol w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie w latach 2015-2020.
Wszyscy chorzy włączeni do badania poddawani byli czterodniowej hospitalizacji w Klinice Nadciśnienia Tętniczego, podczas której wykonywano: usystematyzowane badanie przedmiotowe i podmiotowe, pomiary ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne, badania obrazowe: USG Doppler tętnic dogłowowych i nerkowych, badanie echokardiograficzne, angiografię metodą tomografii komputerowej (angio-TK): tętnic dogłowowych i wewnątrzczaszkowych, tętnic wieńcowych, aorty brzusznej i jej rozgałęzień.
Zwraca uwagę zastosowanie wysokospecjalistycznych i nowoczesnych metod obrazowania układu tętniczego oraz multimodalność obrazowania u pacjentów objętych badaniem, która wpisuje się w aktualne trendy w diagnostyce obrazowej chorób układu krążenia. Pewne wątpliwości recenzenta budzi jednak zastosowanie terminu „kliniczne pomiary ciśnienia tętniczego", który nie odpowiada aktualnemu nazewnictwu stosowanemu w wytycznych postępowania w nadciśnieniu tętniczym, być może lepszą nazwą byłoby „tradycyjny pomiar ciśnienia tętniczego". Z drugiej strony, należy docenić wprawne posługiwanie się przez doktorantkę metodą całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego. W metodyce nie zawarto informacji, na jakiej podstawie rozpoznawano u badanych pacjentów cukrzycę.

Wyniki zostały przedstawione w sposób wyjątkowo dobrze przemyślany – a tabele i ryciny starannie porządkują przedstawione dane i ułatwiają ich analizę.

Spośród 435 chorych włączonych do analizy spontaniczne rozwarstwienie tętnicy dogłowowej (SCeAD) potwierdzono u 77 chorych, najczęściej w obrębie tętnic szyjnych wewnętrznych (68,8%). W analizowanej grupie 77 badanych ze SCeAD średni wiek wynosił 43,9±9,6 lat, przeważającą część chorych stanowiły kobiety. Chorzy ze SCeAD i FMD

charakteryzowali się istotnie starszym wiekiem i wyższym odsetkiem kobiet w porównaniu do chorych ze SCeAD bez FMD. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania NT, ocenianych parametrach subklinicznych uszkodzeń narządowych i parametrach biochemicznych pomiędzy grupami chorych ze SCeAD z i bez zmian o typie FMD.

Spośród 281 chorych z potwierdzoną FMD obecność przynajmniej jednego tętniaka stwierdzono u 92 (32,7%) pacjentów, najczęściej w obrębie: tętnic nerkowych (14,6%), tętnic wewnątrzczaszkowych (11,7%) oraz tętnicy śledzionowej (10,7%). U co czwartego chorego z FMD (24,9%) wykryto tętniaka w toku diagnostyki obrazowej przeprowadzonej w ramach programu ARCADIA-Pol. Spośród pacjentów ze świeżo wykrytym tętniakiem aż 72,9% chorych zakwalifikowano, w wyniku konsylium kliniczno-radiologicznego, do leczenia zabiegowego.

Spośród 281 chorych z FMD włączonych do analizy zaawansowaną postać FMD (obecność zmian o typie FMD w co najmniej 3 łożyskach naczyniowych) potwierdzono u 7,5% chorych. Średnia wieku w grupie chorych z zaawansowaną postacią FMD wynosiła 51,1□14,9 lat. Kobiety stanowiły 90,5% chorych. W grupie chorych z zaawansowaną postacią FMD powikłanie naczyniowe pod postacią tętniaka zaobserwowano u 52,4% chorych – istotnie częściej w porównaniu z grupą chorych z FMD w 1 lub 2 łożyskach. Nie wykazano istotnych statystycznie również w parametrach gospodarki lipidowej u chorych z zaawansowaną postacią FMD. Brak jednak informacji, czy podobny odsetek pacjentów otrzymywał statyny, w porównaniu do grupy kontrolnej oraz czy uwzględnienie farmakoterapii w analizie wpływało na wyniki analizy parametrów lipidowych.

Dyskusja obejmująca omówienie uzyskanych wyników prowadzona jest w sposób uporządkowany, świadczący o sumienności doktorantki i znajomości wiedzy w badanym temacie. Pracę podsumowuje osiem wniosków.

Podsumowując, bardzo wysoko oceniam badania naukowe przeprowadzone w ramach przewodu doktorskiego lek. Pauliny Talarowskiej. Doktorantka podjął bardzo aktualną i istotną z punktu widzenia klinicznego tematykę, wykazała się kompetencją w planowaniu i prowadzeniu badań naukowych. Wyniki przedstawionych prac uważam za bardzo wartościowe i w dalszej perspektywie użyteczne w praktyce klinicznej. Przedstawiony w publikacjach materiał badawczy odpowiada wymaganiom stawianym pracom doktorskim. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 ust. 1 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, z późn. zm.). Wnioskuję do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie o dopuszczenie lek. Pauliny Talarowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, ze względu na aktualność kliniczną podjętego tematu naukowego, drobiazgowy i nowoczesny warsztat badawczy, w przejrzysty sposób przedstawione systematyczne i wyczerpujące opracowanie wyników badania oraz krytyczność dyskusji wyników własnych w odniesieniu do aktualnego piśmiennictwa, wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Prof. dr hab. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek
Specjalista chorób wewnętrznych
Hipertensjolog
Kardiolog 4454835

Prof. dr hab. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek