Dr hab. n. med. Marek Klocek
I Klinika Kardiologii, Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kraków, 07 maja 2018 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

Lekarz medycyny **Katarzyny Hanus**

pt. „Charakterystyka kliniczna i ocena zmian w układzie naczyniowym u chorych na dysplazję włóknisto - mięśniową – badanie ARCADIA-Pol."

W roku 2018, w którym mam przyjemność oceniać pracę na stopień doktora nauk medycznych wykonaną przez lekarz medycyny Katarzynę Hanus, mija równo 80 lat od pierwszego opisu przypadku ciężkiego nadciśnienia tętniczego u dziecka sporządzonego przez Leadbetter'a i Burkland'a będacego skutkiem niemiażdżycowej choroby tętnic nerkowych oraz 60 lat od opublikowania pracy McCormack'a i wsp., w której przedstawiono wyniki badań histopatologicznych nad zmienionymi tętnicami nerkowymi u chorych z nadciśnieniem nerkopochodnym, stwierdzając szczególną „hiperplazję" komórek tętnic. Kilka lat później wprowadzono – stosowany do dzisiaj – termin dysplazji włóknisto-mięśniowej (FMD), na określenie zmian w różnych obszarach tętniczych o etiologii niezapalnej i niemiażdżycowej.

Przez lata badań i obserwacji ustalono, że zmiany o typie FMD stwierdza się u około 2-4% populacji, najczęściej w tętnicach nerkowych, gdzie mogą być przyczyną około 10-20% wszystkich zwężeń, ale także może dotyczyć innych tętnic: szyjnych, pnia trzewnego, tętnic krezkowych, tętnicy watrobowej, śledzionowej, kończyn dolnych i górnych oraz tętnic wieńcowych. Przypuszcza się że, bezobjawowa dysplazja włóknisto-mięśniowa jest częstsza, ale systematyczne dane na ten temat nie są dostępne, głównie ze względu na to, że osoby z FMD są identyfikowane przypadkowo w czasie poszerzanej diagnostyki, najczęściej wtedy, gdy wystąpią już określone objawy (np. ciężkie nadciśnienie tętnicze, różne objawy neurologiczne, chromanie czy ostry zespół wieńcowy). Przez kilka ostatnich dekad dominowała jednak „etykieta' FMD jako względnie rzadkiej choroby o nieznanej etiologii,

dotyczącej głównie kobiet w młodym wieku i zlokalizowanej w tętnicach nerkowych, powodując u części z nich nadciśnienie naczynio-nerkowe.

W ostatnim dziesięcioleciu nastąpił wyraźny postęp w poznaniu nowych aspektów FMD - przyczyniły się do tego badania oparte na większych grupach pacjentów, które ukazały odrębności obrazu klinicznego zależne od charakteru i lokalizacji zmian w tętnicach nerkowych oraz innych obszarach układu naczyniowego, a także rzuciły nowe światło na przebieg kliniczny, dynamikę rozwoju i występowanie powikłań. Mowa o wieloośrodkowych, międzynarodowych i krajowych rejestrach FMD, przede wszystkim powstałych w USA (United States Registry for Fibromuscular Dysplasia) i Francji (Assessment of Renal and Cervical Artery Dysplasia - ARCADIA), których celem stało się systematyczne gromadzenie danych o pacjentach z FMD. W badania te włączyła się aktywnie od 2015 r. Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie rekrutując pacjentów z całej Polski do badania ARCADIA – Pol. Badanie to, w którym aktywnie uczestniczy Doktoranta, zaprojektowane w oparciu o francuski rejestr ARCADIA stanowi pierwszy w Polsce program naukowy oceniający charakterystykę i przebieg kliniczny FMD. Rejestr ten, wraz z francuskim badaniem ARCADIA - PROFILE stał się podstawą dla tworzonego obecnie eupropejskiego rejestru FMD (The European FMD Intiative), w który zaangażowało się wiele krajów.

Z powyższych powodów cieszę się, że ta posiadająca długą historię, lecz jak widać nadal aktualna i rozwojowa tematyka została podjęta w przekazanej mi do recenzji rozprawie doktorskiej lekarz medycyny Katarzyny Hanus.

Z klinicznego punktu widzenia rosnące zainteresowanie badaniami nad FMD – słusznie podkreślane przez Dotorantkę - wynika z kilku powodów, z których najważniejsze to:

1. wzmiankowana już nieustalona dotychczas prezyzyjnie częstość występowania FMD w populacji i poszczególnych grupach chorych,
2. określenie objawów towarzyszących, lokalizacji, zaawansowania i typu FMD,
3. ustalenie czynnikiów sprzyjających rozwojowi FMD,
4. określenie częstości i rodzaju powikłań powodowaych przez FMD,
5. konieczność obserwacji przebiegu choroby w czasie i poznanie rokowania odległego.

Głównym celem prezentowanej rozprawy doktorskiej było przedstawienie charakterystyki klinicznej pacjentów z FMD w Polsce, przedstawienie częstości występowania FMD w różnych obszarach naczyniowych, prześledzenie czynników ryzyka związanych z FMD, przedstawienie częstości współistnienia powikłań naczyniowych, takich

jak tętniaki tętnic i rozwarstwienie tętnic wśród chorych z FMD, porównanie charakterystyki klinicznej chorych z FMD o charakterze jedno- i wieloogniskowym oraz ocena rodzinnego występowania FMD. Ich opis kliniczny powstał na podstawie bazy danych pacjentów z FMD w ramach badania ARCADIA-Pol. Rozprawa ma typowy układ pracy doktorskiej, rozdziały uszeregowane zostały prawidłowo. Wysunięto następujace hipotezy badawcze:

- Występowanie bezobjawowej FMD w więcej niż jednej lokalizacji jest częste,
- Istnieją czynniki ryzyka związane z współistnieniem zmian o charakterze FMD w różnych obszarach naczyniowych,
- Pacjenci z FMD o charakterze jednoogniskowym charakteryzują się odmiennymi cechami klinicznymi w porównaniu z pacjentami z FMD o charakterze wieloogniskowym,
- Występowanie powikłań naczyniowych, takich jak tętniaki i rozwarstwienia tętnic jest częste u pacjentów z dysplazją włóknisto-mięśniową.

We Wstępie w oparciu o bieżące piśmiennictwo Doktorantka wyczerpująco przedstawiła aktualny stan wiedzy w zakresie przedmiotu prowadzonych badań. Omówione zostały szczegółowo definicja FMD, jej częstość występowania w różnych populacjach i grupach wiekowych, postulowana patogeneza i klasyfikacja zmian w tętnicach. Następnie przedstawiono powikłania w układzie naczyniowym u chorych z FMD, w tym spontaniczne rozwartwienie tętnic szyjnych i wieńcowych. Na koniec wstępu obejmującego 47 stron omówiono podstawowe kierunki współczesnej diagnostyki i leczenia chorych z FMD. Ta część pracy (wstęp) jest czytelnie zredagowana i co najważniejsze wyczerpująco uzasadnia podjęty cel przeprowadzonego badania.

Materiał i metodyka prezentowanej rozprawy: Badaniem objęto 192 chorych w wieku powyżej 18 r.ż. ze stwierdzoną FMD w przynajmniej jednym łożysku naczyniowym, potwierdzoną na podstawie badania angiograficznego, angio-TK lub angio-MR. W kryteriach włączenia do i wyłączenia z badania uwzględniono czynniki mogące zaburzyć wyniki. U wszystkich pacjentów objętych badaniem przeprowadzono: szczegółową ocenę kliniczną w oparciu o jednolity kwestionariusz, ocenę wybranych parametrów biochemicznych, całodobową rejestrację ciśnienia tętniczego krwi. Ponadto wykonano badania obrazowe: dopplerowskie badania ultrasonograficzne tętnic nerkowych i szyjnych oraz angio-TK aorty brzusznej, tętnic odchodzących od aorty brzusznej oraz tętnic biodrowych i angio-TK tętnic

szyjnych i wewnątrzmózgowych. W tym miejscu chcę podkreślić, że zakres zaplanowanych badań w całości stwarzał możliwość osiągnięcia zamierzanych celów badania. Metodologia wymienionych badań została opisana ze znajomością tematu. Na podkreślenie wskazuje – jest to niezaprzeczalna wartość pracy – kompleksowa, zaawansowana i nowoczesna ocena obrazowa wykonana u wszystkich badanych, która pozwoliła na precyzyjną ocenę lokalizacji FMD w różnych obszarach układu tętniczego.

Z obowiązku recenzenta, chcę w tym miesjcu zwrócić uwagę na pewne drobne nieścisłości: na str. 69, pkt. 5.2.2.4 sugeruję zamienić słowo „ręka" na „ramię" – mankiet ciśnieniomierza zakłada się na ramię, a nie „na rękę". Należałoby uzupełnić niektóre zdania Wstępu i Metodyki o piśmiennictwo, np. opisując metodykę badania USG tętnic nerkowych napisano, że *„Za wartość wskazującą na zwężenie przyjmuje się PSV powyżej 1,8 (2,0) m/s i RAR ponad 3,5"* – aż się prosi o wskazanie, kto tak przyjmuje. Podobnie brakuje piśmiennictwa przy stwiedzeniach dotyczacych definicji opornego nadciśnienia tętniczego w badaniu ABPM (pkt. 5.2.2.4), przyjętej definicji blaszki miażdżycowej (pkt. 5.2.2.7.2), czy do zdania: *„Uwzględniając podziały dotychczas stosowane w dostępnej literaturze, wyodrębniono łożyska naczyniowe, w których oceniano FMD (tabela 3)."* - pkt. 5.2.2.7.4. Wskazane byłoby także uzupełnienie Metodyki o definicje określeń: *Dippers skurczowe* i *Dippers rozkurczowe*, które to kategorie znalazły się następnie w tabeli nr 5 oraz w tabelach od nr 16 do nr 20.

Ponadto, w tabeli nr 8 zamieszczonej w Wynikach podano dane dotyczące częstości występowania u badanych mikroalbuminurii, nieprawidłowego stężenie glukozy na czczo, zaburzeń lipidowych, pogrubienia kompleksu błona wewnętrzna-środkowa tętnic szyjnych. Nie określono jednak w Metodyce kryteriów rozpoznania żadnego z tych stanów. Wskazane byłoby uzupełnienie pracy w tym zakresie, gdyż ogólne stwierdzenie (str. 75), że „Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego (...) zdefiniowano zgodnie z wytycznymi PTNT", w moim odczuciu to za mało. Np. „zaburzenia lipidowe", to pojemne pojęcie. Można postawić pytanie: czy wśród badanych osób z zaburzeniami lipidowymi (było ich 37% w tej kategorii) określenie to dotyczyło wyniku cholesterolu całkowitego?, LDL-cholesterolu? czy całego lipidogramu, a może faktu leczenia np. statyną, lub wszystkich tych kategorii łącznie?

Chciałbym zwrócić uwagę na najbardziej istotne, w mojej ocenie, Wyniki pracy - przedstawione w postaci licznych tabeli i ich omówienia. Badana grupa to 192 osoby z

rejestru ARCADIA-POL, w większości kobiety z nadciśnieniem tętniczym, w piątej dekadzie życia. Czas od momentu rozpoznania NT do momentu rozpoznania FMD wynosił średnio ponad 7 lat. Nie wiadomo oczywiście od kiedy występowało FMD u tych osób, czy było przyczyną NT, czy może FMD rozwinęło się później u chorych z wcześniej rozpoznanym NT. Tym niemniej 7 lat, to stosunkowo długi okres, wskazujący na trudności w postawieniu właściwego rozpoznania dotyczącego przyczyny NT, zwłaszcza w aspekcie rozważania FMD jako tej przyczyny. W tym zakresie praca dr Katarzyny Hanus wypełnia tę lukę, „powiększając świadomość problemu i budząc naszą czujność diagnostyczną".

Badana grupa charakteryzowała się relatywnie niskim odsetkiem występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego i współistniejących chorób układu sercowo-naczyniowego, czego należało się spodziewać w tej grupie wiekowej kobiet. Doktoranta wskazuje, że u około 90% badanych zmiany o charakterze FMD obejmowały tętnice nerkowe. Natomiast u około 20% chorych stwierdzono zmiany o typie FMD w tętnicach dogłowowych (szyjnych i/lub kręgowych), bądź w tętnicach wewnątrzczaszkowych. W badanej grupie zmiany o charakterze FMD występowały również w tętnicach trzewnych, tętnicach kończyn górnych i dolnych oraz tętnicach wieńcowych. W rejestrze ARCADIA-Pol u większości chorych zmiany o charakterze FMD występowały w jednym łożysku naczyniowym, ale u około 30% chorych FMD stwierdzano w kilku łożyskach tętniczych. U ponad 80% badanych zmiany typie FMD wystepowany wieloogniskowo.

Ciekawa jest symptomatologia tej grupy pacjentów. Do najczęstszych objawów zgłaszanych przez osoby z FMD należały: bóle i zawroty głowy, bóle szyi, bóle w klatce piersiowej, bóle brzucha oraz ciągły szum w uszach. Każdy z rodzajów wymienionych bóli (szyi, brzucha i w klatce piersiowej) zgłaszało po około 30% badanych, co wskazuje na ich znaczne rozpowszechnienie. Ponadto wykazano, że syptomatologia osób z FMD występującym w jednym łożysku naczyniowym różni się od objawów zgłaszanych przez osoby, u których FMD zlokalizowana jest w kilku obszarach. Wydaje mi się, że są to oryginalne i istotne obserwacje, o dużym znaczeniu poznawczym.

W badanej grupie powikłania naczyniowe pod postacią rozwarstwień tętnicy występowały u 12,5% chorych, najczęściej w obrębie tętnic szyjnych i kręgowych, natomiast pod postacią tętniaków tętnic występowały u ok. 30% chorych, najczęściej w obrębie tętnic nerkowych, wewnątrzczaszkowych oraz śledzionowej.

W kilku miejscach części Wyniki, sądząc po analizach danych cyfrowych, wkradły się chochliki. Np. w tabeli 5. grupa FMD liczy 190 osób podczas, gdy ma ich być 192, z kolei w tabeli nr 6 grupa osób z nadciśnieniem tętniczym liczy 174 osoby, a w tabeli nr 5 podano, że grupa ta liczy 175 osób. Podobna sytuacja dotyczy zdania ze strony 86., które brzmi: *„Również w wyodrębnionej grupie chorych z nerkową postacią FMD dominowały zmiany o charakterze FMD w obrębie tętnic nerkowych (tabela 12)."* – oczywiste jest, że w nerkowej postaci FMD muszą być zmiany głównie w tętnicach nerkowych. W stwierdzeniu tym chodziło chyba Autorce o zmiany wieloogniskowe, które miały dominować w nerkowej postaci FMD. Dwukrotnie (kolejny chochlik) występuje w pracy rycina nr 2 i tabela nr 2 – nie ma tabeli nr 1 i ryciny nr 1. Z innych kwestii, uważam, że merytoryczną wartość tabeli nr 5 podniosłoby zamieszczenie dodatkowej kolumny oznaczającej istotność statystyczną różnic między porównywanymi grupami.

Rozprawę wieńczy Dyskusja, która obejmuje 12 stron pracy, jest rzetelna i dobrze przemyślana. Została zredagowana czytelnie w podrozdziałach i uporządkowana w sposób umożliwiający odniesienie wyników własnych do bieżącego piśmiennictwa.

Wnioski wyciagnięte przez Autorkę na podstawie uzyskanych wyników własnych i ich konfrontacji z bieżącym stanem wiedzy przedstawiają się następująco:

1. FMD występuje najczęściej u kobiet w średnim wieku i w tętnicach nerkowych. U części chorych występują niespecyficzne objawy, co może być związane z relatywnie długim okresem pomiędzy wystąpieniem objawów a rozpoznaniem choroby.
2. Należy zwrócić uwagę na wysoką częstość zmian o charakterze FMD w tętnicach wewnątrzczaszkowych i dogłowowych. Wykazano również wysoką częstość współistnienia w FMD w kilku łożyskach naczyniowych oraz relatywnie częste powikłania naczyniowe.
3. Chorzy z FMD wieloogniskową w obrębię tętnic nerkowych w porównaniu z chorymi z jednoogniskową FMD w obrębie tętnic nerkowych charakteryzują się starszym wiekiem w momencie rozpoznania FMD i NT, jak również tendencją do częstszego zajęcia przez FMD więcej niż jednego łożyska naczyniowego. Powikłania naczyniowe obserwowane były u porównywalnego odsetka chorych z jedno- i wieloogniskową FMD.
4. Chorzy z potwierdzoną FMD w dwóch lub więcej łożyskach naczyniowych byli starsi, cechowali się wyższym wiekiem w momencie rozpoznania FMD oraz większą częstością występowania tętniaków niż chorzy z FMD ograniczonym do jednego łożyska naczyniowego.

Autorka słusznie konkluduje, że dotychczasowy stan wiedzy o FMD jest ograniczony. Na podstawie wykonanych badań wykazano, że FMD występuje częściej niż donoszono wcześniej, dotyczy chorych w każdym wieku, najczęściej kobiet i jest uogólnioną arteriopatia. Realizowane badanie pozwoliło na głębsze poznanie przebiegu klinicznego FMD, jego lokalizacji i symptomatologii. Autorka wykazuje, że FMD - podobnie jak proces miażdżycowy - jest chorobą obejmującą wiele tętnic oraz prowadzi do poważnych powikłań (rozwarstwienia i tętniaki tętnic). Powstaje pytanie – wywołuje je uzyskany wynik własny wskazujący na większą częstość jednoogniskowej FMD u chorych młodszych, a większą częstość postaci wieloogniskowych u chorych starszych – czy FMD jest chorobą postępującą, czyli czy postać początkowo jednoogniskowa z czasem poszerza się u tego samego chorego do postaci wieoogniskowej i zajmuje może jeszcze inne obszary naczyniowe?

Przedstawione zastrzeżenia co do niektórych fragmentów rozprawy nie umniejszają pozytwnej oceny przeprowadzonego procesu wnioskowania, jak i samej pracy. Uważam za korzystny fakt, że wymienione wyniki i wnioski skłaniają do dyskusji i dodatkowych pytań.

Podsumowując: Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz medycyny Katarzyny Hanus licząca 159 stron, 23 tabele, 5 rycin i 115 pozycji właściwie dobranego i zacytowanego piśmiennictwa zatytułowana: „Charakterystyka kliniczna i ocena zmian w układzie naczyniowym u chorych na dysplazję włóknisto - mięśniową – badanie ARCADIA-Pol." w pełni odpowiada warunkom określonym w artykule 13.ust 1. Ustawy z dnia 14.03.2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Załącznik do obwieszczenia Marszałka Sejmu RP z dnia 2 grudnia 2014 r. Dz. U.poz 1852) stawianym pracom na stopień doktora nauk medycznych.

Przedmiotem rozprawy jest ciekawa, dobrze zaplanowana i wykonana ocena częstości i zmian w układzie naczyniowym u chorych z dysplazją włóknisto-mięśniową, objętych ogólnopolskim rejesterm ARCADIA-Pol. Założone cele badania zostały w pełni zrealizowane. Uzyskane wyniki mają istotną wartość naukową i potencjał do publikacji w impaktowanym czasopismie medycznym, dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Instytutu Kardiologii w Warszawie im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego o dopuszczenie Pani dr Katarzyny Hanus do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. med. Marek Klocek