

Dr hab. med. Marcin Protasiewicz,  
Katedra i Klinika Kardiologii  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich  
ul. Pasteura 1, 50-367 Wrocław  
e-mail: marcin.protasiewicz@umed.wroc.pl

### **Recenzja rozprawy doktorskiej**

**"Charakterystyka kliniczna, angiograficzna, ultrasonograficzna oraz biochemiczna pacjentów z przebyłym spontanicznym rozwarstwieniem tętnic wieńcowych, szyjnych lub kręgowych"**

**lek. Pawła Siastały**

Z bardzo dużym zaciekawieniem przystąpiłem do recenzji pracy doktorskiej lek. Pawła Siastały. Zaciekawienie było tym większe, że dzieło omawia istotny, choć rzadko opisywany problem samoistnego rozwarstwienia tętnic wieńcowych i dogłowych. Temat ten odbieram nieco osobiście, gdyż do samoistnego rozwarstwienia tętnicy kręgowej, wraz z powikłaniami udarowymi, doszło kilka lat temu u mojej koleżanki, lekarki z oddziału kardiologii. Byłem wtedy zaangażowany w diagnostykę i leczenie bliskiej znajomej. Ze zniecierpliwieniem więc przystąpiłem do lektury licząc na naukę i konfrontację z moimi doświadczeniami.

Przedstawione mi do recenzji dzieło jest napisane klarownie, nie budzi zastrzeżeń pod względem redakcyjnym i zachowuje proporcje między poszczególnymi działami. Dzieło powstało w ramach dwóch prac statutowych Kliniki Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej oraz Kliniki Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii pt.: "Ocena częstości występowania dysplazji włóknisto-mięśniowej u chorych ze spontanicznym rozwarstwieniem tętnicy wieńcowej, tętnicy szyjnej oraz tętnicy kręgowej" oraz pt.: "Charakterystyka kliniczna chorych z dysplazją włóknisto-mięśniową i ocena częstości współistnienia zmian o charakterze

dysplazji włóknisto-mięśniowej w różnych obszarach układu tętniczego- badanie ARCADIAPOL". Choć autor nie podaje faktu uzyskania zgody Komisji Bioetycznej uznaję, że wymienione prace statutowe takową posiadały (**pytanie 1 do Doktoranta**).

W części Wstęp Doktorant przedstawia rys historyczny (zaznaczyć trzeba, że pierwsze wersy Wstępu wciągają czytelnika do lektury niczym najlepszy kryminał) a następnie omawia szczegółowo aktualny stan wiedzy dotyczący poruszanego problemu. Autor opisuje w kolejnych podrozdziałach Wstępu epidemiologię i patofizjologię schorzenia, przedstawia dane demograficzne populacji nim dotkniętej, prezentuje metody diagnostyczne oraz mechanizmy i czynniki predysponujące do wystąpienia rozwarstwienia naczyń tętniczych. W końcu omawia sposoby leczenia schorzenia. Wszystkie powyższe podrozdziały Wstępu zostały opisane przez Autora osobno dla rozwarstwienia tętnic wieńcowych oraz tętnic dogłowych, co w mej ocenia ma głęboki sens.

W swojej pracy Doktorant przedstawił pięć hipotez, których zasadność zamierzał zweryfikować realizując opisane cele. Postawionymi hipotezami były:

1. Ze spontanicznym rozwarstwieniem tętnic wieńcowych może współwystępować FMD.
2. Ze spontanicznym rozwarstwieniem tętnic szyjnych lub kręgowych może współwystępować FMD.
3. Istnieją czynniki (cechy) charakteryzujące osoby predysponowane do spontanicznego rozwarstwienia tętnic wieńcowych i/lub dogłowych.
4. Spontaniczne rozwarstwienie tętnicy wieńcowej wpływa na frakcję wyrzutową mięśnia sercowego.
5. Krętość tętnic wpływa na prawdopodobieństwo wystąpienia spontanicznego rozwarstwienia.

Materiałem badawczym pracy była łącznie grupa 36 pacjentów. Dziesięciu z nich z przebyłym rozwarstwieniem tętnicy wieńcowej, oraz 26 z przebyłym rozwarstwieniem tętnicy dogłowej, w tym 18 z rozwarstwieniem tętnicy szyjnej, 7 z rozwarstwieniem tętnicy kręgowej oraz 1 z rozwarstwieniem tętnicy szyjnej i kręgowej. Należy zaznaczyć, że jest to grupa niewielka i wielu mogłoby uznać ten fakt za poważne ograniczenie. Znamcom tematu jednak, świadomym rzadkości występowania schorzenia, a w szczególności właściwej

diagnostyki i prawidłowego rozpoznania końcowego, liczba ta nie powinna przeszkodzić w uważnej lekturze dzieła.

Rozpoznanie rozwarstwienia tętnic wieńcowych w grupie badanej postawiono na podstawie wyniku koronarografii. Zaznaczyć należy, że analiza miała charakter retrospektywny i dotyczyła koronarografii dostarczonych Doktorantowi przez pacjentów. Ciekaw jestem ile z przeanalizowanych badań zostało odrzuconych przez brak potwierdzenia rozwarstwienia naczynia wieńcowego oraz jak Autor wykluczał rozwarstwienia typu 2b, 3 i 4. (**pytanie 2**). Rozpoznanie rozwarstwienia tętnic dogłowych oparto na podstawie wyniku badania angiografii tomografii komputerowej. U wszystkich włączonych do badania pacjentów przeprowadzono dodatkowo szczegółową ocenę kliniczną i biochemiczną. Grupa badana porównana została z kontrolną, przyporządkowaną pod kątem wieku oraz płci. 20 osób porównanych do chorych z rozwarstwieniem tętnic wieńcowych obejmowało pacjentów poddanych diagnostyce inwazyjnej z powodu dolegliwości bólowych w klatce piersiowej, u których wykonana koronarografia nie wykazała istotnych zmian w tętnicach wieńcowych. Z kolei grupa kontrolna wobec pacjentów z przebyłym rozwarstwieniem tętnic dogłowych obejmowała 26 osób, które miały wykonane badanie angio-TK tętnic dogłowych z powodu dolegliwości związanych z ośrodkowym układem nerwowym, u których jednak nie stwierdzono zmian o typie rozwarstwienia tętnic dogłowych.

Wyniki przedstawione zostały osobno dla każdej z grup badanych, które porównane są z przypisaną grupą kontrolną. Autor zapoznaje czytelnika z typowymi dla opracowań naukowych danymi jak analiza demograficzną, charakterystyka czynników ryzyka jak oraz specyficznymi wynikami właściwymi dla badanych populacji. Po lekturze uzyskanych wyników zastanawiało mnie dlaczego Doktorant nie pokusił się o porównanie statystyczne przedstawionych w tabeli parametrów echokardiograficznych u pacjentów z rozwarstwieniem tętnic wieńcowych i właściwą grupą kontrolną (**pytanie 3**). W świetle hipotezy nr 4 pytanie wydaje się tym bardziej zasadne.

Przeprowadzone analizy i uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantowi na podsumowanie oraz wyciągnięcie następujących wniosków.

1. Większość przypadków rozwarstwienia naczyń wieńcowych lub dogłowych występuje u kobiet w średnim wieku i jest niezależne od wykształcenia i rodzaju wykonywanej pracy.

2. U osób z przebyłym rozwarstwieniem nie stwierdzono częstszego występowania klasycznych czynników ryzyka choroby wieńcowej lub udaru mózgu, co przemawia za niemiażdżycowym tłem występowania spontanicznego rozwarstwienia tętnic wieńcowych.

3. Na szczególną uwagę zasługuje fakt wysokiej częstości występowania dysplazji włóknisto-mięśniowej u pacjentów z przebyłym rozwarstwieniem naczyń wieńcowych lub dogłowych. Ponadto zmiany o typie dysplazji włóknisto-mięśniowej mogą występować w kilku łożyskach tętniczych jednocześnie. Może to sugerować, że dysplazja włóknistomięśniowa leży u podłoża rozwarstwień tych tętnic

4. Tętnicą wieńcową w której najczęściej dochodzi do rozwarstwienia jest gałąź przednia zstępująca, zaś tętnicą dogłową- zewnątrzczaszkowy odcinek t. szyjnej wewnętrznej

5. Pacjenci, u których doszło do rozwarstwienia naczyń wieńcowych charakteryzują się istotnie większą krętością tętnic wieńcowych aniżeli osoby zdrowe.

6. U chorych z przebyłym rozwarstwieniem naczyń wieńcowych zaobserwowano istotnie wyższy stosunek liczby neutrofilów do limfocytów aniżeli w grupie kontrolnej- obserwacja ta wymaga potwierdzenia w kolejnych badaniach.

7. Do rozwarstwienia naczyń dogłowych dochodzi częściej w okresie jesieni i zimy a u chorych znacznie częściej w wywiadzie występuje migrena z aurą.

8. Średnica tętnic dogłowych u pacjentów ze rozwarstwieniem naczyń wieńcowych jest mniejsza aniżeli w grupie kontrolnej, co może odpowiadać stanowi przedklinicznemu dysplazji włóknisto-mięśniowej – konieczna jest weryfikacja tej hipotezy w kolejnych pracach.

Dyskusja pracy została przeprowadzona w sposób wyczerpujący i swobodny, świadczący o dobrej znajomości tematu.

Uważam, że lektura rozprawy doktorskiej nasuwa pewien komentarz i uwagi.

Po pierwsze bardzo ciekawą obserwacją jest stwierdzenie przez Autora istotnie niższej wartości limfocytów oraz istotnie wyższego wskaźnika Neutrofile / Limfocyty w grupie

badanej. Wspólnie z brakiem częstszego występowania klasycznych czynników ryzyka choroby wieńcowej lub udaru mózgu może wskazywać na pozamiażdżycowe tło występowania spontanicznego rozwarstwienia tętnic wieńcowych. Dodatkowo istotną obserwacją kliniczną jest stwierdzenie większej krętości naczyń wieńcowych w grupie z rozwarstwieniem naczyń. Wiadomość ta może być istotna przy właściwej diagnostyce nieprawidłowości tętnic wieńcowych oraz podjęciu decyzji o leczeniu inwazyjnym zmian, które mogą się wydawać zmianami miażdżycowymi, będąc de facto rozwarstwieniem naczyń. Niewłaściwa decyzja o stentowaniu krętej i rozwarstwionej tętnicy może być niebezpieczna i niekorzystna dla pacjenta prowadząc do potencjalnie groźnych powikłań. Pragnę zaznaczyć, że fragment dzieła dotyczący oceny anatomii i krętości naczyń wieńcowych jest szczególnie mocną stroną pracy. Ta część zaplanowanej metodologii badania i przedstawienie wyników bardzo mi się podoba.

Istotna jest też obserwacja wskazująca na tendencję do występowania rozwarstwień w tętnicach dogłowych o mniejszej średnicy oraz wysokiej częstości występowania dysplazji włóknisto-mięśniowej u pacjentów z przebyłym rozwarstwieniem naczyń. Obie obserwacje sugerują związek rozwarstwienia naczyń z chorobą tkanki łącznej.

Rolą recenzenta jest również odniesienie się do słabszych stron ocenianej pracy. W pierwszej kolejności muszę zaznaczyć, że brak mi jasnego i ścisłego podsumowania wyników w świetle postawionych hipotez. Choć z lektury pracy można wyciągnąć właściwe wnioski, szczególnie w stosunku do zasadności hipotez od 1-3 oraz hipotezy 5, to ten aspekt dzieła oceniam jako słabiej dopracowany. Hipoteza 4 w dotychczasową wpływ rozwarstwienia tętnic wieńcowych na frakcję wyrzutową była trudna do udowodnienia/obalenia gdyż Autor nie przeprowadził statystycznego porównania grupy badanej i kontrolnej. Nie wiem czy takie porównanie jest również najwłaściwsze, bo byłoby nim chyba porównanie funkcji serca u tych samych pacjentów przed i po incydencie rozwarstwienia naczyń. Widoczne są w pracy pewne niedociągnięcia edytorskie, te jednak uznaję za mniej istotne. Zaznaczam ponownie, że grupa badana jest niewielka. Zapewne ogranicza to siłę oddziaływania uzyskanych wyników. Jako praktyk wiem jednak, że trudno o pozyskanie większej populacji z nieczęstym schorzeniem jakim jest samoistne rozwarstwienie naczyń tętnicznych.

Pragnę zaznaczyć, że powyższe uwagi nie umniejszają w mojej ocenie ogólnej wartości pracy a tym bardziej zasadności rozprawy pracy doktorskiej.

Podsumowując stwierdzam, że założenia dzieła zostały zrealizowane. Wybór mało powszechnego tematu i rozwiązanie postawionych problemów powodują, że stanowi dzieło ciekawe poszerzenie literatury przedmiotu. Zwraca uwagę właściwy dobór metod badawczych dla wiarygodnej realizacji celów badania. Autor zastosował poprawne, metody analizy statystycznej. Zauważalny i godny podkreślenia jest wkład pracy, który był potrzebny dla pozyskania i samej analizy obszernych danych angiograficznych i tomograficznych. Strona graficzna prac jest poprawna, jakość i czytelność rycin i tabel – dobra. Bibliografia jest obszerna i aktualna, co świadczy o woli Doktoranta do właściwego zapoznania się z podjętym zagadnieniem.

W mojej opinii przedstawiona rozprawa doktorska spełnia wymogi warunki określone w art. 13 ustawy z dnia 13 marca 2003 r. o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. Z 2018 r. poz. 1669 z późniejszymi zmianami). Wobec powyższego zwracam się do Rady Naukowej Instytutu Kardiologii z wnioskiem o dopuszczenie lek. Pawłowi Siastale do dalszych etapów przewodu.

Z wyrazami szacunku



Marcin Protasiewicz