Warszawa, 2021.07.16

dr hab. med. Krzysztof Bojakowski,
2 Klinika Chirurgii Naczyniowej i Angiologii CMKP
Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej CSK MSWiA
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa

Ocena

pracy doktorskiej magister Izabeli Krzykwy pt.: "Zależność parametrów ciśnienia centralnego od wymiarów tętniaka aorty brzusznej".

Tętniaki aorty brzusznej, nie są tak częstą chorobą jak miażdżyca tętnic kończyn dolnych, ale obarczone są istotnie większą śmiertelnością. Szczególnie niebezpiecznym powikłaniem tętniaka aorty brzusznej jest jego pęknięcie, które w większości przypadków bezpośrednio prowadzi do masywnego krwotoku, wstrząsu i zgonu chorego. Operacje naprawcze – początkowo klasyczne wszczepienie protezy naczyniowej, w następnych latach zabiegi wewnątrznaczyniowe - wprowadzono dla zabezpieczenia chorego przed tym powikłaniem lub jako zabiegi ratujące życie w przypadku pęknięcia. Etiopatogeneza tętniaków aorty brzusznej nie jest do końca poznana, ale obejmuje osłabienie ściany – głównie w wyniku zaburzenia działania elastyny i innych włókien macierzy zewnątrzkomórkowej oraz zwiększonego ciśnienia krwi wewnątrz aorty. Z uwagi na znaczne ryzyko zgonu, dla praktyki klinicznej szczególnie istotna jest identyfikacja chorych z tętniakiem aorty brzusznej zagrożonych jego pęknięciem. Do poznanych czynników ryzyka pęknięcia tętniaka aorty brzusznej należą jego średnica, szybkość powiększania średnicy, sztywność i naprężenie ściany. Praca Doktorska magister Krzykwy poświęcona jest ocenie zależności parametrów ciśnienia centralnego i obwodowego oraz wymiarów tętniaka aorty brzusznej - jest to bardzo istotny temat, z potencjalnie ważnymi implikacjami klinicznymi.

Praca Doktorska magister Izabeli Krzykwy ma klasyczny układ, obejmuje 121 stron, 11 tabel i 21 rycin, zawiera również streszczenie w języku polskim i angielskim, i nie budzi moich większych zastrzeżeń. Osobiście jednak połączyłbym informacje zawarte w rozdziałach *Wstęp*, *Diagnostyka tętniaków*, *Zabiegowe leczenie tętniaka aorty brzusznej*, *Właściwości układu tętniczego i budowa ściany aorty* oraz *Nieinwazyjna ocena ciśnienia aortalnego* w jedną część wprowadzającą w tematykę pracy. We *Wstępie* Doktorantka w sposób prawidłowy przedstawiła problematykę tętniaków aorty brzusznej. W podrozdziale *1.2. Epidemiologia* brakuje mi jednak jaśniejszego podkreślenia związku między ryzykiem występowania tętniaka aorty brzusznej a wiekiem osoby. Dodatkowo należałoby wskazać, że obserwowany w ostatnich dekadach spadek śmiertelności związany z tętniakami aorty brzusznej nie zależy jedynie od przeprowadzanych badań przesiewowych, na co wskazuje Doktorantka, ale również wprowadzenia metod wewnątrznaczyniowych do leczenia tych chorych, czy znacznie powszechniejszego stosowania leków przeciwpłytkowych i statyn, lepszej kontroli różnych czynników ryzyka – ciśnienia tętniczego, diety, aktywności fizycznej. Typowe objawy w przypadku pęknięcia tętniaka występują u więcej niż 30% chorych. W kolejnej części *2. Diagnostyka tętniaków* Doktorantka przedstawiła aktualną wiedzę dotyczącą metod diagnostycznych stosowanych dla wykrycia i dokładniejszego obrazowania tętniaków aorty brzusznej. Następna część pracy poświęcona jest opisom zabiegowego leczenia tętniaka aorty, metodą klasyczną

i wewnątrznaczyniową z wykorzystaniem stentgraftu. Nie zgadzam się z uwagą Doktorantki, że „W praktyce, łączne uwzględnienie wizyt kontrolnych, badań obrazowych i powikłań odległych po leczeniu EVAR daje rokowanie odległe i koszty całkowite podobne jak po leczeniu chirurgicznym". Finansowanie w Polsce przez NFZ samego zabiegu tętniaka aorty brzusznej za pomocą metody wewnątrznaczyniowej jest prawie 5 razy większe w porównaniu do operacji klasycznych, nie uwzględniając kosztów późniejszych badań kontrolnych i wtórnych zabiegów naprawczych. W części *4. Właściwości układu tętniczego i budowa ściany aorty* Doktorantka przedstawiła krótką charakterystykę poszczególnych komórek i macierzy zewnątrzkomórkowej ściany aorty oraz ich rolę w etiopatogenezie tętniaka. W tym fragmencie Doktorantka zawarła istotny opis wzajemnego oddziaływania struktury ściany aorty i parametrów hemodynamicznych przepływu krwi w aorcie. Część *5. Nieinwazyjna ocena ciśnienia aortalnego* jest szczególnie istotna dla wprowadzenia w zagadnienie pracy Doktorskiej i ukazania bezpośredniego związku między tworzeniem się i progresją tętniaków aorty brzusznej a ciśnieniem krwi. Dokładnie przedstawione zostały zagadnienia sztywności aorty, fale tętna i odbicia, ciśnienia centralnego i obwodowego, zastosowanie tonometrii aplanacyjnej dla analizy fali tętna i stosowanych w analizie parametrów.

Kolejna część *6. Metodologia badań własnych* określa cele pracy: ocenę związku między wartościami ciśnienia tętniczego centralnego i obwodowego a morfologią tętniaka aorty brzusznej, z sub-analizą oceniającą wpływ płci chorych na te relacje. Do badania, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, włączono chorych z bezobjawowym – niepękniętym tętniakiem aorty brzusznej. Do kryteriów wykluczenia stosowanych w badaniu należały zaburzenia rytmu serca, istotne wady zastawkowe, zaburzenia krążenia obwodowego oraz standardowo – brak zgody i zaburzenia świadomości chorego. Uważam, że w tym miejscu należałoby dokładniej określić nasilenie zaburzenia krążenia obwodowego dyskwalifikujące od włączenia do badania – najlepiej zdefiniowane jako wartość indeksu kostkowo-ramiennego. Takie pomiary są z pewnością wykonywane w Poradni Naczyniowej u każdego kontrolowanego chorego, warto włączyć je do takiej analizy. Wiadomo, że zaburzenie odpływu krwi do tętnic kończyn dolnych zwiększa ciśnienie centralne i istotnie zmieniają hemodynamikę przepływów w aorcie. U chorych z tętniakiem aorty brzusznej, pomimo nakładających się czynników ryzyka – nadciśnienia tętniczego, palenia papierosów, związku z wiekiem chorego, wcale nie tak często współistnieje istotna miażdżyca tętnic kończyn dolnych. Jednak ocena wpływu zaburzenia odpływu krwi do tętnic kończyn dolnych na ciśnienie centralne u chorych z tętniakiem aorty brzusznej wydaje się być ciekawym projektem. Istotnym czynnikiem wpływającym na to oddziaływanie jest również lokalizacja i układ przestrzenny zmian miażdżycowych – inny wpływ mają zmiany umiejscowione w okolicy rozwidlenia aorty i w tętnicach biodrowych, a inne - zmiany obwodowe.

Moje największe uwagi do przeprowadzonego badania dotyczą metodyki pomiarów ultrasonograficznych tętniaka aorty brzusznej. Ultrasonografia z uwagi na dostępność, niewielkie koszty, nieinwazyjność, brak promieniowania rentgenowskiego i konieczności podawania środków cieniujących jest doskonałym narzędziem badawczym. Okresowe kontrole średnicy tętniaków aorty brzusznej powinny być standardowo wykonywane właśnie za pomocą ultrasonografii, a wykorzystanie tomografii komputerowej, z uwagi na stosowane promieniowanie rentgenowskie, powinno być zarezerwowane jedynie do kwalifikacji chorego do zabiegu. Niemniej obrazowanie ultrasonograficzne ma swoje ograniczenia – przede wszystkim dwuwymiarowość i ograniczenie zakresu jednoczasowej wizualizacji, trudność archiwizacji, subiektywność. Stąd sposób wykonania pomiarów aorty przy wykorzystaniu USG powinien być dokładanie opisany, w szczególności powinny być określone warunki pomiaru średnicy w zależności od cyklu serca – różnica średnicy aorty między skurczem a rozkurczem może wynosić nawet 2 mm. Kolejnym elementem, który wymaga zdefiniowania jest sposób określenia granicy prawidłowa/tętniakowato poszerzona średnica, który wyznacza bliższe i dalsze ograniczenie tętniaka. Konieczne jest opisanie metodyki oceny długości tętniaka

w przypadku obecności istotnych zagięć aorty, co jest dość powszechnym zjawiskiem w tętniakach aorty brzusznej. Należy również określić ewentualne współwystępowanie u chorych tętniaków tętnic biodrowych i sposób mierzenia takich długich tętniaków, przekraczającymi możliwość jednoczesnego zobrazowania całej długości zmiany. W przypadku wykorzystania głowicy konweksowej, tak jak w przeprowadzonym badaniu, problemem jest również skos pod którymi padają skrajne części wiązki ultradźwięków, co skutkuje obrazowaniem i pomiarami struktur anatomicznych pod pewnym kątem i w konsekwencji może prowadzić do zaburzenia pomiarów długości. Wskazane byłoby również dokładne przedstawienie metodologii określania średniej średnicy tętniaka aorty brzusznej, co jest dość trudne z uwagi na dwuwymiarowe obrazowanie ultrasonografii, czy subiektywność oceny. W metodyce badania Doktorantka nie określiła w jaki sposób takie błędy pomiaru były eliminowane. Interesującym aspektem morfologii tętniaka aorty brzusznej, mogącym wpływać istotnie na analizę fali tętna jest obecność i charakter skrzepliny, ewentualna obecność zwapnień. Zdaję sobie sprawę, że obiektywna charakterystyka ściany tętniaka, skrzepliny jest bardzo trudna do wykonania przy wykorzystaniu wyłącznie ultrasonografii. Jednocześnie warta przeprowadzenia byłaby analiza wpływu zmian ciśnienia obwodowego na parametry ciśnienia centralnego i fali tętna u poszczególnych chorych z tętniakami aorty brzusznej – z uwagi na geometrię tętniaka, złożone właściwości jego ściany, niekoniecznie musi to być zależność liniowa. Być może wiedza o takiej różnicy fali tętna i ciśnienia centralnego w zależności od zmian ciśnienia obwodowego mogłaby wskazać na chorych z największym ryzykiem powikłań aortalnych, największą korzyścią interwencji farmakologicznej lub zabiegowej. Kolejna moja uwaga dotyczy wykonywania pomiaru ciśnienia tętniczego jedynie na lewej tętnicy ramiennej, co teoretycznie może prowadzić do zafałszowania wyników, z powodu niewykrytych patologii tętnicy podobojczykowej (zwężenie lewej tętnicy podobojczykowej występuje 3 krotnie częściej w stosunku do prawej).

W kolejnej części Pracy Doktorskiej *7. Wyniki* opisano charakterystykę badanej grupy oraz uzyskane wyniki. Spośród 106 osób z tętniakami aorty brzusznej ocenionych w badaniu przesiewowym Doktorantka do analizy włączyła 69 chorych. Główną przyczyną odrzucenia była niska jakość zapisów analizy fali tętna (91.2%), znacznie rzadziej problemy z właściwym obrazowaniem ultrasonograficznym. Należy podkreślić, że badanie przeprowadzone zostało w wiodącym ośrodku angiologicznym – znaczący odsetek odrzuconych analiz wskazuje z jednej strony na trudność przeprowadzenia badania fali tętna, ale równocześnie na wysoką wartość wyselekcjonowanych do analizy wyników. Następnie Doktorantka scharakteryzowała badaną grupę i przedstawiła wyniki poszczególnych analiz – ciśnienia centralnego i obwodowego, zależności między ciśnieniem centralnym i obwodowym a wymiarami tętniaka aorty brzusznej. Oprócz opisów wyników Doktorantka przedstawiła je w sposób przejrzysty na rycinach.

W kolejnym rozdziale *8. Dyskusja* Doktorantka omówiła wyniki uzyskane w przeprowadzonym badaniu oraz odniosła je do aktualnej wiedzy. Główną obserwacją z badania jest stwierdzenie związku między średnicą tętniaka aorty brzusznej (średnią wartością a nie maksymalną) a centralnym ciśnieniem rozkurczowym oraz centralnym ciśnieniem tętna. Dodatkowo Doktorantka zaobserwowała związki między maksymalną średnica tętniaka aorty brzusznej a centralnym ciśnieniem tętna oraz średnim promieniem tętniaka aorty brzusznej a obwodowym ciśnieniem rozkurczowym obwodowym. Na podstawie tych obserwacji Doktorantka wskazuje na potrzebę rozważenia modyfikacji aktualnych zaleceń – w szczególności lepszej kontroli obwodowego rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi u chorych ze zdiagnozowanym poszerzeniem/tętniakiem aorty brzusznej. Ostatnio opublikowane zalecenia europejskiego (ESVS) i amerykańskiego (SVS) towarzystwa chirurgii naczyniowej nie zwracają istotnej uwagi na wartość ciśnienia rozkurczowego. Na poparcie swojej tezy Doktorantka przytoczyła szereg argumentów z dostępnej literatury, jednocześnie wykazując znaczną znajomość tematyki. Zgadzam się z Doktorantką, że pomiary ciśnienia centralnego i jego parametrów mogą zidentyfikować chorych z wyższym ryzykiem powikłań układu krążenia,

w tym powstawania tętniaków, ich powikłań. Uzyskane w badaniu wyniki wskazały ujemną korelację ciśnienia tętna centralnego i maksymalnego promienia aorty u chorych z tętniakiem aorty brzusznej, co Doktorantka tłumaczyła wyższym ciśnieniem centralnym rozkurczowym u chorych z większymi wymiarami tętniaka. Kolejna obserwacja dotyczyła istotnego wpływu płci chorych z tętniakami aorty brzusznej na wartości ciśnienia obwodowego i szereg parametrów ciśnienia centralnego. Oczywiście zaobserwowane wyższe ciśnienia centralne u mężczyzn może tłumaczyć częstsze występowanie tętniaków aorty brzusznej, jednak należy pamiętać o odmiennościach hormonalnych, różnicach geometrii aorty, które są wskazywane jako przyczyny różnic zapadalności na tętniaki aorty u mężczyzn i kobiet. Rozważając wpływ płci na tętniaki aorty brzusznej, należy pamiętać także, że co prawda częstość występowania tętniaków aorty brzusznej jest istotnie większa wśród mężczyzn, jednak ryzyko pęknięcia tętniaka aorty brzusznej, również o małej średnicy, jest większe u kobiet. Również na te fakty wskazała Doktorantka omawiając wyniki swojej pracy. Dodatkowo badana grupa kobiet była względnie niewielka i ta liczebność zwiększa ryzyko przypadkowości obserwacji. Należy pamiętać, że zaobserwowane różnice średnic tętniaków aorty brzusznej – większe wymiary u mężczyzn mogą wynikać z co najmniej dwóch czynników – kwalifikacji do zabiegów korekcyjnych tętniaków o mniejszej średnicy u kobiet oraz większej skłonności do pęknięcia tętniaka u kobiet, co zmniejsza liczbę tętniaków o większej średnicy w obserwacji.

Kolejną częścią pracy doktorskiej jest *9. Podsumowanie wyników*, w której przedstawiono główne obserwacje pracy. Za najważniejsze uważam, stwierdzenie zależności między średnim promieniem tętniaka aorty brzusznej a ciśnieniem rozkurczowym centralnym i obwodowym oraz centralnym ciśnieniem tętna. W rozdziale *10. Wnioski* Doktorantka przedstawiła 8 dobrze określonych spostrzeżeń postawionych na podstawie uzyskanych wyników. Pierwsze wnioski wskazują na związek między centralnym jak i obwodowym ciśnieniem rozkurczowym, centralnym ciśnieniem tętna z wymiarami tętniaka aorty. Wynikają z tej obserwacji dwa kolejne - wskazujące na wagę odpowiedniego leczenia nadciśnienia tętniczego, a również wskazania do ewentualnej zmiany docelowych wartości pożądanego ciśnienia rozkurczowego dla prewencji powikłań tętniaków aorty brzusznej. Ocena ciśnienia centralnego może zidentyfikować chorych zagrożonych szybszym wzrostem tętniaka, przez to bardziej zagrożonych różnymi jego powikłaniami, którzy mogą wymagać agresywniejszego leczenia zachowawczego i zabiegowego.

Dodatkowe uwagi językowe dotyczą określenia użytego przez Doktorantkę – wyjaśnienia akronimu PAOD jako choroba zarostowa aorty obwodowej (peripheral **aortic** occlusive disease), zamiast choroby zarostowej tętnic obwodowych (peripheral **arterial** occlusive disease), stosowania określenia **szerokość** zamiast **średnica** do opisania tętniaka aorty brzusznej, **mediana** zamiast **błona środkowa** (media). W pracy należałoby też wyraźniej rozgraniczyć **pęknięcie** tętniaka aorty brzusznej od **rozwarstwienia**, bo obecny opis nie jest do końca zrozumiały. Praktycznie każdy tętniak **pęknięty** jest również tętniakiem **objawowym**, co nie wynika z Tabeli 1. Pewną niedoskonałością jest powtarzanie niektórych informacji w kilku częściach (np. dotyczących nasilenia zmian degeneracyjnych przez starzenie się organizmu i nadciśnienie tętnicze). W pracy doktorskiej magister Izabeli Krzykwy widoczne są dodatkowo błędy edytorskie – brak wyjaśnienia akronimu AAA-S-średnia w Tabeli 6. Istotna uwaga dotyczy podpisów rycin, które zwyczajowo powinny znajdować się pod nimi. Rycina 3 nie wnosi nic do pracy i jest po prostu zbędna. Niemniej jednak praca napisana jest poprawnym językiem, w sposób przejrzysty, zgodny z wymogami pracy naukowej. Drobne niedociągnięcia dotyczące pracy doktorskiej dotyczące bardziej formy, niż meritum, nie obniżają istotnie wartości rozprawy. Badanie jest ciekawą próbą oceny związku między centralnym i obwodowym ciśnieniem tętniczym a wymiarami tętniaka aorty brzusznej. Wartość przeprowadzonych analiz jest duża również dzięki prawidłowo zastosowanej metodyce poszczególnych oznaczeń oraz dokładnej analizie statystycznej. Przedstawione wynik mają potencjalnie istotne znaczenie kliniczne, również dla codziennej praktyki

lekarskiej, oczywiście wymagają kontynuacji i analizy większej liczby chorych.

Na zakończenie stwierdzam, że praca magister Izabeli Krzykwy stanowi samodzielny i oryginalny dorobek, który powstał dzięki sumienności, dokładności, pracowitości i umiejętnościom Autora. Z tego powodu uważam, że praca spełnia wymaganiom ustawy o stopniach naukowych stawianym Rozprawom Doktorskim. W szczególności Doktorantka wykazała się ogólną wiedzą teoretyczną, umiejętnością oryginalnego rozwiązania problemu naukowego oraz umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

W związku z powyższym pozwalam sobie przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie magister Izabeli Krzykwy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Krzysztof Bojkowski
specjalista chirurgii naczyniowej
PWZ 716246