



Pomorski Uniwersytet Medyczny
w Szczecinie

**ZAKŁAD PROPEDEUTYKI CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH I NADCIŚNIENIA
TĘTNICZEGO PUM**

Kierownik: **prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka**
71 – 252 Szczecin ul. Unii Lubelskiej 1
tel. (091) 425 35 29, fax. (091) 425 35 52

Szczecin 29.10.2021

RECENZJA

rozprawy doktorskiej na stopień naukowy
doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

lek. Anny Ryś-Czaporowskiej

pt. „Ocena częstości występowania powierzchniowych zakażeń grzybiczych u mężczyzn z chorobami układu sercowo-naczyniowego”.

Choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną przedwczesnych zgonów u osób dorosłych. Dlatego wciąż aktualne są pytania: Czy można temu zapobiec w praktyce klinicznej i jaka jest rola lekarza w kardiologii prewencyjnej? Znaczna część populacji obciążonej ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych może być zidentyfikowana poprzez oszacowanie klasycznych czynników ryzyka takich jak: cukrzyca, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, otyłość, palenie papierosów oraz nieklasycznych (obturacyjny bezdech senny, zaburzenia funkcji seksualnych, depresja, zaburzenia lękowe, zanieczyszczenie powietrza, czy przewlekły stan zapalny. Dokładne określenie wkładu poszczególnych czynników przyczyniających się do wydłużenia życia pozostaje jednak niepewne i kontrowersyjne. Szczególnie niedoceniane, w szacowaniu globalnego ryzyka sercowo-naczyniowe, są nieklasyczne czynniki ryzyka, w tym przewlekły stan zapalny. Powierzchnowe zakażenia grzybicze należą do przewlekłych chorób zapalnych, traktowanych aktualnie jako choroby cywilizacyjne ponieważ występują u około 30% społeczeństwa. W równym stopniu dotyczą one kobiet jak i mężczyzn. Te przewlekłe, a w szczególności nieleczone, zakażenia grzybicze mogą w istotny sposób podwyższać ryzyko sercowo-

naczyniowe. Dlatego tak ważne jest wczesne ich rozpoznanie i skuteczne leczenie. Kolejnym ważnym problemem z punktu widzenia lekarza praktyka jest wybór leków przeciwgrzybiczych u chorego kardiologicznego. Od dawna wiadomo, że stosowane obowiązkowo i powszechnie statyny, czy doustne leki przeciwkrzepliwe wchodzi w interakcje z lekami przeciwgrzybiczymi.

Wobec tak aktualnej problematyki, badania lek. Anny Ryś-Czaporowskiej mają duże znaczenie poznawcze i kliniczne o niewątpliwych cechach oryginalności, gdyż dotychczasowa wiedza na ten temat jest fragmentaryczna, a nieliczne, wcześniej opublikowane wyniki, są kontrowersyjne.

Praca ma układ typowy dla rozpraw doktorskich i składa się z rozdziałów: Wstęp, Cele pracy, Materiał i metody, Wyniki, Omówienie wyników i dyskusja, Wnioski, Streszczenie (w języku polskim i języku angielskim), Piśmiennictwo. Obejmuje łącznie 66 stron maszynopisu oraz 87 pozycji piśmiennictwa. Na końcu manuskryptu zamieszczono odpis zgody Komisji Bioetycznej, oraz spis tabel i rycin zamieszczonych w tekście. Dużym ułatwieniem dla czytelnika jest umieszczenie na jej początku spisu najczęściej używanych skrótów.

We wstępie Autorka umiejętnie wprowadza czytelnika w problematykę pracy, opisując szczegółowo zagadnienia dotyczące: epidemiologii chorób układu krążenia, rolę miażdżycy oraz przewlekłego stanu zapalnego w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Przedstawia zagadnienia kardiadermatologii jako nowy obszar zainteresowań współczesnej medycyny, a także bardzo dokładnie charakteryzuje powierzchowne zakażenia grzybicze. Lek. Anna Ryś-Czaporowska poprzez właściwy dobór piśmiennictwa trafnie uzasadnia celowość podjętych badań.

Celem pracy, jasno określonym w odrębnym rozdziale, była:

1. ocena częstości występowania powierzchownych zakażeń grzybiczych, w tym grzybicy skóry owłosionej, grzybicy skóry gładkiej oraz grzybicy paznokci w grupie mężczyzn z chorobami układu sercowo-naczyniowego;
2. identyfikacja czynnika etiologicznego odpowiedzialnego za występowanie powierzchownych zakażeń grzybiczych w badanej populacji;
3. ocena częstości przyjmowania w badanej populacji pacjentów leków mogących wchodzić w interakcje z lekami przeciwgrzybiczymi.

Tak sformułowany problem należy uznać za bardzo interesujący z punktu widzenia naukowego i praktycznego.

Do badania włączono grupę 166 kolejnych pacjentów płci męskiej hospitalizowanych w I Katedrze i Klinice Kardiologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w okresie od listopada 2018 roku do lutego 2020 roku

W tekście pracy szczegółowo podano przyjęte kryteria włączenia i wyłączenia z projektu. Metodyka badania obejmowała ocenę kardiologiczną: wywiad lekarski, pełne badanie przedmiotowe, EKG, echokardiograficzne, biochemiczne oraz diagnostykę i leczenie kardiologiczne zgodne z głównym powodem hospitalizacji. Kolejnym krokiem było badanie w kierunku występowania grzybicy powierzchownej, przeprowadzone w Klinice Dermatologicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka).

Wzorowo opisano metodykę pracy. Autorka w sposób precyzyjny przedstawiła protokół badań pozwalający na ich odtworzenie. Zastosowane metody pomiarów odpowiadają aktualnym standardom. Nie budzą zastrzeżeń użyte metody statystycznego opracowania wyników

Rozdział „Wyniki” zawiera pełną i przejrzystą dokumentację przeprowadzonych badań. Wyniki przedstawiono starannie w postaci tabel, rycin i dodatkowo opisano w tekście.

W dyskusji Autorka wykazała się nie tylko rozległą wiedzą z zakresu problematyki badawczej, ale również umiejętnością poprawnego kojarzenia faktów, logiką wywodów, właściwą ostrożnością w interpretacji uzyskanych wyników oraz umiejętnością dyskusowania wyników własnych i innych autorów, dobrze wykorzystując aktualne i starannie dobrane piśmiennictwo.

Na podstawie przeprowadzonych badań lek. Anna Ryś-Czoporowska sformułowała 3 wnioski:

1. W analizowanej populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego częstość występowania powierzchownych zakażeń grzybiczych jest wysoka i wynosi 22,6%. Najczęstszą lokalizację grzybic powierzchownych w grupie włączonych do badania mężczyzn z chorobami układu sercowo-naczyniowego stanowiła grzybica paznokci stóp. Przewlekły stan zapalny związany z dermatofitozą może stanowić kolejny nieklasyczny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, który należy uwzględnić przy szacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego. Potrzeba kolejnych, prospektywnych badań mających na celu ocenę, w

jaki sposób zakażenia grzybicze wpływają na rokowanie pacjentów z chorobami układu krążenia. W tym aspekcie przeprowadzona praca wydaje się mieć implikacje nie tylko naukowe, ale też praktyczne. Pacjenci z chorobą układu sercowo-naczyniowego i stwierdzoną infekcją grzybiczą zostali bowiem objęci opieką zarówno kardiologiczną, jak i dermatologiczną, zaś opieka wielospecjalistyczna wiąże się w większości przypadków z lepszą kontrolą czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. W konsekwencji, istnieje szansa na poprawę ogólnego stanu zdrowia i rokowanie badanych pacjentów. Obecnie nie dysponujemy badaniami opisującymi problem podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego u osób ze współistniejącym zakażeniem grzybiczym skóry. Przeprowadzona analiza była pierwszą tego typu przeprowadzoną w populacji polskiej. Przedstawione dane stanowią wstęp do dalszych prac dotyczących dokładnej charakterystyki opisanych chorych, a także wpływu zakażenia grzybiczego na przebieg kliniczny chorób sercowo-naczyniowych oraz rokowanie opisanej populacji.

2. Czynnikiem etiologicznym grzybic powierzchownych w badanej populacji pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego w równym stopniu są grzyby z rodzaju *Trichophyton* oraz *Candida*.

3. Najczęstszymi lekami stosowanymi w badanej populacji były statyny (76,5%), w tym atorwastatyna (53,6%) i rosuwastatyna (22,3%), następnie diuretyki (54,8%), inhibitory pompy protonowej (51,2%) oraz NOACs (24,7%). Odsetek ten przedstawiał się podobnie w podgrupie chorych z klinicznym podejrzeniem grzybicy i wynosił odpowiednio: 81,4% dla statyn (55,3% dla atorwastatyny i 30,2% dla rosuwastatyny 60,5% dla diuretyków, 44,2% dla inhibitorów pompy protonowej i 30,2% dla NOACs. W świetle udokumentowanych częstych interakcji statyn, zwłaszcza atorwastatyny, dla której udowodniono m.in. wydłużenie okresu półtrwania o około 60% w połączeniu z azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, subanaliza stosowanej farmakoterapii będzie stanowić ważny element w codziennej praktyce klinicznej w momencie, gdy konieczne staje się długoterminowe leczenie kilku chorób z zakresu różnych układów a co za tym idzie – stosowanie substancji interferujących ze sobą. Podstawowa wiedza na temat możliwych interakcji między lekami kardiologicznymi a dermatologicznymi może uchronić przed niekorzystnymi działaniami niepożądanymi, z zagrażającymi życiu włącznie.

Uwagi recenzenta

Wysokie walory naukowe pracy, która spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim, nie pozostawiają recenzentowi zbyt wielu możliwości do krytyki. Można jedynie zasygnalizować kilka uwag nie tyle krytycznych, co stanowiących pole do dyskusji lub o charakterze korektorskim.

1. Na wyróżnienie zasługuje fakt, że jest to pierwsza w Polsce analiza występowania przewlekłej grzybicy w subpopulacji pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Niewątpliwą zaletą pracy jest to, że diagnoza została potwierdzona badaniem mykologicznym.
2. Kolejną dużą zaletą badania jest przeprowadzenie analizy możliwych interakcji stosowanych leków przeciwgrzybiczych i kardiologicznych. Autorka nie tylko w sposób bardzo jasny przedstawiła możliwe interakcje, ale także podała sposób na ich uniknięcie. Świadczy to o dużej dojrzałości naukowej i dobrym warsztacie lekarskim Autorki
3. Niewątpliwie najsłabszym ogniwem pracy są wnioski, a właściwie ich brak. W moim przekonaniu tekst znajdujący się w rozdziale wnioski jest podsumowaniem wyników. Wymagają one zdecydowanego przereklamowania i skrócenia przed wysłaniem pracy do druku.
4. Powszechnie wiadomo, że grzybice częściej występują u chorych z cukrzycą. Z tego powodu lek, Anna Ryś-Czoporowska podjęła się dokonania subanalizy w grupie chorych z cukrzycą. Nie stwierdziła istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania grzybicy w porównaniu z pozostałymi badanymi. Wynik jest zaskakujący i wymaga szerszej dyskusji niż tylko stwierdzenia faktu, a tego brakuje w pracy. Proszę Autorkę o próbę dyskusji i wyjaśnienia różnicy między wynikami własnymi a danymi z piśmiennictwa, podczas publicznej obrony.

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości pracy, stanowią jedynie propozycje zmian i materiał do przemyśleń przed oddaniem jej do druku w czasopiśmie medycznym. Na wysoką ocenę zasługuje oryginalność podjętych badań, wykorzystanie nowoczesnych metod badawczych, precyzyjne przedstawienie wyników, ich krytyczne omówienie i interpretacja. Najistotniejsze są duże walory poznawcze i aspekt praktyczny jaki wnosi praca do wiedzy o nieklasycznych czynnikach ryzyka sercowo-naczyniowego.

„Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytułach naukowych oraz o stopniach i tytułach w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r.

Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.)”

Dlatego mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscyplin Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. med. Anny Ryś-Czaporowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Zakładu Propedeutyki, Chorób
Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego
prof. dr hab. n. med. Krystyna Wiedecka

