

Dr hab.n.med Irena Walecka , prof CMKP
Klinika Dermatologii CMKP/CSK MSWiA
02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137
tel. 477221813
mail: irena.walecka@cskmswia.gov.pl

Warszawa, 05.11.2021

Ocena

Pracy doktorskiej lekarz Anny Ryś-Czaporowskiej pod tytułem „Ocena częstości występowania powierzchownych zakażeń grzybiczych u mężczyzn z chorobami układu sercowo-naczyniowego“

Mimo znacznego postępu medycyny choroby układu sercowo-naczyniowego pozostają najczęstszą przyczyną hospitalizacji i zgonów zarówno na świecie jak i w Polsce. Tym samym niezbędna staje się optymalna kontrola czynników ryzyka i wykrywanie ich na możliwie wczesnym etapie. Obecnie, oprócz szeroko dotychczas znanych predyktorów ryzyka sercowo-naczyniowego pojawia się coraz więcej doniesień o tzw. nowych, nieklasycznych czynnikach ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, do których zaliczamy m. in. przewlekłe procesy zapalne. Jednym z przykładów takich schorzeń są powierzchowne zakażenia grzybicze skóry, włosów oraz paznokci. Aktualnie nie dysponujemy danymi epidemiologicznymi dotyczącymi tej problematyki w grupie chorych kardiologicznych.

W ostatnich latach coraz częściej zaczęto także zwracać uwagę, że choroby kardiologiczne mogą mieć swoje manifestacje skórne, a drugiej zaś strony, schorzenia dermatologiczne mogą mieć swoje implikacje kardiologiczne. Warto wspomnieć chociażby o podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym u pacjentów z łuszczycą. Zaobserwowano, że osoby chorujące na łuszczycę były istotnie statystycznie młodsze oraz stwierdzono u nich więcej czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym: dyslipidemię, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę czy otyłość. Pozwoliło to na wysunięcie hipotezy, że łuszczycą znacząco zwiększała ryzyko sercowo-naczyniowe. Innym schorzeniem dermatologicznym o udowodnionym ryzyku sercowo-naczyniowym są ropnie mnogie pach (ang. *hidradenitis suppurativa* – HS). Wykazano, że pacjenci z HS mają dwukrotnie wyższe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także wystąpienia zawału serca czy udaru niedokrwinnego mózgu. Inną skórną jednostką o silnej korelacji ze zmianami w układzie sercowo-naczyniowym jest toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus* – SLE). U chorych z SLE obserwuje się m.in. wysięk opłucnowy, niedomykalności zastawkowe, powiększenie jam serca (głównie lewego przedsionka) czy obniżenie frakcji wyrzutowej lewej

komory. Szacuje się, że ryzyko rozwoju choroby układu sercowo- naczyniowego w SLE może być nawet 4 do 8 razy wyższe w porównaniu ze zdrową populacją, a dostępne dane mówią o współwystępowaniu choroby wieńcowej (ang. *coronary artery disease* – CAD) u 10% pacjentów z SLE. W randomizowanym badaniu obejmującym pacjentów z SLE zaobserwowano, że występowanie dyslipidemii, wiek oraz podwyższone stężenie wysokoczułej troponiny sercowej (ang. *high sensitive cardiac troponin T* - hs-cTnT) korelowało z wystąpieniem incydentu sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych.

Trądzik różowaty stanowi kolejną grupę przewlekłych chorób skóry o podłożu zapalnym, w której pacjenci mają wyższe wartości zarówno SBP jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (ang. *diastolic blood pressure* – DBP), LDL, stężenia cholesterolu całkowitego (ang. *total cholesterol* – TC), CRP oraz zwiększoną grubość warstwy tłuszczu nasierdżiowego. W tej grupie pacjentów obserwowano ponadto zwiększoną zapadalność na nadciśnienie tętnicze oraz większy odsetek insulinooporności.

Spośród chorób dermatologicznych podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe udowodniono także dla twardziny układowej (ang. *systemic sclerosis* – SSc). Na podstawie dostępnego przeglądu literatury u chorych z SSc stwierdzono większy odsetek udaru niedokrwiennego mózgu, ED, PADs, pogrubienie kompleksu intima media, co w połączeniu z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego, glukozy na czczo, LDL czy CRP przekładało się na 20-30% udział czynników sercowo-naczyniowych w zgonach pacjentów z SSc.

Wymienione powyżej schorzenia dermatologiczne prezentują rzeczywiste powiązanie z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wśród licznych jednostek dermatologicznych wydaje się, że nieco zapomnianą są grzybice powierzchowne. Przewlekły, utajony proces zapalny rozwijający się na podłożu nieleczonej infekcji grzybiczej w istotny sposób może wpływać na ryzyko sercowo-naczyniowe. Ponadto, stawiając diagnozę grzybicy, lekarz powinien liczyć się z możliwymi interakcjami pomiędzy preparatami przeciwgrzybiczymi, a dotychczas stosowanymi lekami w terapii przewlekłych chorób współistniejących. Mając powyższe na względzie uważam za w pełni zasadne podjęcie przez Doktorantkę tematu oceny częstości występowania powierzchownych zakażeń grzybiczych w populacji mężczyzn hospitalizowanych z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego oraz oceny częstości stosowania poszczególnych grup leków kardiologicznych, mogących wchodzić w potencjalne interakcje z lekami przeciwgrzybiczymi.

Uważam, że recenzowana rozprawa doktorska dobrze wpisuje się w aktualny nurt badawczy, stanowiąc jednocześnie istotny i oryginalny wkład w rozwój badań nad kardiodermatologią. Podjęta przez Doktorantkę tematyka jest aktualna, a ujęcie tematu nowatorskie i interesujące.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy dla tego typu prac naukowych. Maszynopis liczy 54 strony i składa się ze spisu treści, spisu rycin i tabel, wykazu najczęściej

używanych skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstępu, założeń i celów pracy, opisu materiału i zastosowanych metod badawczych, wyników, dyskusji, wniosków oraz spisu piśmiennictwa. W pracy zamieszczono 9 rycin i 8 tabel stanowiących cenne uzupełnienie opisu wyników i dokonanych analiz statystycznych. Rozprawa doktorska jest przygotowana starannie, układ tekstu jest przejrzysty, a podział tekstu na podrozdziały ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z poszczególnymi fragmentami rozprawy doktorskiej.

We wstępie, który obejmuje 19 stron maszynopisu, Autorka rozprawy, w oparciu o aktualne piśmiennictwo, zapoznaje czytelnika z epidemiologią i czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym miażdżycy i przewlekłego stanu zapalnego. W dalszej części wstępu Autorka opisuje manifestacje skórne chorób układu sercowo-naczyniowego oraz kardiologiczne implikacje chorób dermatologicznych.

Wprowadzenie stanowi także podsumowanie aktualnego stanu wiedzy w zakresie epidemiologii, czynników etiologicznych, a także diagnostyki i leczenia grzybic powierzchownych, co umożliwi czytelnikowi zrozumienie tematyki badań podjętych przez Doktorantkę.

W oparciu o dokonany przegląd piśmiennictwa Autorka formułuje następujące cele i założenia swojej pracy badawczej. Cele rozprawy to:

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.

Uważam, że sformułowane założenia i cele pracy są w pełni zasadne i wskazują, jaki będzie kierunek dalszych badań Autorki. Zostały one trafnie ujęte, są możliwe do zrealizowania i świadczą o umiejętności planowania badań naukowych przez Doktorantkę.

Do badania Doktorantka zakwalifikowała 166 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. Warunkiem włączenia pacjenta do badania było spełnienie następujących kryteriów: płeć męska, wyrażenie świadomej pisemnej zgody na uczestnictwo w badaniu, wiek ≥ 18 roku życia, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub pierwszego w życiu zawału serca. Do badania nie włączono pacjentów spełniających przynajmniej jedno z kryteriów wykluczających takich jak: brak zgody na uczestnictwo w badaniu, aktualna choroba zapalna wymagająca antybiotykoterapii, aktualne

stosowanie leczenia przeciwgrzybiczego, współistniejąca choroba z prognozowanym okresem przeżycia <6 miesięcy, wiek >85 roku życia, indeks masy ciała <18,5 kg/m². W pierwszym etapie badania, u wszystkich włączonych do badania pacjentów przeprowadzono badanie podmiotowe z uwzględnieniem wywiadu obejmującego m. in. informacje na temat występowania klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, oraz badanie przedmiotowe z wykonaniem pomiarów antropometrycznych. U wszystkich pacjentów wykonano badanie EKG oraz badanie echokardiograficzne, a następnie poddano dalszej diagnostyce i leczeniu kardiologicznemu, zgodnie z głównym powodem hospitalizacji.

U każdego pacjenta metodą wkłucia do żyły łokciowej, po 10-12 godzinach od ostatniego posiłku, pobrano nie więcej niż 10 ml krwi żyłnej, w której wykonano oznaczenia: morfologii, lipidogramu, koagulogramu, stężenia glukozy, hemoglobiny glikowanej, stężenie hormonu tyreotropowego - TSH, trijodotyroniny - fT3 oraz tyroksyny - fT4, stężenie mocznika, kreatyniny, sodu, potasu, wapnia magnezu, chlorków, stężenie- NTpro-BNP, troponiny, bilirubiny, aminotransferazy asparaginowej, aminotransferazy alaninowej, gammaglutamylotranspeptydazy, CRP, kwasu moczowego, stężenie żelaza, ferrytyny, transferryny, całkowitej zdolności wiązania żelaza. W dalszym etapie we współpracy z Kliniką Dermatologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego diagnozowano pacjentów w kierunku występowania grzybicy powierzchownej. Pacjenci z klinicznym podejrzeniem zakażenia grzybiczego byli kierowani do dalszej diagnostyki mykologicznej, polegającej na wykonaniu badania bezpośredniego i hodowli materiału pobranego z miejsca zmienionego chorobowo. Uczestnicy z potwierdzonym rozpoznaniem grzybicy, byli kierowani do dalszego leczenia dermatologicznego.

Średni wiek badanej populacji wynosił 62,8 ±12,1 lata, nadwagę bądź otyłość stwierdzono u 79,5% chorych (n = 132). Wśród włączonych do badania najczęściej diagnozowano: dyslipidemię (76,5% pacjentów, n = 127), nadciśnienie tętnicze (72,9% pacjentów, n = 121) oraz cukrzycę (31,3% pacjentów, n = 52). 32 chorych było czynnymi palaczami tytoniu, kolejnych 77 paliło papierosy w przeszłości, co łącznie stanowiło 65,7% badanych. Na podstawie badania przedmiotowego i zgłaszanych przez pacjentów dolegliwości podejrzenie powierzchownego zakażenia grzybiczego wysunięto u 57 (34,3%) pacjentów, których zakwalifikowano do dalszej diagnostyki mykologicznej. Spośród 57 mężczyzn zakwalifikowanych do badania mykologicznego, 4 zmarło przed uzyskaniem preparatów oraz możliwością wykonania dalszej diagnostyki. W badaniu dermatologicznym dodatni wynik miało 12 chorych, co stanowiło 22,6% poddanych analizie mykologicznej. W badaniu bezpośrednim potwierdzono zakażenie grzybicze: paznokci stóp u 10 osób, paznokci rąk oraz przestrzeni międzypalcowych stóp u 1 osoby. W

przypadku hodowli dodatni wynik miało 8 osób. Badaną populację poddano także analizie pod kątem przyjmowanych leków, w kontekście możliwych interakcji z lekami przeciwgrzybiczymi. Uzyskane przez Autorkę wyniki zostały krytycznie porównane z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy. Podobnie jak we wprowadzeniu, również w dyskusji Doktorantka wykazała się dobrą znajomością badanego zagadnienia, umiejętnością porównania własnych wyników z wynikami innych autorów oraz krytycznym formułowaniem wniosków. Dyskusja kończy się wnioskami, które w pełni znajdują odzwierciedlenie w uzyskanych przez Doktorantkę wynikach badań.

Na podstawie przeprowadzonych badań i analizy ich wniosków Doktorantka wykazała, że:

1. W analizowanej populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego częstość występowania powierzchownych zakażeń grzybiczych jest wysoka i wynosi 22,6%. Najczęstszą lokalizacją grzybicy w grupie włączonych do badania mężczyzn z chorobami układu sercowo-naczyniowego była 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.
2. Czynnikiem etiologicznymi grzybic powierzchownych w badanej populacji pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego w równym stopniu są grzyby z rodzaju *Trichophyton* jak i *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.

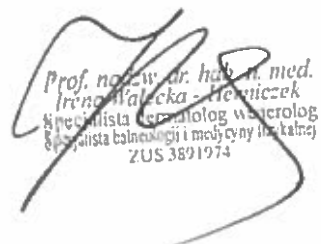
Spis piśmiennictwa obejmuje 87 pozycji, w większości aktualnych, publikowanych w periodykach o zasięgu międzynarodowym. Cytowanie poszczególnych pozycji piśmiennictwa jest prawidłowe, a sam spis przygotowany starannie i zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska świadczy o dużej wiedzy Doktorantki, która swobodnie porusza się w piśmiennictwie fachowym, umiejętnie je analizuje i adekwatnie przedstawia uzyskane przez siebie i innych autorów wyniki badań. Ponieważ ostatnie lata obfitują

w prace badawcze mające na celu poszukiwanie czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego recenzowana rozprawa doktorska doskonale zatem wpisuje się w aktualny nurt badawczy, stanowiąc istotny, oryginalny wkład w toczący się dyskurs naukowy. Podjęta przez Doktorantkę tematyka jest ze wszech miar aktualna, a sposób ujęcia tematu ciekawy i innowacyjny. Całość stanowi oryginalne podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat wpływu powierzchniowego zakażenia grzybiczego i planowanego w tym kontekście leczenia na terapię pacjentów z licznymi chorobami towarzyszącymi chorobie układu krążenia. W tym aspekcie przeprowadzona praca wydaje się mieć implikacje nie tylko naukowe, ale też praktyczne. Pacjenci z chorobą układu sercowo-naczyniowego i stwierdzonym powierzchniowym zakażeniem grzybiczym powinni być objęci opieką zarówno kardiologiczną, jak i dermatologiczną. W konsekwencji, istnieje szansa na poprawę ogólnego stanu zdrowia i dalszego rokowania pacjentów. Obecnie nie dysponujemy badaniami opisującymi problem podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego u osób ze współistniejącym powierzchniowym zakażeniem grzybiczym skóry. Przeprowadzona analiza była pierwszą tego typu analizą w populacji polskiej. Przedstawione dane stanowią wstęp do dalszych prac dotyczących dokładnej charakterystyki opisanych chorych, a także oceny wpływu powierzchniowego zakażenia grzybiczego na przebieg kliniczny chorób sercowo-naczyniowych. Ważnym elementem pracy jest podkreślenie możliwości wystąpienia interakcji lekowych, które są fundamentalną kwestią w terapii chorób przewlekłych, zwłaszcza sercowo-naczyniowych. Podstawowa wiedza na temat możliwych interakcji między lekami kardiologicznymi, a dermatologicznymi co podkreśliła w pracy Doktorantka, może uchronić pacjentów przed niekorzystnymi działaniami niepożądanymi, zagrażającymi życiu włącznie. Praca napisana jest poprawnie językowo, stylistycznie i interpunkcyjnie.

Podsumowując, rozprawę doktorską lek. Anny Ryś-Czaporowskiej oceniam wysoko. Realizacja założonych celów badawczych, poprawnie dobrane i zastosowane metody badawcze i analizy statystyczne, a także swobodne poruszanie się w zakresie tematyki realizowanego zagadnienia wskazują, że Doktorantka jest osobą umiejącą zaplanować i rzetelnie przeprowadzić badania naukowe, sformułować wnioski i krytycznie omówić uzyskane wyniki. Rozprawa odpowiada warunkom określonym w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14.03.2003 z późniejszymi zmianami (Dz. U. nr. 65, poz. 595) jak również Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19.01.2018. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora. W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk

Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie.
lek. Anny Rys-Czaporowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. nadzw. dr. hab. n. med.
Irina Walecka - Henriczek
Specjalista Geriatriolog w nurologii
Specjalista balneologii i medycyny fizykalnej
ZUS 3891974