

Kraków, 18 sierpnia 2018 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej  
**lekarza Łukasza Artyszuka**

zatytułowanej: „Ocena ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych, nerkowych i zgonów u pacjentów z ultrasonograficznymi cechami zwężenia tętnicy nerkowej”

Długa historia badań nad rolą nerek w patologii chorób układu krążenia w tym nadciśnienia tętniczego, którą datować można od wieku dziewiętnastego uwzględniając prace Brighta a następnie Tigerstedta i Bergmana, a w końcu fundamentalne doświadczenie Goldblatta opublikowane 1934 r. dowodzi, że zawsze w tej dziedzinie można oczekiwać niespodziewanych odkryć i wyników zmieniających utarte sposoby myślenia.

Przykładem jest już choćby sam eksperyment Goldblatta. Wszyscy pamiętamy z niego, że zaklipsowanie t. nerkowych prowadziło do wzrostu ciśnienia tętniczego ale już niewiele osób wie o tym, jak bardzo długo Goldblatt nie mógł wyjaśnić dlaczego ciśnienie tętnicze wracało do normy u zwierząt eksperymentalnych, pomimo utrzymania zacisków, po upływie 4-6 tygodni. Podobnie, do czasu upowszechnienia się nieinwazyjnych badań obrazowych, bardzo długo panował pogląd, że dla patologii człowieka wyniki doświadczenia Goldblatta mają bardzo ograniczone zastosowanie ze względu na wyjątkową (jak uważano) rzadkość występowania zwężenia t. nerkowych u ludzi. Już w znacznie bliższej nam historii dwa wydarzenia pokazały jak wiele jeszcze w tej dziedzinie jest niewiadomych. Pierwszym było oczywiście opublikowanie wyników dużych badań (ASTRAL, CORAL) dotyczących efektów inwazyjnego leczenia zwężenia t. nerkowych (RAS- głównie pochodzenia miażdżycowego), które wykazały (pomimo zgoła przeciwnych oczekiwań) brak przewagi takiego postępowania nad leczeniem farmakologicznym w szerokim zakresie analizowanych punktów końcowych. Drugim takim wydarzeniem, nie bezpośrednio związanym z patologią tętnic nerkowych ale niewątpliwie związanym z nimi samymi były wyniki badań nad denerwacją tętnic nerkowych-RDN (począwszy od Simplicity HTN-3), które nie spełniły pokładanych w nich

nadziei na przełom w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Dlatego wybór tematu pracy doktorskiej lekarza medycyny Łukasza Artyszuka uważam za bardzo trafny i dający możliwość szerokiej eksploracji w dziedzinie, w której tak naprawdę wiadomo znacznie mniej niż się powszechnie uważa.

We wstępie Doktorant wyczerpująco przedstawił aktualny stan wiedzy w zakresie przedmiotu prowadzonych badań. Wstęp liczy 44 strony i jest dość długi jak na typowe proporcje w rozprawie doktorskiej. Tak naprawdę, jest małą monografią. Stanowi jednak doskonale kompendium bieżącej wiedzy na temat zwężenia tętnic nerkowych a dzięki usystematyzowaniu w podrozdziały pojawiające się w logicznej kolejności jest łatwy w czytaniu, zrozumiały i co najważniejsze dobrze wprowadza do uzasadnienia podjętej tematyki badawczej i celu pracy. Autor rozprawy umieścił zresztą po „Wstępie” a przed „Celem pracy” rozdział zatytułowany: „Uzasadnienie pracy”, w którym bardzo syntetycznie ale i dokładnie nakreślił zagadnienie pisząc między innymi: *„Nie posiadamy obecnie wielu krajowych danych, które oceniają ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z różnego stopnia RAS. Dostępne prace dotyczące odległej obserwacji takich pacjentów są nieliczne”*.

Cel pracy został jasno sformułowany:

*„...ocena ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych, częstości leczenia nerkozastępczego oraz śmiertelności u pacjentów z różnego stopnia zwężeniem tętnicy nerkowej, określonego podczas badania ultrasonograficznego tętnic nerkowych z obrazowaniem metodą dopplera (CDU).*

*...analiza znaczenia ... istotnego, oraz nieistotnego zwężenia tętnic nerkowych w badaniu ultrasonograficznym”*.

Materiał i metodyka recenzowanej rozprawy:

Do badania zakwalifikowano wszystkich kolejnych pacjentów, którym wykonano badanie ultrasonograficzne tętnic nerkowych z obrazowaniem przepływu metodą dopplera (CDU) w okresie od 3 stycznia 2005 do 22 grudnia 2008 roku w II Zakładzie Radiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Łącznie do badania zakwalifikowano 2059 pacjentów, 1016 kobiet 1046 mężczyzn w wieku od 14 do 95 lat. Zwraca uwagę duża liczebność badanej grupy pozwalająca na uzyskanie wiarygodnych i reprezentatywnych populacyjnie wyników. Część podanych w opisie materiału danych

jak np. średni wiek w badanej grupie stanowi już jednak nie opis materiału a wynik i powinna być umieszczona w sekcji wyników.

Jako kryterium włączenia do badania podano wykonanie badania ultrasonograficznego t. nerkowych z zastosowaniem metody dopplera (CDU) a wyłączenia: stan po przeszczepieniu nerki, stan po inwazyjnym leczeniu tętniaka aorty brzusznej oraz stan po inwazyjnym leczeniu zwężenia tętnicy nerkowej. Dane te znalazły się w podrozdziale zatytułowanym: „Kwalifikacja do badania”. Tytuł ten skłania do zadania pytania jakie były wskazania do wykonania badania CDU w badanej grupie np. podane w skierowaniu. Ta kwestia wydaje się ważna. W dyskusji wypływa na przykład problem porównania własnych wyników z wynikami opublikowanymi przez innych autorów, którzy podają różne wyjściowe wskazania do wykonania badania CDU. Jak wynika z dalszej analizy tekstu rozprawy autor nie dysponował jednak takimi danymi.

Podstawowym stosowanym w metodyce badaniem było CDU t. nerkowych wykonywane przez 10 doświadczonych ultrasonografistów, specjalistów radiologii. Analizowano liczne (szczegółowo opisane i sklasyfikowane w metodyce) wskaźniki opisu morfologicznego nerek, tętnic nerkowych i przepływu. Zgodnie z obowiązującymi standardami i rekomendacjami za najważniejszy wskaźnik zwężenia tętnic nerkowych uznano dopplerowski wskaźnik aortalno-nerkowy RAR (Renal Aortic Ratio).

W oparciu o jego najwyższą wartość podzielono badanych na trzy grupy :

1. z istotnym zwężeniem t. nerkowej - SRAS (RAR  $\geq$  3,5),
2. z nieistotnym zwężeniem - NRAS (RAR 1.0-3,5)
3. bez zwężenia (RAR < 1.0).

Praca w w swojej zasadniczej części oparta jest na porównaniu wyżej wymienionych grup.

Poza danymi z badania ultrasonograficznego nerek analizowano podstawowe wskaźniki demograficzne oraz dane statystyczne z Narodowego Funduszu Zdrowia obejmujące informacje na temat przyczyn hospitalizacji, zgonów, wykonanych procedur i zabiegów medycznych u zakwalifikowanych pacjentów w okresie od 1 stycznia 2008 do 31 grudnia 2013. Oznacza to adekwatnie długi (5 letni) okres odległej obserwacji licząc od daty wykonania badania. W analizie brano pod uwagę pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności krążenia, ostrego zespołu wieńcowego, udaru oraz nadciśnienia tętniczego. Ponadto analizowano wybrane procedury i zabiegi medyczne: leczenie nerkozastępcze oraz przezskórną angioplastykę wieńcową. Zdarzenia sercowo-

naczyniowe oraz nerkowe klasyfikowano na podstawie przyczyn hospitalizacji określonej na podstawie kodu Jednorodnej Grupy Pacjentów (JGP). Procedury i zabiegi medyczne były klasyfikowane według Międzynarodowej Klasyfikacji Procedur (ICD 9). Wymienione w metodyce narzędzia pakietu statystycznego zostały dobrane adekwatnie do zaplanowanych porównań i analiz.

Sekcja **Wyników** w recenzowanej rozprawie liczy 14 stron, 5 tabel i 7 rycin.

Za najważniejsze uzyskane wyniki w mojej opinii należy uznać:

1. Określenie częstości występowania istotnego zwężenia tętnicy nerkowej na 5,4% a nieistotnego zwężenia tętnicy nerkowej na 15,2% w dużej i reprezentatywnej populacyjnie próbie.
2. Wykazanie większej częstości hospitalizacji z powodu udaru w grupie z nieistotnym zwężeniem t. nerkowej (NRAS) w stosunku do grupy bez zwężenia t. nerkowej (7,0% vs. 3,0%; HR 1,77; 95%CI 1,05-2,97; p=0,032), które w dyskusji autor trafnie wiąże z większym ryzykiem występowania miażdżycy w innych łożyskach naczyniowych, w tym szczególnie w zakresie tętnic dogłowych. Wynik ten skłania do rozważenia bardziej intensywnej profilaktyki powikłań miażdżycy w grupie z NRAS i do rozszerzenia diagnostyki o badanie USG t. szyjnych.
3. Wykazanie większej częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie z istotnym zwężeniem t. nerkowej (SRAS) w stosunku do grupy bez zwężenia (16,1% vs. 5,2%; HR 2,19; 95%CI 1,32-3,65; p=0,002). W dyskusji wynik ten jest powiązany z patofizjologicznym uzasadnieniem tzn. większą częstością występowania przebudowy lewej komory serca i jej niewydolności rozkurczowej u osób w zaawansowanych stadiach RAS.
4. Wykazanie większej częstości wykonanych procedur leczenia nerkozastępczego w grupie z istotnym zwężeniem t. nerkowej w stosunku do grupy bez zwężenia (5,4% vs. 1,5%; HR 2,97; 95%CI 1,20-7,34; p=0,019).
5. Wykazanie większej częstości wystąpienia zgonu w grupie pacjentów z SRAS w porównaniu z grupą kontrolną (19,6% vs. 4,3%; HR 3,08; 95%CI 1,91-4,98; p<0,001).

**Omówione powyżej wyniki są kluczowe dla realizacji celu badania, który został z powodzeniem osiągnięty.**

W rozdziale **Wyniki** mamy również znakomicie napisaną sekcję poświęconą badaniu ultrasonograficznemu, z której dowiadujemy się między innymi, że pacjenci

z NRAS w porównaniu z grupą bez zwężenia charakteryzowali się większą średnią wartością RRI z obu nerek (0,68 vs. 0,64,  $p < 0,001$ ) oraz mniejszą średnią długością obu nerek (KL, *kidney length*) (107,8 mm vs. 112,5 mm,  $p < 0,001$ ). Ostatni wynik wskazuje na bardzo dużą przydatność prostego wskaźnika KL w przewidywaniu obecności zwężenia t. nerkowej.

Pewien niedosyt budzi natomiast sposób przedstawienia wyników w sekcji poświęconej danym demograficznym. Dowiadujemy się na przykład że: „Średnia wieku wśród wszystkich pacjentów wynosiła 51,7 lat ( $\pm 18,2$ ), u osób bez zwężenia wynosiła 49,2 lat ( $\pm 18,3$ ), w grupie S-RAS 58,7 lat ( $\pm 15,5$ ), w grupie N-RAS 60,9 lat ( $\pm 15,2$ )”.

Brakuje natomiast informacji czy różnica wieku między grupami była istotna.

Podobnie Autor pisze: „W grupie pacjentów zarówno z S-RAS jak i N-RAS większość stanowiły kobiety, odpowiednio (67 vs. 45) oraz (202 vs. 111). W grupie kontrolnej więcej było mężczyzn (887 vs. 747). Odsetek płci w każdej z grup przedstawia Rycina numer 2.”

Rycina jest bardzo przejrzysta i estetycznie wykonana nie zawiera natomiast informacji czy opisane różnice były istotne. Co prawda, w analizie wieloczynnikowej ani płeć ani wiek nie zaburzały istotnie wyników dotyczących różnic między grupami w zakresie analizowanych zmiennych przyjętych za główny cel badania. Istotność lub nieistotność różnic dotyczących wieku i płci powinny jednak być podane.

Bardzo dobrze jest napisana **Dyskusja**, w której autor odwołuje się, omawiając swoje wyniki, do bieżących danych z piśmiennictwa liczącego łącznie 344 pozycje. Dyskusję kończy przemyślany i dobrze zredagowany rozdział poświęcony ograniczeniom badania.

Przedstawioną rozprawę doktor Łukasz Artyszuk podsumowuje dziesięcioma **Wnioskami** zacytowanymi poniżej:

1. W dużej polskiej grupie pacjentów częstość występowania istotnego zwężenia tętnicy nerkowej na podstawie badania ultrasonograficznego ( $RAR \geq 3,5$ ) wynosi 5,4% a zwężenia nieistotnego hemodynamicznie ( $1 < RAR < 3,5$ ) wynosi 15,2%.
2. Pacjenci z istotnym hemodynamicznie zwężeniem tętnicy nerkowej stwierdzonym na podstawie badania ultrasonograficznego charakteryzują się większą śmiertelnością w porównaniu z pacjentami bez zwężenia.

3. *Pacjenci z istotnym hemodynamicznie zwężeniem tętnicy nerkowej stwierdzonym na podstawie badania ultrasonograficznego mają wyższe ryzyko nasilenia niewydolności serca.*
4. *U pacjentów z istotnym zwężeniem tętnicy nerkowej wykazano częstsze wykonywanie procedury leczenia nerkozastępczego. W grupie pacjentów z ultrasonograficznymi cechami nieistotnego hemodynamicznie zwężenia tętnicy nerkowej stwierdzono większe ryzyko wystąpienia udaru mózgu.*
5. *Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego i nadciśnienia tętniczego w żadnej z badanych grup w porównaniu z pacjentami bez zwężenia tętnicy nerkowej.*
6. *Obecność ultrasonograficznych cech zwężenia, nawet nieistotnego, w tętnicy nerkowej może być istotnym wskaźnikiem nasilonych zmian miażdżycowych w innych tętnicach.*
7. *U wszystkich pacjentów ze zmianami w tętnicach nerkowych, nawet u osób z nieistotnym zwężeniem tętnicy nerkowej stwierdzonym w badaniu ultrasonograficznym, należy intensyfikować leczenie ukierunkowane na prewencję i zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, a także ograniczenie dalszej progresji zmian miażdżycowych.*
8. *Stwierdzenie zmian miażdżycowych w dużych tętnicach obwodowych takich jak tętnice nerkowe, wskazuje na zagrożenie istotnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi dotyczącymi nie tylko zaopatrywanego narządu, takiego jak nerki ale wskazuje również na zwiększenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, szczególnie takich jak epizody nasilenia niewydolności serca, udaru mózgu, oraz wskazuje na zagrożenie wyższą śmiertelnością.*
9. *Stwierdzenie zmian miażdżycowych w tętnicach nerkowych można uważać za jeden ze wskaźników ryzyka sercowo-naczyniowego.*
10. *Prewencja, rozpoznawanie i leczenie miażdżycy tętnic obwodowych, w tym miażdżycowego zwężenia tętnic nerkowych jest ważnym elementem opieki nad pacjentami z chorobami sercowo-naczyniowymi.*

Wszystkie wnioski uważam za trafne, logicznie odpowiadające uzyskanym wynikom własnym i ich konfrontacji z bieżącym stanem wiedzy.

**Podsumowując:**

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska lekarza medycyny Łukasza Artyszuka zatytułowana: „*Ocena ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych, nerkowych i zgonów u pacjentów z ultrasonograficznymi cechami zwężenia tętnicy nerkowej*” w pełni odpowiada warunkom określonym w artykule 13. Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dziennik Ustaw 2016 poz. 882 z późn. zm.).

Przedmiotem rozprawy jest oparta na analizie wyników bardzo dużej grupy chorych zależność między ultrasonograficznie stwierdzonym istotnym lub nieistotnym zwężeniem tętnicy nerkowej a ryzykiem wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych, leczenia nerkozastępczego oraz śmiertelności.

Założone cele badania zostały w pełni zrealizowane.

Uzyskane wyniki są oryginalne, mają istotną wartość naukową i potencjał do publikacji w wysoko impaktowanym periodyku medycznym dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pana dr Łukasza Artyszuka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. med. Marek Rajzer, Prof. UJ  
I Klinika Kardiologii, Elektrokardiologii  
Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego  
Collegium Medicum  
Uniwersytetu Jagiellońskiego

