

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Łukasza Artyszuka pt.:

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

Zwężenie tętnicy nerkowej (RAS), występujące głównie na podłożu miażdżycowym i jest najczęstszą chorobą naczyń nerkowych. Wraz ze zmianami demograficznymi wzrasta częstość RAS, prowadząc do pogłębienia pierwotnego nadciśnienia tętniczego, nasilenia objawów klinicznych chorób powstałych na podłożu miażdżycy, takich jak zarostowa i tętniakowa choroba naczyń obwodowych oraz ostrego lub przewlekłego uszkodzenia narządów, w tym przerostu lewej komory i nawracających obrzęków płuc. Jednostronne i większe obustronne RAS prowadzą do szybkiej utraty kontroli ciśnienia krwi oraz postępującej skurczowej i rozkurczowej dysfunkcji lewej komory serca. Wtórne do RAS niedokrwienie nerki prowadzi do aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron i wywołuje trudne do kontrolowania nadciśnienie tętnicze. Problem ten dotyczy najczęściej pacjentów z istniejącym wcześniej nadciśnieniem pierwotnym i przewlekłą chorobą nerek spowodowaną ich nadciśnieniowym lub niedokrwieniowym uszkodzeniem. Wpływ aktywacji układu humoralnego na patologiczną przebudowę układu krążenia, zdarzenia sercowo-naczyniowe i długość życia jest obecnie przedmiotem rozważań.

W swojej pracy doktorskiej lek. Łukasz Artyszuk podjął się oceny ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych, częstości leczenia nerkozastępczego oraz śmiertelności u pacjentów z RAS ocenianym przy pomocy USG metodą dopplera (DUS) oraz klasyfikowanym jako istotne (S-RAS) lub nieistotne (N-RAS) z punktu widzenia hemodynamicznego. Za istotne zwężenie tętnicy nerkowej Doktorant przyjął wartość wskaźnika aortalno-nerkowego (RAR) większą lub równą 3.5 w co najmniej jednej tętnicy nerkowej lub ultrasonograficzne cechy niedrożności naczynia. Do grupy N-RAS kwalifikowano chorych z wartością wskaźnika RAR powyżej 1 lecz mniejszym od 3.5 w co najmniej jednej tętnicy nerkowej. Pacjenci, u których wskaźnik RAR był mniejszy lub równy 1 w obu tętnicach stanowili grupę kontrolną. Kryterium wyłączenia stanowił stan po przeszczepieniu nerki, inwazyjnym leczeniu tętniaka aorty brzusznej lub zwężenia tętnicy nerkowej.

Grupę badaną stanowiło 2059 pacjentów, homogenna populacja chorych, u których wykonano badanie ultrasonograficzne z obrazowaniem dopplerowskim tętnic nerkowych w okresie od 3 stycznia 2005 do 22 grudnia 2008 w II Zakładzie Radiologii Klinicznego Szpitala Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. U tych chorych Doktorant pozyskał dalsze dane do analizy z bazy szpitalnej oraz danych z Narodowego Funduszu Zdrowia uwzględniając zgon pacjenta, hospitalizację z powodu niewydolności

serca, ostrego zespołu wieńcowego, udaru oraz nadciśnienia tętniczego, jak również zabiegi i procedury medyczne z zakresu leczenia nerkozastępczego oraz przezskórnej angioplastyki wieńcowej z okresu 1 stycznia 2008 do 31 grudnia 2013 roku. W analizie brano pod uwagę pierwszą stwierdzoną hospitalizację. Wśród badanych kobiety stanowiły 49.3% osób. Istotne zwężenie lub niedrożność tętnicy nerkowej stwierdzano u 112 (5.4%) osób, u kolejnych 313 (15.2%) badanych stwierdzane zwężenie tętnicy nerkowej uznano za nieistotne hemodynamicznie a pozostałych 1634 (79.4%) osób, bez zmian w naczyniach nerkowych stanowiło grupę kontrolną. Pacjenci z RAS byli istotnie starsi i w grupie tej dominującą płcią były kobiety. W przeprowadzonej analizie Doktorant wykazał, że stwierdzone w badaniu ultrasonograficznym metodą dopлера RAS wiązało się z większą częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu z dowolnej przyczyny, co szczegółowo zostało omówione w rozdziale WYNIKI.

Przedstawiona do recenzji praca składa się z 135 stron tekstu zebranych w typowy układ rozdziałów dla pracy doktorskiej. Praca zawiera 7 rycin i 5 tabel stanowiących doskonale uzupełnienie tekstu. Piśmiennictwo w liczbie 344 jest dobrane odpowiednio i stanowi odwołanie do aktualnych doniesień z ostatnich lat. Pomimo, że Doktorant nie ustrzegł się drobnych błędów stylistycznych i interpunkcyjnych pracę czyta się dobrze, jest napisana w sposób jasny i zrozumiały, a poszczególne części są ze sobą logicznie powiązane.

Rozdział WSTĘP Doktorant rozpoczyna od bardzo zwięzłego przedstawienia epidemiologii, patofizjologii oraz znaczenia klinicznego RAS w aspekcie etiologii wtórnego nadciśnienia tętniczego, towarzyszących powikłań narządowych, takich jak niewydolność serca, niewydolność nerek oraz innych patologii układu sercowo-naczyniowego. W tej części pracy Doktorant zawarł wnikliwą i krytyczną analizę aktualnych zaleceń dotyczących diagnostyki oraz leczenia RAS, w tym także opartego na metodach inwazyjnych. Tym samym bardzo obszerny wstęp rozprawy może być osobnym artykułem przeglądowym zawierającym aktualny stan wiedzy na temat omawianego zagadnienia.

Doktorant sformułował jeden, złożony cel pracy, który został rozwinięty i szczegółowo opracowany w rozdziale WYNIKI, a poszczególne elementy zostały przez Doktoranta poddane wnikliwej oraz krytycznej ocenie i dyskusji w rozdziale OMÓWIENIE WYNIKÓW.

Protokół badania został szczegółowo omówiony w rozdziale MATERIAŁ i METODYKA w sposób nie budzący zastrzeżeń i zgodny z aktualną wiedzą i obowiązującymi zaleceniami. W przedstawionej do recenzji pracy brak jest jednak informacji czym kierował się Doktorant dokonując wyboru przedziału czasowego, kiedy kwalifikował chorych do badania w oparciu o wynik wykonanego badania ultrasonograficznego tętnic nerkowych z obrazowaniem metodą dopлера w okresie 3 stycznia 2005 do 22 grudnia 2008 roku? Dlaczego Doktorant za czas dalszej obserwacji i zbierania danych przyjął przedział czasowy od 1 stycznia 2008 do 31 grudnia 2013 roku? A za punkt końcowy celem oceny zdarzeń klinicznych brał pod uwagę jedynie pierwszą stwierdzoną hospitalizację o czym wspominałem

na wstępie Recenzji? Sądę także, że przy realizacji założonego przez Doktoranta celu uzyskania jak najpełniejszej wiedzy na temat rozpowszechnienia i charakterystyki klinicznej pacjentów, a co za tym idzie także wpływu na odległe rokowanie współistnienia RAS o różnym stopniu znaczenia hemodynamicznego ciekawym byłoby sięgnięcie po dodatkowe metody diagnostyczne, jak angiografia tętnic nerkowych przy pomocy tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego a nie jedynie badanie USG, zwłaszcza, że badanie ma charakter jednośrodkowego. Poza tym wiedząc, że przezskórna angioplastyka jest jedną z metod inwazyjnych poprawy perfuzji wieńcowej, już na tym etapie rodzi się pytanie czemu Doktorant nie uwzględnił w dalszej analizie konieczności wykonania chirurgicznego pomostowania aortalno-wieńcowego u osób objętych obserwacją?

Uzyskane wyniki Doktorant przedstawił w postaci czytelnych rycin i tabel, a na ich podstawie sformułował zwięzłe i logiczne wnioski stanowiące odpowiedź na postawione sobie cele w pracy. Ze względu na retrospektywny charakter pracy oparty jedynie na danych pozyskanych z bazy szpitala uniwersyteckiego oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w rozdziale WYNIKI brak jest szczegółowej charakterystyki klinicznej, danych dotyczących chorób współistniejących oraz stosowanego leczenia w badanej grupie chorych. Uwzględnienie tych zmiennych pozwoliłoby zapewne na pełniejszy obraz badanej populacji, przeprowadzenie dokładniejszej analizy i wzmocniło uzyskanie wyniki. Pozyskanie tych danych i poszerzenie przeprowadzonej analizy byłoby bardzo cenne, zwłaszcza przy braku tego typu informacji dotyczących populacji polskiej, do czego zachęcam Doktoranta w przyszłości. Należy mieć także świadomość, że przy tak zdefiniowanym sposobie pozyskiwania danych, część z nich może mieć charakter niepełny, a kwalifikacja rozpoznań w oparciu o numer Jednorodnej Grupy Pacjentów (JGP) oraz wykonanych zabiegów i procedur kodowanych według Międzynarodowej Klasyfikacji Procedur (ICD 9) jest zależna od świadczeniodawców, o czym wspomina Doktorant w rozdziale OGRANICZENIA BADANIA. W tekście nie odnajdziemy także danych na temat rodzaju stwierdzanego RAS tj. miażdżycowe vs. nie miażdżycowe. Brak jest także informacji ilu z objętych obserwacją pacjentów z RAS było poddanych zabiegom stanowiącym kryterium wyłączenia i nie byli uwzględniani w dalszej analizie.

W rozdziale OMÓWIENIE WYNIKÓW Doktorant w sposób krytyczny ustosunkowuje się do uzyskanych wyników oraz konfrontuje je z danymi dostępnymi w aktualnym piśmiennictwie medycznym. Krytyczne spojrzenie na ograniczenia przeprowadzonego projektu badawczego, ich rzeczowa analiza oraz ich potencjalny wpływ na uzyskane wyniki świadczy o dojrzałości i doświadczeniu badawczym Doktoranta.

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorant sformułował zwięzłe i precyzyjne wnioski. Nie sposób jednak nie odnieść wrażenia, że od punktu numer 6 stanowią one powtórzenie wcześniejszych stwierdzeń lub luźne przemyślenia autora, bowiem ich treść nie znajduje bezpośredniego odniesienia w uzyskanych wynikach.

Podsumowując, uważam, że rozprawa doktorska lek. Łukasza Artyszuka spełnia wszystkie warunki określone w ustawie o tytułach oraz stopniach naukowych i wnoszę do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



dr hab. n. med. Dariusz A. Kosior, prof. nadzw. PAN,  
Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego z Pracownią Elektrofizjologii Klinicznej  
Centralny Szpital Kliniczny  
Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

Warszawa dn. 10.09.2018