

Lek. Przemysław Krajewski

Tytuł rozprawy doktorskiej:

**Analiza wybranych zmian naczyniowych siatkówki i naczyńówki
u pacjentów z zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym przy
zastosowaniu angiografii opartej na optycznej koherentnej tomografii**

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

Promotor: dr hab. n. med. Joanna Brydak-Godowska

Katedra i Klinika Okulistyki Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus
Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Warszawa 2021

Przemysław Krajewski
LEKARZ
2198370

dr hab. n. med.
Joanna Brydak-Godowska
specjalista chorób oczu
328 5944
tel. 501 09 53 53

1. Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Widoczne w badaniu oftalmoskopowym zmiany naczyniowe w przebiegu chorób ogólnoustrojowych są zwykle stosunkowo późnymi objawami zaburzeń mikrokrążenia siatkówkowego i naczyniówkowego. Badanie zmian w siatkówce wywołanych zaburzeniami ukrwienia, które oparte są wyłącznie na badaniu oftalmoskopowym, bez obiektywnej oceny siatkówki neuronalnej, daje niepełny obraz zmian patologicznych. Wczesne wykrycie zmian w narządzie wzroku umożliwia rozpoczęcie ewentualnego leczenia w celu zachowania użytecznej funkcji oka oraz poznanie mechanizmów leżących u podstaw tych chorób.

Pomimo istniejących w literaturze informacji na temat związku między zwiększonym ciśnieniem w tętnicy płucnej a upośledzeniem krążenia siatkówkowego i naczyniówkowego, nadal istnieją wątpliwości, jakie struktury gałki ocznej podlegają zmianom i w jakim stopniu.

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension - CTEPH*) należy do grupy przedwłośniczkowego nadciśnienia płucnego i jest rzadkim powikłaniem ostrej zatorowości płucnej i odległym powikłaniem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej. Spowodowane jest obecnością nierozpuszczonych skrzeplin w tętnicach płucnych, które uległy przebudowie i przerośnięciu tkanką łączną. Zmiany te prowadzą do zwężenia światła tych naczyń, prawdopodobnie także miejscowego wykrzepiania w ich obrębie, zwiększonego oporu naczyniowego, przebudowy ich ścian i nieodwracalnego wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej. W rozwoju CTEPH dochodzi do zwiększenia obciążenia następczego prawej komory, przerostu jej ścian i ostatecznie do jej dysfunkcji, objawów niewydolności serca, hipoksemii, zespołu małego rzutu i zgonu. Podwyższone ciśnienie w żyłach głównej górnej powoduje wzrost ciśnienia żylnego w gałce ocznej i w konsekwencji zastój krwi i niedotlenienie tkanek oka.

CTEPH jest wciąż mało poznanym schorzeniem, a istniejące wątpliwości dotyczą przyczyn i mechanizmu jego rozwoju. CTEPH jest chorobą, która w ostatniej dekadzie szczególnie interesuje zarówno badaczy jak i klinicystów, zajmujących się schorzeniami krążenia płucnego.

Według Ogólnopolskiej Bazy Nadciśnienia Płucnego szacuje się, że w CTEPH zapadalność wynosi 4,3 przypadków/mln/rok, a chorobowość 17,3 przypadków/mln. CTEPH rozpoznaje się corocznie w Polsce u około 135 nowych chorych.

Przegląd literatury (do marca 2021 roku) dotyczącej zmian w narządzie wzroku w przebiegu

z założeniami Deklaracji Helsińskiej. Badaniu zostało poddanych 36 pacjentów z CTEPH w wieku 24-86 lat (17 kobiet i 19 mężczyzn). Podzielono ich na dwie grupy. Grupa pierwsza - chorzy bez chorób naczyniowych (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, dyslipidemia) w celu wyeliminowania potencjalnego ich wpływu na siatkówkę i naczyniówkę (12 chorych – 24 oczu). Grupa druga – chorzy, u których wystąpiła przynajmniej jedna z wyżej wymienionych chorób naczyniowych (24 chorych – 48 oczu). Grupę trzecią, porównawczą, stanowili zdrowi ochotnicy w wieku 24-84 lat (65 osób – 130 oczu). Kryteriami włączenia do grupy badanej były: udokumentowana i potwierdzona cewnikowaniem prawych jam serca diagnoza CTEPH, zgoda na udział w badaniu wyrażona na piśmie, przezierność ośrodków optycznych wystarczająca do wizualizacji dna oka, wiek powyżej 18 roku życia.

W niniejszej pracy dokonano pomiarów przy użyciu AngioVue Imaging System, algorytm wersja A2018.0.0.18; Optovue, Inc., Fremont, CA. Pomiarów naczyniówki dokonywano ręcznie, za pomocą narzędzi wbudowanych w oprogramowanie AngioVue Imaging System, Optovue, Inc., Fremont, CA.

Analizowano każde oko osobno. W ramach analizy opisowej cech niemierzalnych (kategorialnych) dane zaprezentowano w postaci liczb bezwzględnych i wartości odsetkowych (%). Do analiz użyto: testu niezależności χ^2 , testu dokładny Fishera, analizę log-liniową, testu normalności W. Shapiro-Wilka, testu homogeniczności wariancji Levene'a, wieloczynnikową analizę wariancji (ANOVA) bez powtórzeń, uogólnione modele liniowe dla układów wielozmiennych z elastycznymi błędami standardowymi (sandwich estimator). Wszystkie powyższe modele wieloczynnikowe (wielozmiennowe) były kontrolowane dla wieku i płci uczestników badania. Brakujące dane usuwano przypadkami. Za znamienne statystycznie uznawano wyniki testów wtedy, kiedy poziom istotności wynosił $p < 0,05$. Do przeprowadzenia analizy statystycznej wykorzystano program Stata®/Special Edition w wersji 14.2 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

Wyniki

Średnia gęstość naczyń w dołku w SVC w grupach 1 i 2 nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu do grupy 3 (dla modelu $p = 0,2$). Średnia gęstość naczyń okolicy okołodołkowej w SVC w grupie 1 nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu do grupy 3 (1 vs 3 $p = 0,773$). Średnia gęstość naczyń okolicy okołodołkowej w SVC w grupie 2 była istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie 3 (2 vs 3 $p = 0,001$). Średnia gęstość naczyń okolicy pozadołkowej w SVC w grupie 1 nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu

co wskazuje, że przewlekłe niedotlenienie siatkówki w przebiegu CTEPH może przyczyniać się do zmniejszonej perfuzji w siatkówce i naczyniówce.

2. U pacjentów z CTEPH w grupie 1 nie potwierdzono występowania istotnych statystycznie zmian: średniej gęstości naczyń kompleksu powierzchniowego w obrębie plamki i średniej gęstości naczyń promienistego spłotu kapilar okołotarczowych, co wskazuje, że kompleks naczyniowy powierzchniowy nie ulega uszkodzeniu w CTEPH.
3. Powierzchnia FAZ, gęstość naczyń głębokiego kompleksu naczyniowego siatkówki i poddołkowa grubość naczyniówki mogą być użytecznymi parametrami w ocenie stanu krążenia siatkówkowo-naczyniówkowego u pacjentów z CTEPH bez ogólnoustrojowych chorób, takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca i dyslipidemia.
4. Współwystępowanie u pacjentów z CTEPH w grupie 2 przynajmniej jednej z ogólnoustrojowych chorób, takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, dyslipidemia, zwiększa zakres powikłań naczyniowych, powodując dodatkowo istotne statystycznie:
 - a) zmniejszenie średniej gęstości naczyń kompleksu powierzchniowego w obrębie plamki z wyjątkiem dołka, co może być spowodowane wzrostem oporu naczyniowego z następowym niedotlenieniem i zmniejszeniem perfuzji nie tylko w kapilarach, ale również w dużych i średnich naczyniach siatkówki,
 - b) zmniejszenie średniej gęstości naczyń promienistego spłotu kapilar okołotarczowych i zmniejszenie średniej grubości RNFL.

Powyższe wyniki wskazują na możliwość rozwoju neuropatii, a tezę tę wzmacnia fakt współwystępowania spadku perfuzji w obrębie promienistego spłotu kapilar okołotarczowych i zmniejszenia średniej gęstości RNFL.

5. U pacjentów z CTEPH w grupie 1 nie potwierdzono istotnych statystycznie zmian średniej grubości GCC i RNFL, co wskazuje na niskie ryzyko rozwoju neuropatii.
6. Za pomocą OCT/OCTA można wykryć przedkliniczne zmiany w naczyniach siatkówki i naczyniówki u pacjentów z CTEPH.
7. Istnieje potrzeba dalszych badań w celu potwierdzenia powyższych obserwacji, z uwagi na fakt, iż jest to pierwsze doniesienie, w którym dokonano ilościowej oceny naczyń siatkówki i naczyniówki u pacjentów z CTEPH przy użyciu OCT/OCTA.