

Zapoznałem się z recenzją  
20.01.2021

Prof. dr hab. med. Przemysław Mitkowski

I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: 61.8549326, 8549223, 8549146, fax: 61.8549223

e-mail: [przemyslaw.mitkowski@ump.edu.pl](mailto:przemyslaw.mitkowski@ump.edu.pl)

PRODZIEKAN DS. NAUKI  
WYDZIAŁ LEKARSKIEGO UM W ŁODZI  
prof. dr hab. n. med. Marlena Broncewicz

## Recenzja rozprawy doktorskiej

### „Ocena zmian naczyniowych na dnie oka u chorych z Ostрым Zespołem Wieńcowym”

Lek. Ewy Kamińskiej

Nadesłana do recenzji praca należy do niewielkiej grupy rozpraw doktorskich, w których podejmuje się próbę interdyscyplinarnego powiązania postawionego problemu klinicznego. Takie holistyczne podejście należy do rzadkości w medycynie, zatomiast w wąskospecjalistycznej – przeciwstawienie podejścia syntetycznego podejściu analitycznym. Takie podejście zasługuje już na wstępie na pochwałę.

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zgonów nie tylko w Polsce, ale także w Europie i Ameryce Północnej. W przeciwieństwie do państw Europy Zachodniej, w naszym kraju są również przyczyną nadumieralności pacjentów w wieku produkcyjnym (poniżej 65 roku życia). Wśród tej grupy stanów klinicznych choroba niedokrwienna serca jest główną przyczyną nie tylko zgonów, ale również rozwoju niewydolności serca. Zawał serca jest swego rodzaju powikłaniem istnienia miażdżycy tętnic wieńcowych, choć - jak słusznie zauważa Autorka - do powstania zawału nie jest konieczna obecność zmian w naczyniach wieńcowych, jednak miażdżycowa etiologia jest z pewnością najczęściej reprezentowana w tej grupie pacjentów. Zawsze należy jednak pamiętać, że większość zawałów pojawia się na podłożu blaszki miażdżycowej, która nieistotnie zwęża światło niasierdziowej tętnicy wieńcowej, czyli takiej, która nie implikuje decyzji do wdrożenia terapii rewaskularyzacyjnej. Niestabilne blaszki miażdżycowe mają większe prawdopodobieństwo powierzchniowej erozji i pęknięcia indukując kaskadę zjawisk prowadzących do agregacji płytek i krytycznego zwężenia naczynia lub jego całkowitego

zamknięcia. Progresa miażdżycy związana jest z obecnością wielu modyfikowalnych i niemodyfikowalnych czynników ryzyka, z których warto wymienić wiek, płeć, otyłość, palenie papierosów, brak aktywności fizycznej, obecność nadciśnienia tętniczego, niewydolności nerek, zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej. Wiele z wymienionych wyżej czynników ryzyka, że warto wymienić nadciśnienie tętnicze i cukrzycę, powoduje zmiany w mikrokrążeniu, w tym te obserwowane na dnie oka. Choć naczynia mikrokrążenia są anatomicznie i funkcjonalnie różne od tętnic mięśniowych, do jakich należą nasierdziowe tętnice wieńcowe, to uzasadnione jest postawienie pytania, czy czynniki ryzyka zmian naczyniowych, choć tożsame dla wymienionych łożysk naczyniowych, powodują w nich zmiany podobne co do nasilenia.

Autorka w celach pracy podjęła się odpowiedzi na pytania: 1) czy zmiany wymiarów tętniczek i żyłek siatkówki korelują ze zmianami w tętnicach wieńcowych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym oraz czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca; 2) czy zmiany na dnie oka wykazują tym większe nasilenie, im bardziej zaawansowane są zmiany w tętnicach wieńcowych.

W niezwykle obszernym wstępie omówiono epidemiologię choroby niedokrwiennej serca oraz wybrane czynniki ryzyka progresji zmian miażdżycowych. Niezwykle szczegółowo omówiono czynniki potencjalnie modyfikowalne, szeroko opisując ich występowanie w populacji polskiej na podstawie wyników badań epidemiologicznych WOBASZ I i II oraz NATPOL. Przedstawiono także ich klasyfikacje kliniczne. Wspomniano o dostosowanej do warunków polskich skali oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (Pol-SCORE). W tej części rozprawy szczegółowo przedstawiono anatomie unaczynienia oka ze szczególnym uwzględnieniem naczyń siatkówki oraz możliwości ich oceny, w tym przy użyciu funduskamery stosowanej w recenzowanej pracy dla oceny naczyń. W końcowej części wstępu omówiono badanie koronarograficzne z interpretacją wyników w oparciu o kryteria anatomiczne (ciężkość zwężenia) oraz czynnościowe (przepływ według skali TIMI). Wstęp może stanowić wartościową, samodzielną pracę poglądową.

Do badania Doktorantka włączyła 59 chorych, w wieku 38-89 lat, u których wykonano badanie koronarograficzne w Klinice Kardiologii Interwencyjnej i Zaburzeń Rytmu Serca Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im WAM w Łodzi. Grupę badaną stanowiło 39 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (STEMI, NSTEMI – jestem zwolennikiem innego mianownictwa – ostry zespół wieńcowy z przetrwałym albo bez przetrwałego uniesienia ST – niestety, nawet w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego nie może się ono przebić), a grupę kontrolną – 20 pacjentów, u których w badaniu koronarograficznym nie stwierdzono zmian w tętnicach nasierdziowych. Z pewnością zwiększenie liczebności zarówno populacji badanej jak i grupy kontrolnej przyczyniłoby się do istotnego zwiększenia siły wysnutych wniosków, to jednak biorąc pod uwagę metodykę badania oraz spodziewane różnice w analizowanych parametrach wydaje się, że wielkość próbki może być akceptowalna. W ocenianej populacji, wśród chorób towarzyszących, najczęściej występowało nadciśnienie tętnicze (61,5 i 65,0%, odpowiednio w grupach z OZW i kontrolnej) i nikotynizm (odpowiednio 38,5 i 20,0%). Pomimo przedstawienia wartości średnich stężenia glukozy i kreatyniny, nie podano odsetków występowania cukrzycy i niewydolności nerek w badanych podgrupach. Zabrakło także analizy, czy poszczególne elementy charakterystyki klinicznej grupy badanej i kontrolnej różniły się istotnie statystycznie. Nie sposób nie zauważyć, że w grupie badanej jedynie 17% chorych miało prawidłową wartość BMI, a aż 70% należało do grupy o wysokim ryzyku według skali SCORE !!! Ciekawą obserwacją jest także stwierdzenie dominacji choroby jednonaczyniowej w grupie STEMI i jedno- oraz trójnaczyniowej w NSTEMI.

Autorka zastosowała poprawne analizy statystyczne, choć szczegółowe przedstawienie wzorów dotyczących poszczególnych metod statystycznych jest zbędne.

Wyniki pracy wskazują brak jakichkolwiek różnic pomiędzy występowaniem lub nasileniem czynników ryzyka a wartością analizowanych parametrów, określających ekwiwalent wymiarów tętniczek i naczyń żylnych siatkówki. Nie stwierdzono także korelacji pomiędzy wartościami ocenianych parametrów i zaawansowaniem zmian miażdżycowych w tętnicach nasierdziowych oraz postaci klinicznej ostrego zespołu wieńcowego. Wyniki wzbudziły zapewne zakłopotanie nie tylko Doktorantki jak i Promotora, ale także wzbudzają je

u recenzenta. I cóż z tego. Nie można negować faktów, można jednak pokusić się o ich interpretację. Sytuacja jednak nie jest prosta. Wartości średnie wybranych parametrów biochemicznych nie są dramatycznie „patologiczne”, być może w grupie OZW wielu chorych przyjmowało statyny oraz leki przeciwnadciśnieniowe, być może wywiad w kierunku choroby niedokrwiennej serca w tej grupie spowodował bardziej agresywną kontrolę czynników ryzyka ? czy tak jest w rzeczywistości (**pytanie 1**)? Powołując się na wyniki uzyskane przez grupy innych badaczy widzimy brak jednoznacznych wniosków. Różnice w ocenianych parametrach anatomii naczyń dna oka w zależności od występowania różnych czynników sercowo-naczyniowych i stanów klinicznych, co prawda pojawiają się w poszczególnych pracach, jednak nie można się dopatrzeć jakichś jednoznacznych prawidłowości. Być może zatem uzyskane wyniki w tych pracach są przypadkowe i zależne od nieznanego, nie poddanego analizie czynnika. Co więcej, nasilenie makro- i mikroangiopatii nie korelują ze sobą w nadciśnieniu tętniczym i cukrzycy, powodują inne skutki kliniczne i często są analizowane oddzielnie. Z przyjemnością wysłucham opinii Doktorantki dotyczącej odrębności w zakresie wpływu ocenianych czynników na zmiany w mikrokrążeniu i w tętnicach nasierdziowych (**pytanie 2**). Bardzo ciekawa byłaby opinia Doktorantki na temat możliwości odwrócenia zmian w mikrokrążeniu dzięki skutecznemu eliminowaniu czynników ryzyka i to zarówno leczeniem farmakologicznym jak i nefarmakologicznym (**pytanie 3**)? Podsumowując, zapewne nadal „oczy są zwierciadłem duszy”, ale nie są „zwierciadłem serca”.

Rolą recenzenta jest poszukiwanie ułomności pracy poddawanej recenzji. Można je także znaleźć w przypadku rozprawy doktorskiej lek. Ewy Kamińskiej. Jak już wcześniej wspomniano, w rozprawie doktorskiej nie ma potrzeby przedstawiania szczegółowych wzorów poszczególnych metod statystycznych, wystarczy je wymienić oraz podać w jakich przypadkach były stosowane. Kolejnymi „nadmiarowymi” elementami pracy jest przedstawienie wielu wyników zarówno w formie tabelarycznej jak i graficznej. Jedna z metod w zupełności wystarczy dla przedstawienia wyników. Wymienione drobne ułomności nie mają żadnego wpływu na istotę pracy, uzyskane wyniki, ich interpretację i wnioski. Przytoczone zostały jedynie dla potwierdzenia skrupulatności dokonanej recenzji. W tekście można znaleźć także drobne niezręczności – np. na stronie 21 w opisie krążenia wieńcowego znajdujemy podział na „naczynia nasierdziowe, mikrokrążenie i krążenie żyłne” – naczynia nasierdziowe,

to zarówno tętnice jak i żyły. Sądzę, że w tym miejscu lepsze byłoby określenie „tętnice nasierdziowe”. Dostyc niezręcznym terminem są „powikłania krążeniowe” w opisie koronarografii na stronie 25.

Podsumowując, niewątpliwymi walorami pracy są:

- wybór ciekawego tematu i jego interdyscyplinarne ujęcie,
- dobór reprezentatywnej i granicznie wystarczającej grupy badanej,
- skrupulatne opracowanie metodologiczne,
- systematyczne opracowanie wyników pomiarów, prowadzące do stwierdzenia rzeczywistej wartości parametrów.

Dysertacja jest napisana z zachowaniem wymogów klasycznej rozprawy naukowej, starannym językiem.

Założenia pracy zostały w pełni zrealizowane. Umiejętny wybór tematu i rozwiązanie postawionych problemów powodują, że praca może stanowić poszerzenie literatury przedmiotu. Jestem przekonany, że kontynuacja badań może podnieść jeszcze bardziej wartość naukową pracy.

Wprowadzenie do rozprawy i omówienie świadczą o bardzo dużej znajomości zagadnień obejmujących temat pracy i o dążeniu do obiektywnej interpretacji uzyskanych danych.

Dołączona literatura jest wystarczająco obszerna, obejmuje 93 pozycje.

Strona graficzna pracy jest wysoka, jakość i czytelność rycin - doskonała. Zwraca uwagę bardzo przejrzysty, przyjazny czytelnikowi, układ pracy.

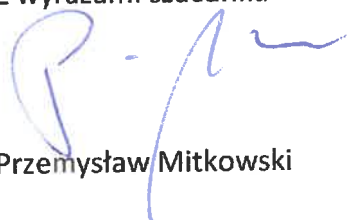
Zauważalny i godny podkreślenia jest indywidualny wkład pracy autora, który był potrzebny dla uzyskania wyników i przygotowania ostatecznej wersji rozprawy.

W mojej opinii przedstawiona praca spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych, określone w art.13, ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o

stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 roku poz. 1789), stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a Doktorantka wykazała się wiedzą teoretyczną w zakresie dyscypliny: nauki medyczne. Lek. Ewa Kamińska posiada umiejętność prowadzenia badań naukowych.

Zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie lek. Ewy Kamińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku



Przemysław Mitkowski