

Prof. zw. dr hab. Andrzej Urbanik
Katedra Radiologii
Collegium Medicum UJ
ul. Kopernika 19
31-501 Kraków

Kraków, 7 sierpnia 2021

OCENA PRACY DOKTORSKIEJ

Lek. Sergiusza Ustyniaka

Ocena elastyczności naczyń tętniczych techniką śledzenia markerów akustycznych u pacjentów poddawanych zabiegowi hemodializy

Przewlekła choroba nerek (CKD) jest istotnym problemem dla ochrony zdrowia o skali globalnej. W krajach wysoko rozwiniętych choruje na nią około 11% osób dorosłych a przy tym jest przyczyną około 1.5% zgonów na świecie. Śmiertelność wynosi 12.2 zgonów na 100 000 osób i ciągle wzrasta. Wprowadzenie dializoterapii ponad 50 lat temu było przełomem w nefrologii, ponieważ hemodializy są formą terapii pozwalającą na leczenie chorych z ostrą niewydolnością nerek a także przedłużającą życie pacjentom z przewlekłą chorobą nerek. Pomimo znacznych korzyści osiąganych z tej formy leczenia nerkozastępczego nie jest to terapia pozbawiona negatywnego wpływu na organizm, który nakłada się na powikłania przewlekłej choroby nerek. Oprócz zmian metabolicznych, niewydolność nerek i hemodializy powodują wtórnie wzrost sztywności naczyń tętniczych. Jest to spowodowane faktem, że oprócz standardowych czynników ryzyka, istotną rolę odgrywają tu uremia, stres oksydacyjny, nadczynność układu RAA i przewlekłe zmiany zapalne. Co więcej, w czasie hemodializy pacjenci tracą (w sposób kontrolowany) w krótkim czasie znaczące ilości płynów. Z kolei elastyczność naczyń tętniczych ma wpływ na rozwój nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, niewydolności serca, czy udaru mózgu. To sprawia, że ryzyko zgonu sercowego jest 10-30 razy wyższe u dializowanych pacjentów niż populacji ogólnej. Dlatego ocena elastyczności naczyń u pacjentów w trakcie zabiegu dializoterapii może znaleźć zastosowanie jako ważny parametr prognostyczny. Biorąc to pod uwagę, należy stwierdzić, że przedstawiona do recenzji praca związana jest z istotnym problemem klinicznym. Tak więc wybór tematu uważam za udany, także w aspekcie praktycznym.

Układ pracy jest typowy – obejmuje 8 rozdziałów, liczy 110 stron oraz zawiera 19 rycin i 14 tabel. Piśmiennictwo liczy 161 pozycji.

W rozdziale WSTĘP Autor przedstawił szeroki panel aspektów związanych z przedmiotem pracy. Rozdział liczy 24 strony i jest podzielony na 10 podrozdziałów:

Sztywność naczyń tętniczych, Definicje, Patofizjologia, Czynniki mające wpływ na sztywność naczyń tętniczych, Metody badania sztywności naczyń tętniczych, Odkształcenie (strain), Technika śledzenia markerów akustycznych (speckle-tracking), Przestrzenie wodne w organizmie, Przewlekła choroba nerek, Wpływ hemodializ i schyłkowej choroby nerek na układ krążenia.

W rozdziale CELE PRACY Autor sprecyzował następujące cele:

1. Na podstawie danych z piśmiennictwa, własnych obserwacji i dostępnego oprogramowania opracowanie akceptowalnego przez badanych protokołu akwizycji danych, a następnie ich efektywnej analizy.
2. Porównanie odkształcania tętnic szyjnych wspólnych i tętnic udowych (2DST) u chorych przed zabiegiem dializy oraz bezpośrednio po jego wykonaniu i odniesienie tych wartości do stopnia utraty masy ciała.
3. Odniesienie wyników analizy odkształcania tętnic szyjnych wspólnych i tętnic udowych (2DST) do wartości ciśnienia tętna.
4. Porównanie pola powierzchni przekroju tętnic szyjnych wspólnych i udowych w skurczu i rozkurczu przed zabiegiem dializy i bezpośrednio po jego wykonaniu oraz odniesienie uzyskanych wyników do stopnia utraty masy ciała i wartości ciśnienia tętniczego.
5. Porównanie czasu dotarcia fali tętna do miejsc badanych w obrębie tętnic szyjnych wspólnych i tętnic udowych w stosunku do zapisu elektrokardiograficznego (EKG) jako potencjalnych danych pozwalających na pomiar prędkości propagacji fali tętna (PWV).
6. Porównanie elastyczności tętnic szyjnych wspólnych i tętnic udowych mierzonej przy pomocy 2DST i odniesienie tych zmian do regionalnej sztywności naczyń tętniczych obliczonej przy pomocy (PWV).

Rozdział MATERIAŁ i METODY liczy 12 stron. Opisano w nim grupę pacjentów, która była celem badania:

- 68 chorych (grupa włączona do ostatecznej analizy) przewlekle dializowanych ze względu na niewydolność nerek.
- Wiek badanych zawierał się w przedziale od 24 do 91 lat (średni wiek 60 lat).
- Kobiety stanowiły 41,2% badanej grupy a mężczyźni 58,8%.

Następnie przedstawiono metodykę:

- Zastosowano metodę analizy obrazu ultrasonograficznego opartą o śledzenie markerów akustycznych.
- Wszyscy pacjenci mieli wykonane badania USG przy użyciu aparatu USG GE Vivid I za pomocą sondy liniowej 8L RS, o częstotliwości 10 Mhz, w ustawieniach dedykowanych do badania tętnic szyjnych, z jednoczesnym zapisem EKG. Badano dystalne odcinki tętnic szyjnych wspólnych (w okolicy ich rozwidlenia) i proksymalne odcinki tętnic udowych (dystalnie w stosunku do więzadła pachwinowego). Badanie, z zachowaniem takich samych warunków (w tym miejsca pomiarów) prowadzono – dla każdego pacjenta - dwukrotnie, przed i po dializie po co najmniej 15-minutowym pozostawianiu w spoczynku, w pozycji półleżącej w komforcie cieplnym.
- Wykonywano także pomiary ciśnienia z użyciem sfigmomanometru elektronicznego na tętnicy ramiennej przeciwstronnej do kończyny z przetoką wykorzystywaną podczas zabiegu hemodializy, zarówno przed jak i po zabiegu.
- Badania były rejestrowane i analizowane z użyciem programu EchoPac przy pomocy protokołu dla przekrojów osiowych serca (SAX-MV). U każdego pacjenta analizowano po 2 sekwencje cyklu serca na poziomie tętnic szyjnych i udowych przed i po dializie (łącznie 8 sekwencji u każdego chorego). W analizie wykorzystano odkształcenie okrężne (circumferential strain). Ponadto, mierzono również skurczowe i rozkurczowe pole powierzchni przekroju tętnic. Dodatkowo rejestrowano odległość badanych miejsc od wcięcia mostka i na podstawie czasu uzyskanego poprzez analizę wykresu odkształcenia okrężnego oraz EKG obliczano prędkość fali tętna (pulse wave velocity).

Obliczano

- odkształcenie okrężne (CS)
- prędkość fali tętna w aorcie na podstawie pomiarów na tętnicy szyjnej i udowej (cfPWV)
- zmodyfikowany wskaźnik sztywności β oparty o odkształcenie okrężne (E_{circ})
- zmodyfikowany moduł elastyczności Petersona oparty o odkształcenie okrężne (csEP)

Analiza statystyczna była wykorzystana przy pomocy programu Statistica 13.1. Wykorzystano test Shapiro-Wilka, współczynnik korelacji Spearmana i test Wilcoxon.

Projekt badawczy uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi (numery uchwał RNN/411/18/KE i KE/719/20).

Rozdział WYNIKI zajmuje 21 stron.

Jest szczegółową i rzeczową analizą zebranego materiału, ilustrowaną 9 rycinami oraz 13 tabelami.

Rozdział ten Autor podzielił na siedem głównych podrozdziałów:

1. Dane biometryczne grupy badanej.
2. Porównanie protokołów: odkształcenie okrężne vs odkształcenie radialne.
3. Porównanie odkształcenia tętnic w reakcji na utratę płynu w trakcie hemodializy.
4. Porównanie odkształcenia tętnic i zmian ciśnienia tętniczego notowanych w trakcie zabiegu hemodializy.
5. Porównanie zmian pola powierzchni przekroju i ciśnienia tętniczego notowanych w trakcie zabiegu hemodializy.
6. Uzyskane wartości cfPWV i ich zmiany w trakcie zabiegu hemodializy.
7. Porównanie parametrów lokalnej sztywności tętnic i cfPWV.

Czyni to prezentacje wyników bardziej przejrzystą i ułatwia ocenę.

Rozdział DYSKUSJA liczy 22 stron. Został podzielony dwie części. Pierwsza to omówienie wyników a druga to analiza potencjalnych zastosowań klinicznych metody

Taki układ dyskusji jest bardzo interesujący i wartościowy.

Autor podsumowuje własne wyniki i konfrontuje je z rezultatami 59 prac innych autorów. Wykazuje się przy tym znajomością wiedzy w poruszonym przez niego temacie a także umiejętnością krytycznej oceny własnych wyników w konfrontacji z pracami innych autorów.

Na zakończenie zostały przedstawione WNIOSKI KOŃCOWE:

1. Protokół analizy lewej komory serca w przekroju osiowym przyjęto za najpełniej przystający do oceny elastyczności naczyń obwodowych. Technika oceny odkształcenia radialnego (RS - radial strain) nie znalazła zastosowania w analizie, ponieważ otrzymywane wyniki w kolejnych sekwencjach cyklu serca były mało powtarzalne. Ocena zmian odkształcenia okrężnego (CS - circumferential strain) była spójna i powtarzalna, a zmiany rejestrowane w kolejnych cyklach pracy serca były minimalne.
2. U chorych dializowanych stwierdzono spadek wartości CS tętnic szyjnych po dializie. Objętości płynu utraconego podczas dializy korelowały w sposób istotny ze spadkiem CS dla tętnic szyjnych. Nie zaobserwowano istotnego statystycznie spadku CS w przypadku tętnic udowych.
3. Po zabiegu dializy stwierdzono zależność pomiędzy wartością ciśnienia tętna a CS zarówno dla tętnic szyjnych, jak i tętnic udowych. Brak związku u chorych przed dializą sugeruje, że przewodnienie tłumi te zależności.
4. U chorych dializowanych zaobserwowano po dializie zmniejszenie pól powierzchni przekroju tętnic szyjnych i udowych. Objętość utraconego płynu korelowała w istotny sposób ze spadkiem skurczowego pola powierzchni tętnic szyjnych. Spadkom rozkurczowego i skurczowego ciśnienia tętniczego w przebiegu hemodializy towarzyszyło obniżenie wartości skurczowego pola powierzchni tętnic szyjnych.
5. Rejestracja odkształcenia okrężnego i zapisu EKG pozwala na ustalenie czasu dotarcia fali tętna do poziomu badania. Odniesienie uzyskanego wyniku do odległości badanego miejsca pozwala na obliczenie prędkości fali tętna. Obliczone na tej podstawie wartości były zbliżone do referencyjnych.
6. Zaobserwowano dodatnie korelacje pomiędzy wartościami cfPWV a scirc i csEP dla tętnic szyjnych oraz CS tętnic udowych, co wskazuje na częściową zgodność tych parametrów, pomimo różnic między nimi. Wartości wskaźników sztywności naczyń tętniczych różniły się pomiędzy płciami, różnice zaobserwowano również w sile ich korelacji z innymi parametrami.
7. Potwierdzono korelacje stwierdzane w poprzednich badaniach pomiędzy odkształceniem okrężnym tętnic szyjnych, obliczanymi na jego podstawie wskaźnikami sztywności naczyń i prędkością fali tętna a wiekiem. Wartości odkształcenia okrężnego zmniejszały się z wiekiem. Pozostałe wymienione parametry korelowały z wiekiem dodatnio.

Przedstawione wnioski odpowiadają wyznaczonym celom.

PIŚMIENNICTWO

Zawiera 161 pozycji. Ok. 25% pochodzi z ostatnich 10 lat (2011-2021), ok. 50% z z okresu 2007-2016, natomiast ok. 25% z okresu ponad 20 lat ostatnich.

Pracę uzupełniają:

STRESZCZENIE (w języku polskim i angielskim), WYKAZ RYCIN I TABEL, oraz WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY.

OCENIAJĄC OGÓLNIIE przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską chciałbym zwrócić uwagę na następujące aspekty:

1. Praca dotyczy istotnego problemu, także w sensie praktycznym.
2. Temat pracy jest nowatorski.
3. Doktorant wykazuje dobrą znajomość tematyki stanowiącej temat pracy.
4. Wyniki są czytelnie zaprezentowane.
5. Dysertacja jest napisana zrozumiałym językiem.
6. Przeprowadzona dyskusja świadczy o znajomości i zrozumieniu poruszanego tematu.
7. Ważna jest druga część dyskusji gdzie Autor analizuje potencjalne zastosowanie kliniczne metody.

Rozprawa doktorska “Ocena elastyczności naczyń tętniczych techniką śledzenia markerów akustycznych u pacjentów poddawanych zabiegowi hemodializy” autorstwa lek. Sergiusza Ustyniaka spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm). Rozprawę oceniam pozytywnie i zwracam się z wnioskiem do Pani Dziekan Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Sergiusza Ustyniaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, uwzględniając argumenty zawarte w Ocenie ogólnej dysertacji stawiam wniosek o jej wyróżnienie.

