

Dr hab. n. med. Piotr Grzelak,
prof. ICZMP Zakład Diagnostyki Obrazowej
Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki
w Łodzi ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

Łódź, dn. 23.09, 2023r

Recenzja Rozprawy Doktorskiej

Lek. Med. Macieja Goździka

pod tytułem;

***„Zaawansowanie zwapnienia ściany naczyń wieńcowych
oraz sztywność ścian tętnic obwodowych ocenianą metodą
propagacji fali tętna rejestrowaną w trakcie badania
śledzenia markerów akustycznych u chorych ze schyłkową
niewydolnością nerek leczonych nerkozastępczo.”***

Promotor pracy: Profesor dr hab. n. med. Ilona Kurnatowska
Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej
Katedra Pulmonologii, Reumatologii i Immunologii Klinicznej

Powikłania sercowo-naczyniowe (S-N) są najczęstszą przyczyną chorobowości i zgonów u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Ryzyko ich wystąpienia incydentu narasta wraz z pogarszaniem się funkcji nerek a grupą najbardziej zagrożoną są chorzy przewlekle hemodializowani (HD). U podłoża rozwoju tych powikłań leży podobnie jak w populacji ogólnej, przyspieszony proces miażdżycowy i typowa dla niewydolności nerek kalcyfikacja ścian naczyń tętniczych. Proces kalcyfikacji zachodzi zarówno w naczyniach centralnych jak i obwodowych, prowadzi to do stopniowego wzrostu ich sztywności (spadku elastyczności), której nasilenie jest uznawane za jeden z czynników zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Wpływ na ten proces mają liczne czynniki ryzyka typowe jak dla populacji ogólnej jak; hiperlipidemia, otyłość, nadciśnienie tętnicze czy nikotynizm. Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych zwiększają również czynniki specyficzne dla chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, jak hemodializoterapii czy zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Tak więc elastyczność naczyń tętniczych jest ważną cechą związaną z funkcjonowaniem układu krążenia, a na jej ograniczenie wpływają liczne schorzenia, powodujące ograniczenie efektywności skurczu serca.

Zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych zmusza do poszukiwań nowych metod umożliwiających identyfikację pacjentów o najwyższym ryzyku w celu objęcia ich szczególnym nadzorem. Jedną z takich metod jest obliczanie wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych w tomografii komputerowej (CACS), jeden z uznanych sposobów oceny zaawansowania miażdżycy i kalcyfikacji naczyń. Na jego podstawie możliwa jest wstępna ocena ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego. Główną wadą tej metody jest narażenie pacjenta na promieniowanie jonizujące, a istotnym ograniczeniem jest mniejsza wiarygodność wyniku u chorych z migotaniem przedsionków, czy z założonymi stentami.

Istnieją dowody naukowe świadczące o ścisłej korelacji sztywności naczyń z uwapnieniem tętnic wieńcowych. Za złoty standard oceny sztywności naczyń uznawany jest pomiar prędkości rozchodzenia się fali tętna jednak wykonywanie tego badania wymaga specjalistycznego sprzętu oraz dużego doświadczenia badającego w celu zachowania powtarzalności pomiaru. W poszukiwaniu nowych, prostszych i nieinwazyjnych sposobów mogących pomóc w ocenie ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego coraz większą popularność zaczyna zdobywać wywodząca się z echokardiografii, ultrasonograficzna ocena odkształcenia naczyniowego (CS: *circumferentialstrain*) badana metodą śledzenia markerów akustycznych. Dzięki jej zastosowaniu możemy zaobserwować stopień odkształcenia wybranego



naczynia tętniczego podczas cyklu pracy serca w odpowiednich przekrojach i stosując odpowiednie oprogramowanie obliczyć odkształcenie z dużą dokładnością i powtarzalnością. Obecnie prowadzone są liczne badania dotyczące przydatności tego badania i korelacji jego wyników z innymi uznanymi metodami oceny elastyczności naczyń. Brakuje takich badań w grupie pacjentów hemodializowanych.

Z powyższych powodów Doktorant wybrał sobie ważny z punktu widzenia klinicznego temat rozprawy, jako że chorzy ze schyłkową niewydolnością nerek poddawani zabiegowi hemodializy są grupą szczególnie narażoną na występowanie przyspieszonego rozwoju licznych powikłań, z których przyspieszona miażdżyca i kalcyfikacja naczyń często przekładają się na komfort i długość ich życia.

Założenia praca Doktoranta wymagały znalezienia odpowiedniego modelu badawczego, w tym przypadku pacjentów poddawanych zabiegowi hemodializy z licznymi wkluczeniami. Z tego powodu trafny wybór modelu badawczego i opracowanie autorskiego protokołu badania jest godne podkreślenia. Protokół badania oparto na następujących tezach badawczych:

- miażdżyca i kalcyfikacja naczyniowa u pacjentów hemodializowanych przebiega zarówno w tętnicach centralnych jak i obwodowych prowadząc do wzrostu sztywności ściany naczyń;

- wzrost sztywności naczyń obwodowych spowodowany miażdżycą i kalcyfikacją prowadzi do zmniejszonej ich elastyczności (podatności na odkształcenie falą tętna);

- ocena odkształcenia naczyń obwodowych (tętnicy szyjnej wewnętrznej i tętnicy udowej) oznaczana metodą śledzenia markerów akustycznych może korelować z nasileniem kalcyfikacji w tętnicach wieńcowych.

Zakładając, że odkształcenia naczyniowego (CS) tętnic obwodowych może obrazować sztywność naczyń, w obecnej pracy postanowiono zbadać zależności między pomiarami odkształcenia naczyniowego (CS) tętnic (szyjnej wspólnej i udowej), a zaawansowaniem zwapnienia tętnic wieńcowych u HD chorych. Na tej podstawie Doktorant postawiła sobie trafne i praktyczne cele szczegółowe pracy:

1. Ocena zależności pomiędzy stopniem i różnicami odkształcenia naczyniowego (CS) tętnicy szyjnej wspólnej i tętnicy udowej mierzonych u chorych przed zabiegiem HD i bezpośrednio po jego wykonaniu, ocenianych metodą śledzenia markerów akustycznych, a CACS

2. Ocena zależności uwapnienia tętnic wieńcowych oraz zmiany elastyczność (CS) tętnic obwodowych obrazowanego metodą śledzenia markerów akustycznych a wiekiem chorych, czasem dializoterapii, zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej, chorobami współistniejącymi.

Podjęty zatem przez Doktoranta temat rozprawy doktorskiej jest istotnym, aktualnym problemem, zarówno klinicznym, ale i ważnym podejściem w ciągłym procesie optymalizacji procedur diagnostyki obrazowej.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska ma strukturę typową dla rozpraw doktorskich. Praca liczy 100 strony, ma układ typowy, podzielony na 11 rozdziałów i zawiera 17 tabel i 19 ryciny. Piśmiennictwo zawiera 161 pozycji, rozważne dobranych i aktualnych.

Wstęp (18 stron) napisany jest jasno i czytelnie, w sposób wystarczający charakteryzuje pojęcie sztywności naczyń i metody jej oceny. W tej części pracy autor przedstawił szczegółowo rozwój procesu miażdżycowego i kalcyfikacji naczyń. Ważnym elementem tego rozdziału jest omówienie metod diagnostycznych pozwalających na obserwację zmian elastyczności naczyń oraz omówienie zastosowań klinicznych różnych metod diagnostycznych i czynników wpływających na elastyczność naczyń.

Głównym celem pracy jest porównanie odkształcania (elastyczności) tętnic szyjnych wspólnych i tętnic udowych ocenianych metodą śledzenia markerów akustycznych u chorych przed zabiegiem dializy oraz bezpośrednio po jego wykonaniu i odniesienie otrzymanych wyników do stopnia zaawansowania zwapnień miażdżycowych w tętnicach wieńcowych ocenianych metodą CASA. Postawione cele, wyrażone są w sposób jasny i jednoznaczny. Z perspektywy znaczenia klinicznego cel jest ambitny i nie został jeszcze dostatecznie zbadany.

Kolejny rozdział *Pacjenci i Metody* (6 stron) charakteryzuje grupę badaną 32 osoby (zrekrutowaną z grupy 156 rozpatrzonych osób do badania), którzy wyrazili zgodę i spełnili rygory kwalifikacyjne protokołu badawczego (14 kobiet i 18 mężczyzn). Wszystkie osoby były przewlekle dializowane w Stacji Dializ Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego Nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi. Dobór pacjentów jest prawidłowy, natomiast w powodów statystycznych grupa mogła by być większa, ale skomplikowana logistyka projektu, ten mankament usprawiedliwia. W tym rozdziale przedstawiono też szczegółowo kryteria włączenia i wyłączenia osób kwalifikowanych do grupy badawczej.

W dniu wykonania badania USG (zawsze środkowa dializa w tygodniu) oceniono chorych klinicznie, wykluczono aktywne zakażenie oraz krwawienie, raz jeszcze weryfikowano obecność czynników uniemożliwiających udział w badaniu. Kwalifikując pacjentów do badania wykonano badania antropometryczne: oceniano wzrost, masę ciała przed i po zabiegu HD, oceniano tzw. suchą masę ciała (z protokołu dializacyjnego). Na podstawie suchej masy wyliczono wskaźnik masy ciała (BMI).

Następnie u pacjentów przeprowadzono badanie ultrasonograficzne metoda analizy obrazu ultrasonograficznego oparta o śledzenie markerów akustycznych (CS). Metodyka badania ultrasonograficznego wykorzystuje powszechnie stosowane ultrasonografy wyposażone w stosowne opcje. Badanie przeprowadzono za pomocą sondy liniowej w ustawieniu prostopadłym do badanej tętnicy (szyjnej lub udowej), z jednoczesnym zapisem EKG. W trakcie realizacji projektu akwizycję prowadzono w standardowych dla tego typu oceny lokalizacjach: dystalny odcinek tętnicy szyjnej wspólnej i proksymalny odcinek tętnicy udowej. Metodyka rejestracji nie budzi zastrzeżeń. Badanie w formie danych surowych rejestrowano na dysku aparatu USG z możliwością późniejszego odczytu i analizy. Użyte przez Doktoranta do pomiarów metoda pozwoliła na przeprowadzenie precyzyjnych pomiarów metodą bezinwazyjną, jedyne zastrzeżenie budzi użycie wersji oprogramowania definiowanego jako metoda do analizy mięśnia sercowego i dedykowanego do diagnostyki „małych zwierząt” w sytuacji powszechnej dostępności oprogramowanie dedykowanego do analizy naczyń tętniczych u ludzi.

W ciągu 2 tygodni od przeprowadzenia badania ultrasonograficznego u pacjentów wykonywano tomografię komputerową z oceną kalcyfikacji tętnic wieńcowych (CACS). Badanie CACS wykonano przy użyciu 64-rzędowego aparatu tomografii komputerowej. Badanie wykonano w Zakładzie Radiologii USK nr 1 im. Barlickiego w Łodzi. Do obliczenia CACS użyto oprogramowania SmartScore™ (General Electric, Boston, USA) będącego integralną częścią oprogramowania stacji roboczej tomografu. W trakcie badania tomograficznego pacjent znajdował się w pozycji leżącej, podczas badania prowadzono monitorowanie czynności serca za pomocą 3-odprowadzoniowego EKG. Dokonywano kilkusekundowej akwizycji na wdechu pacjenta. Algorytm identyfikował zwapnienia na podstawie współczynnika osłabienia promieniowania mierzonego w j.HU; a punktem odcięcia dla zwapnień była wartość ≥ 130 j. HU przy minimalnej powierzchni zmiany wynoszącej 1mm^3

Zastosowane metody analizy statystycznej są nowoczesne i nie budzą zastrzeżeń.

Najciekawszy i najbardziej wartościowy fragment rozprawy to *Wyniki* (17 stron). Zawartość merytoryczna tej części jest na tyle obszerna, że szczegółowe jej omówienie nie jest możliwe w tak krótkim opracowaniu jakim jest obecna recenzja. Przedstawię zatem wybrane, najbardziej istotne stwierdzenie.

W pracy Doktorant wykazał ogólną tendencję do zmniejszania się elastyczności naczyń (CS) wraz z narastaniem stopnia kalcyfikacji tętnic wieńcowych (CACS). Pomimo, że nie wykazano istotnej statystycznie ujemnej korelacji pomiędzy wartością CACS sumowaną z wszystkich tętnic, a CS, to jednak wszędzie zarówno całkowity CACS jak i mierzony nad poszczególnymi tętnicami wykazywał ujemną wartość jeśli chodzi o zależność z odkształceniem ściany naczyń.

W trakcie analizy danych zaobserwowano istotną dodatnią korelację między stopniem kalcyfikacji tętnic wieńcowych (CACS), a wiekiem chorych ($\rho=0,63$, $p=0,0001$), szczególnie wyrażoną u mężczyzn ($\rho=0,81$, $p=0,0001$). Nie obserwowano takiej zależności u kobiet. Wykazano również, że chorzy z chorobą niedokrwienną serca (IHD) charakteryzują się istotnie wyższą medianą CACS, niż chorzy bez wywiadu tej choroby (2313,0 vs 167,5, $p=0,0022$), chorzy stosujący statyny mają istotnie wyższą medianą CACS, niż chorzy ich niestosujący (1925,0 vs 111,0, $p=0,0210$).

Trochę zadziwiającym wynikiem jest nie wykazanie istotnej statystycznie zależności wielkości CACS i CS od współistnienia cukrzycy.

Obserwacje te mogą posłużyć do pogłębiania wiedzy o czynnikach wpływających na proces akceleracji procesu miażdżycowego.

Zatem dzięki dobrze zaplanowanemu projektowi badawczemu, starannej realizacji i wnikliwej ocenie uzyskano bardzo dobre, oryginalne wyniki o istotnym znaczeniu poznawczym i wartości klinicznej.

Kolejny rozdział – *Dyskusja* (17 stron), jest napisany kompetentnie, krytycznie, ze swadą.

Przedstawione zostały tu również problemy, gdzie interpretacja nie może być jednoznaczna.

Pracę kończy 4 wnioski, będących rozszerzoną odpowiedzią na postawione cele badawcze. Tu pragnę zauważyć że wniosek pierwszy, z punktu widzenia osi pracy kluczowy, jest polemiczny ponieważ autor nie znalazł istotnego statystycznie związku między kalcyfikacją tętnic wieńcowych a elastycznością tętnic obwodowych mierzonych metodą śledzenia markerów

akustycznych. W wielu pracach z tego zakresu tematycznego ta zależność jest podnoszona, a wyniki autora mogą wynikać z małej liczebności próby badanej.

Ostatnie części rozprawy to streszczenie pracy w jęz. polskim i w jęz. angielskim oraz wspomniany już wykaz piśmiennictwa.

Do zasłużonych słów uznania chciałbym dołożyć szczyptę krytycyzmu; moje zastrzeżenia dotyczą zawartego na stronie 72 sformułowania że dokonywano pomiaru elastyczności naczynia „w 3 płaszczyznach” a pomiar ten dokonywany jest na przekroju poprzecznym naczynia (jedna płaszczyzna). Również cały akapit 3.4 „Badanie odkształcenia tętnicy wspólnej i udowej metodą śledzenia markerów akustycznych” wymaga drobnej korekty z powodu drobnych nieścisłości. Dodatkowo dla lepszej przejrzystości tłumaczenia niełatwej metodyki badania uzasadnione byłoby dołączenie rycin przedstawiających sposób pomiaru i uzyskane obrazy stanowiące podstawę analizy. Autor używa w pracy zwrotu: „*nasilenie miażdżycy*”, sformułowania to ma charakter potoczny, poprawne to „*stopień zaawansowania procesu miażdżycowego*”. Na stronie 72 w streszczeniu pracy zaburzona jest numeracja celów pracy (zamiast 1 i 2, pojawia się 3 i 4). Największym mankamentem pracy, w mojej ocenie jest sposób akwizycji i pomiaru badania uwapnienia tętnic wieńcowych (CACS), który został przeprowadzony przy użyciu 64-rzędowego tomografu komputerowego. Oczywiście nie obniża to wartości pracy doktorskiej, ale dla celów dalszych badań i publikacji konieczna jest akwizycja na aparatach o wyższej rzędowości co przełoży się na dokładność oceny.

Są to jednak drobne nieprawidłowości, nie mające wpływu na znakomite meritum pracy.

Przechodząc do końcowej oceny recenzowanej rozprawy Pana Macieja Goździka, stwierdzam, że jest to bardzo wartościowa, dobrze udokumentowana praca naukowa z elementami nowości, mająca ważne znaczenie praktyczne i kliniczne. Na podkreślenie zasługuje wybór tematu, pomysłowość w planowaniu modelu badawczego, konsekwencja w realizacji celów, umiejętność właściwej interpretacji wyników oraz postawienie logicznych wniosków.

Stwierdzam więc, że praca zgodnie z art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. stanowi samodzielny dorobek naukowy a Doktorantka posiada ogólną wiedzę i umiejętności prowadzenia badań naukowych, w tym współpracy naukowej z jednostkami w obrębie własnej Uczelni.

Upoważnia mnie to do przedstawienia Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosku o dopuszczenie Pana Macieja Goździka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Jednocześnie, ze względu na takie walory ocenianej rozprawy jak: aktualność zagadnień i nowoczesność metod, wagę kliniczną problemu oraz wzorowe przedstawienie wyników pracy i dyskusji, zwracam się do Wysokiej Rady z prośbą o wyróżnienie tej rozprawy.

1630033 dr hab. n. med. Piotr Grzelak
profesor ICZMP
spec. radiologii i diagnostyki
obrazowej
191-858 Łódź, ul. Zotelejowa 9A

