

Prof. zw. dr hab. med. Adam Stępień
Klinika Neurologii
Wojskowy Instytut Medyczny
00 – 909 Warszawa ul Szaserów 128

Warszawa dn. 28.06.2015 r.

OCENA

Rozprawy doktorskiej

Lekarza Jakuba Andrzejewskiego

Pt.

„Ocena dynamiki postępu miażdżycy i zmian charakteru blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych u pacjentów z objawową i bezobjawową stenozą szyjną, ze szczególnym uwzględnieniem analizy kompleksu intima-media (IMC), funkcji śródbłonna oraz aktywności czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF) i metaloproteinaz”.

przedstawionej

Radzie Wydziału Lekarskiego

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora nauk
medycznych

Udar mózgu jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności i niepełnosprawności osób dorosłych. W pierwszym miesiącu od zachorowania umiera 30% chorych, a pozostali w większości zostają inwalidami. Dotychczasowe leczenie udaru mózgu pozostaje wciąż wysoce niezadowolające i z tego powodu najwięcej uwagi poświęca się profilaktyce pierwotnej i wtórnej. W ramach tego postępowania zasadniczym elementem jest ocena stopnia zwężenia tętnic domózgowych, głównie szyjnych.

Autor słusznie zwraca uwagę na fakt, iż występowanie miażdżycy w dużych naczyniach powodujące zwężenie tętnic szyjnych jest istotnym czynnikiem etiologicznym w rozwoju udaru. Na postęp procesu chorobowego w naczyniach składa się obecność czynników obecnie niezależnych od człowieka jak i modyfikowalnych poprzez odpowiednie leczenie lub postępowanie. Współczesna technika medyczna pozwala monitorować aktualny stan naczyń ich strukturę i progresję narastania zmian miażdżycowych.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa dotyczy tego właśnie zagadnienia. Autor podjął się dokonania oceny dynamiki postępu narastania miażdżycy w tętnicach szyjnych oraz zmian charakteru blaszek miażdżycowych u pacjentów ze zwężeniem ich światła. Do tego celu wykorzystał ocenę kompleksu intima – media oraz aktywność wybranych markerów śródbłonna naczyniowego takich jak czynnik wzrostu śródbłonna (VEGF) i poziomu metaloproteinaz (MMP).

Rozprawa ma układ typowy. Zawiera łącznie 141 stron maszynopisu w tym 27 wykresów i 28 tabel. Cytowane jest 278 pozycji z piśmiennictwa,

z czego większość pochodzi z ostatnich lat, a pozostałe pozycje są głównie z ostatniego dziesięciolecia.

W części zatytułowanej „Wstęp” doktorant podaje dane dotyczące zachorowalności na udar mózgowy, omawia klasyfikację i epidemiologię, czynniki ryzyka, patogenezę choroby, obraz kliniczny, stosowane klasyfikacje i podziały. Omawia rolę czynnika wzrostu śródbłonka i poziomu metaloproteinaz w rozwoju miażdżycy. Kolejnym zagadnieniem omawianym w tej części rozprawy jest morfologia blaszki miażdżycowej, zwężenia tętnic szyjnych i czynniki ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Sporo miejsca poświęca ocenie stopnia zwężenia i stabilności blaszki miażdżycowej oraz leczenia miażdżycy w tym tętnic szyjnych. Ta część pracy została dobrze opracowana pod względem merytorycznym. Piśmiennictwo cytowane jest prawidłowo.

W rozdziale „Cel pracy” autor przedstawił zagadnienia które postanowił poddać analizie. Jako cel pierwszoplanowy podaje „długoterminową prospektywną obserwację techniką USG Doppler pacjentów z objawowym i bezobjawowym zwężeniem co najmniej jednej tętnicy szyjnej”. Sformułowanie to jest niezręczne, gdyż jak wynika z treści rozprawy i jej tytułu chodzi o ocenę dynamiki postępu procesu miażdżycowego ocenianego z zastosowaniem aparatury USG Doppler. Do tego celu autor posłużył się oceną morfologii blaszki miażdżycowej w funkcji czasu analizując zachodzące w niej zmiany oraz mierząc kompleks intima – media. Dodatkowo oceniał funkcję śródbłonka tętnicy ramiennej. Drugim celem pracy było poszukiwanie markerów biologicznych postępu miażdżycy w tętnicach szyjnych oraz transformacji blaszki miażdżycowej i skorelowanie ich z „głównymi czynnikami ryzyka niedokrwienego udaru

mózgu". W celu uzyskania odpowiedzi na te pytania autor stawia sobie dziesięć celów szczegółowych. Są one rozwinięciem celów głównych, ale takie ich wyszczególnianie uważam za zbyteczne, zwłaszcza że niektóre jak np. cel szczegółowy 3,4,5 są trudne do przeanalizowania i wyciągnięcia wniosków na stosunkowo skromnym materiale badanym. Tym nie mniej główne cele pracy są istotne klinicznie i stanowią dobrą podstawę do zaplanowanego badania naukowego.

Doktorant nie uzasadnił jednak zaplanowanych przez siebie badań w nawiązaniu do przedstawionego we wstępie współczesnego stanu wiedzy w zakresie ocenianego przedmiotu. Istotne wydaje mi się zwłaszcza podjęcie tematu wpływu kompleksowego leczenia farmakologicznego na progresję zwężenia tętnicy szyjnej. Autor zdecydował się jedynie na analizę wpływu farmakoterapii statynami, choć badani z uwagi na podane choroby współistniejące otrzymywali inne leki np. przeciwplatekcyjne, które autor prezentuje w tab. 2. Mylnie można by przez to domniemać, że nie mają one w badanym zagadnieniu znaczenia. Oczekuję, że podczas obrony doktorant ustosunkuje się do tego problemu.

W dalszej części dysertacji pt. Materiał i metoda doktorant prezentuje badaną grupę 48 osób z jedno lub obustronnym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz grupę 10 osób stanowiących odniesienie. Wszyscy badani pochodzili z Kliniki Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 w Łodzi lub z przyklinicznej przychodni szpitalnej. Badanie przy zastosowaniu aparatu USG-D firmy Simens Acuson CV70 wykonywano czterokrotnie w odstępie czasu co 4 miesiące. Obliczeń

stopnia zwężenia światła naczyń dokonywano w oparciu o metodologię pomiaru zastosowanego w dużym europejskim badaniu klinicznym ECST (European Carotid Surgery Trial). Blaszki miażdżycowe kategoryzowano zgodnie z klasyfikacją Blutha jako stabilne i niestabilne.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą testów nieparametrycznych i parametrycznych przy pomocy pakietu statystycznego Statistica wersja 10.1 PL. Zastosowana metodyka nie budzi moich zastrzeżeń, prawidłowy dobór grupy badanej, a jasne cele pozwalają mieć pewność na uzyskanie wiarygodnych wyników. Opracowanie statystyczne jest zgodne z wymogami opracowania naukowego.

Wyniki doktorant przedstawił na 36 stronach w tym na 24 tabelach i na 17 rycinach. Numeracja tabel jest zgodna z opisem w tekście pracy. Doktorantka wnikliwie analizuje uzyskane wyniki. Wykazał, że leczenie statynami w badanej grupie prowadziło do stabilizacji blaszki miażdżycowej i proces ten koreluje z spadkiem stężenia cholesterolu w surowicy. Steiwrdził, że światło tętnicy już zamkniętej może ulec rekanalizacji, a wskaźnik grubości kompleksu intima - media, test reaktywności śródbłonna naczyń oraz pomiary stężenia metaloproteinazy 9 i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego nie korelują z postępem zwężenia tętnicy szyjnej.

Istniejący stan wiedzy w zakresie badanego zagadnienia przedstawiony został na dziesięciu stronach w rozdziale Dyskusja . W oparciu o dane zawarte w rozdziale „Wyniki” doktorant umiejętnie ocenia badania własne w świetle doniesień innych autorów. Zostały one logicznie uzasadnione. Dane z piśmiennictwa cytowane są poprawnie. Zwraca

uwagę znaczna liczba pozycji z ostatnich kilku lat, co wskazuje, że doktorant dobrze zaznajomił się z najnowszymi doniesieniami dotyczącymi opracowywanego zagadnienia.

Praca zakończona została dziesięcioma wnioskami. Ich liczba jest zdecydowanie zbyt duża. Rozprawa powinna zostać zwięźczona co najwyżej czterema. Sprawę tą omówiłem już doktorantem.

Uzyskane wyniki choć ciekawe powinny być dalej analizowane w przyszłości gdyż uzyskane zostały na stosunkowo małej grupie badanych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa odpowiada wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Biorąc powyższe pod uwagę mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie Lekarza Jakuba Andrzejewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.