Ocena pracy doktorskiej

lek med. Wojciecha Mrowieckiego

pt 'Determinanty kliniczne nacieków zapalnych w tętniakach aorty brzusznej '

Przedstawiona do recenzji praca doktorska lek med. Wojciecha Mrowieckiego dotyczy wybranych zagadnień związku pomiędzy uwarunkowaniami klinicznymi a obecnością nacieków zapalnych w obrębie tętniaków aorty brzusznej .

Należy podkreślić , że patogeneza tętniaka aorty brzusznej (TAB) nie jest w pełni wyjaśniona i pozostaje nadal przedmiotem badań , zwłaszcza w kontekście rozwoju procesu zapalnego . Konieczność dalszych badań podkreśla fakt , że tętniak aorty brzusznej stanowi ważny problem kliniczny i jego częstość występowania szacuje się od 1.3%-12,5% w zależności od płci - TAB częściej dotyczy mężczyzn niż u kobiet, a w przypadku pękniętego tętniaka śmiertelność szacuje się od 80% do 95%.

W oparciu o dotychczasowe badania określono szereg czynników mogących wpływać na ryzyko rozwoju TAB - między innymi należą do nich zmiany w obrębie ścianie aorty wynikające z procesów starzenia , kiedy dochodzi do rozwoju zmian zapalnych i procesu fragmentacji włókien elastyny . Obserwowana jest także zamiana włókien mięśniowych gładkich na włókna kolagenowe oraz odkładanie glikolowanych białek , co prowadzi do wzrostu sztywności ściany tętnicy i zmniejszenia się ilości naczyń (vasa vasorum) w ścianie aorty.

Ponadto , zachodzące procesy biochemiczne - a zwłaszcza zmniejszenie produkcji tlenku azotu w błonie wewnętrznej, zwiększanie się macierzy pozakomórkowej, odkładanie fibronektyny i glikozaminoglikanów w błonie środkowej naczynia prowadzą do zmniejszania podatności aorty - konsekwencją osłabienia ściany aorty jest jej deformacja oraz obniżona wytrzymałość na rozciąganie.

Oddziaływanie podlegających modyfikacji czynników ryzyka , a zwłaszcza palenia tytoniu, otyłości, nadciśnienia tętniczego oraz miażdżycy na występowanie procesu zapalnego w ścianie tętniaka , jak również w tkance okołonaczyniowej , może mieć w przyszłości istotne znaczenie prewencyjne.

Dlatego zatem badania lek med. Wojciecha Mrowieckiego zasługują na odnotowanie i stanowią ciekawe uzupełnienie obecnego , wciąż niepełnego stanu wiedzy .

Praca napisana jest przejrzyście , pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń , a proporcje pomiędzy poszczególnymi działami są odpowiednio zachowane .

Wstęp pracy szeroko przedstawia kilka powiązanych z sobą zagadnień z zakresu patogenezy ,

kliniki , diagnostyki i leczenia tętniaków aorty brzusznej - opisano zwłaszcza mechanizmy prowadzące do rozwoju zmian w obrębie ściany aorty o charakterze zmian zapalnych , zaburzenia struktury kolagenu i elastyny oraz udział w tym procesie czynników genetycznych .

Szczegółowo omówiono także czynniki ryzyka rozwoju TAB , podkreślając znaczenie płci , czynników etnicznych , nawyków chorego oraz roli chorób współistniejących z uwzględnieniem cukrzycy i nadciśnienia tętniczego .

Doktorant w nowoczesny sposób poddał dyskusji współczesne metody diagnostyki i leczenia tętniaków aorty brzusznej , wskazując również na ważne aspekty obserwacji odległej chorych po leczeniu zabiegowym w kontekście potencjalnych powikłań i możliwościom ich zapobiegania .

Wiodącym celem pracy było określenie zależności pomiędzy naciekiem leukocytarnym oraz limfocytów T w ścianie tętniaka aorty brzusznej w zależności od parametrów klinicznych pozostających w potencjalnym związku z rozwojem TAB.
Dodatkowym celem była ocena występowania bliskich i odległych powikłań pooperacyjnych po naprawie tętniaka aorty brzusznej. Na odnotowanie zasługują bardziej szczegółowe cele stanowiące przedmiot pracy doktorskiej :

- Próba odpowiedzi na pytanie , czy i w jakim stopniu obecność leukocytów i limfocytów T w poszczególnych warstw tętniaka aorty brzusznej różni się w zależności od obecności najważniejszych determinant klinicznych rozwoju TAB
- Czy i w jakim stopniu stopień nacieczenia warstw ściany TAB koreluje ze skalą ryzyka klinicznego POSSUM
- Czy istnieje zależność pomiędzy badanymi parametrami nacieku leuko- i lifocytarnego TAB a powikłaniami pooperacyjnymi w okresie do 2 tygodni oraz odległymi

W odrębnej części pracy doktorskiej szczegółowo przedstawiono metodykę badania , w którym uczestniczyło 81 pacjentów w średnim wieku 68 lat (17 kobiet oraz 64 mężczyzn) poddanych zabiegowi naprawy tętniaka aorty brzusznej w Wojewódzkim Oddziale Chirurgii Naczyń i Angiologii Szpitala J. Grandego w Krakowie. Doktorant przedstawił kryteria włączenia oraz wyłączenia z programu .

Od badanych uzyskano dane dotyczące charakterystyki klinicznej, która głównie obejmowała czynniki ryzyka rozwoju TAB - wiek, płeć, wskaźnik masy ciała (ang. body mass index - BMI), fakt palenia papierosów (aktualne lub w przeciągu ostatnich 6 miesięcy), obecność cukrzycy typu II (poziom glukozy na czczo > 7 mmol/L lub HbA1C > 6,5% lub leczenie insuliną lub przyjmowanie doustnych leków hipoglikemicznych), dyslipidemię (poziom cholesterolu całkowitego > 5mmol/L lub przyjmowanie statyn), nadciśnienie tętnicze (ciśnienie krwi >140/90 lub aktualne przyjmowanie leków hipotensyjnych) oraz współistnienie miażdżycy zarostowej kończyn dolnych.
Uzyskano również szczegółową informację o przyjmowanych lekach z uwzględnieniem leków

mogących mieć wpływ na badany proces chorobowy , między innymi : leków moczopędnych , inhibitorów konwertazy , kwasu acetylosalicylowego , antagonistów wapnia , beta blokerów i inhibitorów reduktazy hydroksymetyloglutaryloCoA.

Doktorant wprowadził także ocenę ryzyka opartą na systemie Possum (ang. Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity). Uzyskano również informacje o podstawowych parametrach morfologii tętniaka aorty brzusznej , w tym o średnicy tętniaka ocenianej za pomocą ultrasonografii , tomografii komputerowej i/lub śród-operacyjnie , jak również dane o obecności skrzepliny.

Należy zaznaczyć , że spośród 81 przypadków po analizie materiału histopatologicznego z badania wyłączono 29 chorych ,

Zasługuje na podkreślenie , że oceniana grupa 52 chorych charakteryzowała się wysokim odsetkiem występowania różnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego - wśród czynników ryzyka 63.8% pacjentów stanowili palacze tytoniu, 88% pacjentów miało nadciśnienie tętnicze, 92.3% pacjentów wykazywało dyslipidemię. Otyłość dotyczyła prawie 22% pacjentów a z powodu cukrzycy typu 2ego leczyło się 11.5% osób.

Wyniki pracy są bardzo nowocześnie przedstawione , poparte są licznymi rycinami i dokumentacją zdjęciową . Dyskusja podzielona jest na dwie zasadnicze części - w pierwszej omówiono szczegółowo związek pomiędzy poszczególnymi , wspomnianymi powyżej , czynnikami ryzyka rozwoju TAB a wykładnikami procesu zapalnego , natomiast druga część przedstawia i podejmuje próbę wyjaśnienia złożonych mechanizmów stanu zapalnego i zwiększonej aktywności układu immunologicznego w ścianie aorty u chorych z TAB .

Przeprowadzone badania dały możność wysunięcia Doktorantowi następujących wniosków :

- Płeć żeńska była związana z wyższym stopniem nacieków okołonaczyniowych zarówno leukocytami , a zwłaszcza limfocytami T (w szczególności CD4+) , podczas gdy w ścianie tętniaka (media/intima) takich różnic nie stwierdzono
- Współistnienie miażdżycy zarostowej kończyn nie wykazywało związku ze znamiennym wzrostem nacieków leukocytarnych , ani limfocytów T w ścianie TAB , natomiast relacja wyrażała się niższym naciekiem limfocytów CD8+ w ścianie (intima/media) TAB - podobny trend w odniesieniu do tkanki okołonaczyniowej zaobserwowano u chorych z obecnością skrzepliny w świetle TAB
- Nie stwierdzono różnic w stopniu nacieku leukocytarnego ani limfocytów T u chorych z nadciśnieniem tętniczym, paleniem tytoniu ani otyłością
- Nie stwierdzono korelacji między badanymi parametrami nacieku limfocytów T a skalą POSSUM

- Nie stwierdzono związków pomiędzy nasileniem nacieku leukocytarnego a powikłaniami, choć siła tego wniosku jest ograniczona małą liczbą badanych

Determinanty kliniczne tj. płeć, wiek, obecność miażdżycy zarostowej kończyn dolnych, palenie tytoniu oraz stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny pozostają w związku z wielkością nacieku leukocytarnego w przebiegu procesu zapalnego w TAB.

Wykazanie relacji pomiędzy występowaniem oraz dynamiką rozwoju tętniaka a procesami zapalnymi może przyczynić się do opracowania nowych metod diagnostyki i zwiększenia skuteczności leczenia zachowawczego TAB , co może być związane między innymi ze zwiększoną poprawą jakości życia pacjentów .

W świetle dotychczasowej i niepełnej wiedzy o rozwoju TAB projekt badawczy lek med. Wojciecha Mrowieckiego , stanowiący przedmiot pracy doktorskiej , posiada istotne znaczenie poznawcze .

Zasługuje na podkreślenie , że te niewątpliwie ciekawe wyniki są wynikiem współpracy chirurga naczyniowego z zespołem kierowanym przez profesora Tomasza Guzika - należącego do wiodących autorytetów w dziedzinie klinicznych i doświadczalnych badań między innymi nad immunologicznym podłożem nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu sercowo-naczyniowego .

W podsumowaniu należy podkreślić , że tematyka będąca przedmiotem pracy doktorskiej pozwoliła na uzyskanie oryginalnych wyników . Jak już wspomniano , wstęp , opis metodyki , forma przedstawienia wyników i dyskusja są przejrzyście przedstawione i łatwe w odbiorze ; Doktorant wyselekcjonował z uzyskanych wyników najważniejsze obserwacje , które nadają przeprowadzonej pracy znaczenie poznawcze . Należy zwrócić uwagę na całokształt pracy doktorskiej - jest to w pełni nowoczesne i starannie przygotowane opracowanie , napisane bardzo dobrym językiem i dające jasny wgląd w najważniejsze obserwacje .

Uważam , że praca lek med. Wojciecha Mrowieckiego stanowi rzetelne , ciekawe studium oparte na nowoczesnym 'warsztacie' naukowym i stanowi wkład do wiedzy o związku pomiędzy naciekiem leukocytarnym oraz limfocytów T w ścianie tętniaka aorty brzusznej w zależności od parametrów klinicznych pozostających w potencjalnym związku z rozwojem TAB.

Praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim , w związku z czym mam zaszczyt przedstawić ją Radzie Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Krakowie do publicznej obrony.

Kierownik Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii

Prof. dr hab. med. Andrzej Januszewicz