

## **Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych**

**lekarza Przemysława Szeląga**

**zatytułowanej**

**„Zależność pomiędzy sztywnością tętnic,  
wiekiem naczyniowym i klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego”**

### **UWAGI WSTĘPNE**

Przedstawiona praca doktorska pt. „Zależność pomiędzy sztywnością tętnic, wiekiem naczyniowym i klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego” została przygotowana przez lek. Przemysława Szeląga pod opieką naukową dr. hab. n. med. Joanny Jaroch, prof. UMW z Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Choroby układu sercowo-naczyniowego to główna przyczyna zgonów, zarówno w Polsce jak i na całym świecie. Choroby sercowo-naczyniowe (CVD) są przyczyną około 4 milionów zgonów w Europie każdego roku. Choroba niedokrwienna serca jest przyczyną około 20% zgonów wśród mężczyzn i kobiet. Według danych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego standaryzowany do wieku współczynnik zapadalności na chorobę niedokrwienną serca w Polsce wyniósł 194 przypadki na 100 tysięcy mieszkańców. Natomiast standaryzowany do wieku współczynnik umieralności na choroby sercowo-naczyniowe w Polsce wynosi 586 przypadków na 100 tysięcy mieszkańców. Według danych NFZ w Polsce na chorobę niedokrwienną serca choruje około 4,2% populacji (1.8mln osób), a około 80 tysięcy pacjentów rocznie jest leczonych z powodu zawału mięśnia sercowego. Choroby sercowo-naczyniowe dotyczą ogromnej populacji, a kluczowym zadaniem kardiologów (i nie tylko) jest zmniejszenie tej liczby włączając działania profilaktyczne, w tym przede wszystkim w zakresie profilaktyki pierwotnej. Ogólnie pojęta profilaktyka czy prewencja, są bowiem jednymi z ważniejszych narzędzi do walki z rosnącą liczbą zachorowań na CVD, a tym samym z ich powikłaniami.

Odpowiednie działania profilaktyczne wiążą się przede wszystkim z umiejętnym wyodrębnieniem grupy osób będących najbardziej narażonymi na wystąpienie chorób sercowo-naczyniowych. Aktualna wiedza medyczna potrafi określić czynniki ryzyka CVD, a następnie posługując się różnymi skalami ryzyka, wyodrębnić jego kategorie: od niskiego do wręcz ekstremalnie wysokiego. Dzięki tej kategoryzacji o wiele łatwiej ustalić konieczność ewentualnych interwencji medycznych, odpowiedniej edukacji, moment wdrożenia farmakoterapii a także określić cele terapeutyczne dla danej

grupy pacjentów. Aktualnie zaleca się kategoryzację ryzyka przy pomocy odpowiednich skal ryzyka CVD. Niemniej jednak skale ryzyka oparte na modelach matematycznych mają swoje ograniczenia: mogą nie uwzględniać wszystkich zmiennych, niedoszacowywać lub przeszacowywać dane ryzyko<sup>i,ii</sup>. Może to być spowodowane zarówno wykorzystaniem w poszczególnych kalkulatorach ryzyka tylko części czynników ryzyka CVD, jak i ograniczeniem konstrukcyjnym samych skal. Stale poszukuje się nowych czynników ryzyka i doskonalszych metod obliczenia ryzyka CVD. Wśród nich w fazie eksploracji naukowych są: sztywność tętnic i ocena wieku naczyniowego.

Obecnie istnieje wiele różnych modeli i skal ryzyka, a wśród najbardziej popularnych można wymienić: Framingham Risk Score (FRS)<sup>iii</sup>, SCORE<sup>iv</sup>, model oszacowania ryzyka CVD ze Scottish Intercollegiate Guidelines Network (ASSIGN)<sup>v</sup>, QRISK<sup>vi</sup>, PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study)<sup>vii</sup>, CUORE<sup>viii</sup>, Pooled Cohort equations<sup>ix</sup>, Arriba<sup>x</sup> oraz Globorisk<sup>xi</sup>. Największe towarzystwa kardiologiczne (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne - European Society of Cardiology, ESC; Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne - American Heart Association - AHA oraz American College of Cardiology - ACC; Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne - Canadian Cardiovascular Society, CCS) zalecają używanie jednej konkretnej skali, w zależności od występujących różnic w danych populacjach, warunków oraz potrzeb konkretnego kraju lub regionu. Pomimo tego większość systemów i skal oceny ryzyka CVD daje porównywalne wyniki, kiedy stosuje się je w populacjach o podobnej charakterystyce jak ta, na podstawie której dany system oceny ryzyka został stworzony. Od 2003r. wytyczne prewencji CVD Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zalecały stosowanie systemu SCORE, ponieważ opiera się on na dużych europejskich kohortach, był poddawany zewnętrznej walidacji, a także stosunkowo prosto ulega rekaliibracji dla poszczególnych krajów europejskich. Niemniej w najnowszych wytycznych z 2021r. zaproponowano nową skalę ryzyka: system SCORE2 wraz z jego modyfikacją SCORE2-OP.

Grubość kompleksu błona wewnętrzna - błona środkowa (IMT) oceniana jest w badaniu ultrasonograficznym tętnic szyjnych. IMT określa się, badając odległość między dwoma równoległymi, echogenicznymi liniami: pierwszą znajdującą się między światłem naczynia a błoną wewnętrzną; drugą zawierającą się między błoną środkową a przydanką<sup>xii</sup>. IMT jest markerem zarówno wczesnego rozwoju procesu miażdżycowego jak i przerostu mięśniówki gładkiej. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego na temat prewencji CVD z 2016r. oraz 2021r., za prawidłową wartość IMT uznaje się grubość nieprzekraczającą 0,9 mm. Z kolei obecność ogniskowego zgrubienia większego o 50% niż otaczającą go ściana naczynia, lub też ogniskowy region ściany tętnicy szyjnej, którego grubość IMT przekracza 1,5 mm, uznaje się za blaszkę miażdżycową.

Sztywność to inaczej odwrotność podatności, a więc obniżona zdolność do deformacji danego ośrodka podczas przyłożenia do niego siły. Zatem sztywność tętnic oznacza obniżoną możliwość deformacji naczynia, czyli innymi słowy zmian jego objętości podczas rozkurczu i skurczu pod wpływem działania siły, jaką w przypadku układu naczyniowego jest ciśnienie krwi. Na sztywność tętnic ma również wpływ funkcja komórek śródbłonna. Dysfunkcja endotelium następuje w wyniku zwiększenia aktywności wolnych rodników, spadku syntezy czynników wazodylatacyjnych (m.in. tlenku azotu), zwiększeniu napięcia mięśniówki gładkiej naczyń oraz wzrostu stężenia molekuł wazokonstrykcyjnych: przede wszystkim angiotensyny II i endoteliny.

We współczesnym piśmiennictwie obecne są jedynie pojedyncze prace poświęcone ocenie wieku naczyniowego, a w dalszej kolejności oszacowaniu ryzyka CVD za pomocą skal ryzyka przy użyciu wieku naczyniowego zamiast wieku chronologicznego

Koncepcja wieku naczyniowego to jeden z najbardziej aktualnych tematów współczesnej medycyny. Jednakże wiek naczyniowy wciąż pozostaje bez uniwersalnej definicji i wystandaryzowanych metod jego oszacowania. Wiek naczyniowy można określić jako wiek naczyń, a tym samym jako stopień uszkodzenia czy też „zużycia” drzewa naczyniowego. Jeśli zatem naczynia mają być miarą wieku naczyniowego, który w dalszej kolejności można ekstrapolować na tzw. wiek biologiczny to, aby jak najlepiej taki wiek oszacować, należałoby zidentyfikować markery tkankowego uszkodzenia naczyń. Do takich markerów można zaliczyć IMT oraz sztywność tętnic. Mówiąc o wieku naczyniowym i starzeniu się naczyń należy zwrócić szczególną uwagę na proces przedwczesnego starzenia się naczyń, a więc tzw. „early vascular aging” - w akronimie: EVA

We współczesnym piśmiennictwie obecne są jedynie pojedyncze prace poświęcone ocenie wieku naczyniowego, a w dalszej kolejności oszacowaniu ryzyka CVD za pomocą skal ryzyka przy użyciu wieku naczyniowego zamiast wieku chronologicznego. Wobec powyższego, temat rozprawy doktorskiej jest aktualny i ważny z klinicznego punktu widzenia, pozwala bowiem na określenie przydatności wieku naczyniowego w ewentualnej reklasyfikacji ryzyka CVD, identyfikacji predyktorów wystąpienia podwyższonego wieku naczyniowego u chorych z czynnikami ryzyka CVD oraz ocenie sztywności tętnic w szerokiej populacji zarówno bez czynników ryzyka CVD jak i z nimi. Powyższe może mieć istotne przełożenie na codzienną praktykę kliniczną.

### **OCENA FORMALNA**

Praca doktorska ma postać 117-stronicowej monografii, włączając w to streszczenie w języku polskim i angielskim oraz bibliografię. Praca została podzielona na dwanaście rozdziałów i ma typowy układ dla oryginalnych prac badawczych z wyraźnym podziałem na wstęp, cele, metodykę i materiał badawczy, wyniki, dyskusję oraz wnioski. Zawiera dodatkowo rozdział zawierający ograniczenia pracy. Praca zawiera 17 rycin oraz 25 tabel. Doktorant zebrał pełne, wartościowe i aktualne piśmiennictwo – łącznie 171 pozycji. Większość pozycji piśmiennictwa cytowanych przez Doktoranta zostało opublikowanych w czasopiśmie anglojęzycznych o wysokim wskaźniku oddziaływania. Sporo prac pochodzi jednak z odległych lat (> 5 lat). Temat podjęty przez Doktoranta jest zatem próbą połączenia tematyki znanej od dawna z nowoczesną odsłoną dostosowaną do obecnych warunków. Uważam, że niektóre pozycje piśmiennictwa poruszają bardzo podobne zagadnienia i można było wykorzystać tylko te najbardziej aktualne. Dobrą praktyką jest próba doboru piśmiennictwa tak, aby oscylowała w okolicy 100 pozycji. Powoduje to większą czytelność i zmusza do posługiwania się badaniami najbardziej aktualnymi.

## **WSTĘP**

Zawiera 17 stron, na których Doktorant w sposób syntetyczny opisuje epidemiologię, czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, skale ryzyka sercowo-naczyniowego, ze szczególnym uwzględnieniem i szczegółowym opisem skali: Framingham risk score (FRS), SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation), SCORE2 i SCORE2-OP oraz odnosi się do różnic pomiędzy skalami. Dodatkowo opisuje procesy aterosclerotyczne i arteriosklerotyczne, znaczenie grubości kompleksu błona wewnętrzna - błona środkowa (IMT), sztywności tętnic ze zwróceniem uwagi na fizjologię i patofizjologię oraz metody pomiaru sztywności tętnic oraz opisuje zagadnienie wieku naczyniowego.

Wstęp jest obszerny, wskazuje na dobre przygotowanie merytoryczne Doktoranta, zorientowanie w przedmiocie tematu oraz umiejętność krytycznej analizy wyników literaturowych, co prowadzi w logiczny sposób do przedłożenia założeń i celów badania.

## **ZAŁOŻENIE I CELE PRACY**

Cele pracy zostały przedstawione zwięźle. Doktorant przedstawił pięć celów szczegółowych:

1. Ocena parametrów sztywności tętnic u pacjentów bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej, a z czynnikami ryzyka CVD.
2. Zbadanie zależności pomiędzy parametrami sztywności tętnic a czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej.
3. Identyfikacja predyktorów wystąpienia podwyższonego wieku naczyniowego u chorych z czynnikami ryzyka CVD.
4. Weryfikacja hipotezy, iż zamiana wieku chronologicznego na wiek naczyniowy podczas użycia skal ryzyka pozwoli na zmianę kategorii ryzyka badanych osób (tzw. „reklasyfikację” ryzyka).
5. Weryfikacja hipotezy, iż parametry sztywności tętnic okażą się przydatne w przewidywaniu reklasyfikacji kategorii ryzyka CVD.

Uważam, że cele pracy są poprawnie sformułowane. Praca jest interesująca i w ciekawy sposób podchodzi do wykorzystania prostych metod diagnostycznych w ocenie populacji zagrożonej rozwojem CVD, również tych bez czynników ryzyka CVD. Praca Doktoranta stanowi dobry początek bardzo ciekawego projektu, jest cennym uzupełnieniem badań klinicznych w ocenie znaczenia standardowych skal ryzyka CVD oraz wieku naczyniowego. Dodatkowo wskazuje potencjalne kierunki badawcze związane z koniecznością udoskonalania parametrów przewidujących ryzyko sercowo-naczyniowe. Biorąc pod uwagę liczebność grupy konieczne będą badania zakrojone na znacznie większą populację, aby potwierdzić wnioski płynące z przedstawionej analizy.

## **MATERIAŁ I METODY**

Badanie Doktoranta miało charakter badania klinicznego oceniającego wybrane parametry w jednym punkcie czasowym, do którego włączano 220 osób, w tym 119 kobiet (54,1%) bez dotychczas rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej oraz bez objawów klinicznych CVD, ale z obecnymi czynnikami ryzyka rozwoju tychże chorób. Grupę kontrolną stanowiło 81 osób, w tym 57 kobiet (70,4%) uznanych jako zdrowe, bez jakichkolwiek czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Badanie zostało zrealizowane zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej, protokół został zatwierdzony przez uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Pacjenci byli włączani do badania na podstawie precyzyjnie określonych kryteriów włączenia i wyłączenia. Doktorant dokonał podziału na dwie grupy:

#### **Grupa badana:**

Osoby dotychczas bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej oraz bez objawów klinicznych CVD, ale z obecnymi czynnikami ryzyka rozwoju tychże chorób.

Do kryteriów wykluczających z badania należało zatem występowanie jakichkolwiek chorób sercowo-naczyniowych w wywiadzie.

Zgodnie z wytycznymi ESC3 za choroby sercowo-naczyniowe wykluczające z badania uznano:

- chorobę wieńcową lub chorobę tętnic obwodowych definiowane jako obecność istotnych (>50%) zwężeń w tętnicach potwierdzonych badaniem obrazowym,
- przebyty ostry zespół wieńcowy,
- rewaskularyzację wieńcową oraz inne zabiegi rewaskularyzacji tętnic,
- przebyty udar mózgu lub TIA.

#### **Grupa kontrolna:**

Osoby zdrowe, bez jakichkolwiek czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Były to osoby:

- niepalące,
- bez rozpoznanych czy leczonych zaburzeń gospodarki lipidowej oraz węglowodanowej,
- bez rozpoznanej choroby nadciśnieniowej.

W rozdziale „Materiał i metody” Doktorant szczegółowo opisał sposób kwalifikacji pacjentów do grupy badanej i kontrolnej, analizowane parametry kliniczne oraz laboratoryjne. Opisał również wyczerpująco sposób wykonywania badania USG tętnic szyjnych i dokonanych pomiarów wartości IMT oraz pomiaru parametrów sztywności tętnic. W kolejnych punktach umieszczono opis oceny wieku naczyniowego oraz obliczania wybranych skal. Opis metod badawczych i mnogość analizowanych parametrów świadczy o bardzo dobrym warsztacie naukowym Doktoranta.

Metody statystyczne zastosowane przez Doktoranta są prawidłowe i pozwalają na poprawną analizę uzyskanych wyników.

#### **WYNIKI**

Wyniki pracy badawczej są przedstawione w sposób zwięzły, głównie w postaci tabel i rycin. Doktorant unika powtarzania wyników w tekście i w tabelach/rycinach, co sprawia, że układ ten jest przejrzysty dla czytelnika. Rozdział ten podzielony jest na osiem podrozdziałów, w których Doktorant przedstawia parametry oceny klinicznej, parametry oceny sztywności tętnic, zależności pomiędzy parametrami sztywności tętnic a czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w grupie badanej,

predyktory podwyższonego wieku naczyniowego, reklasyfikację kategorii ryzyka CVD po uwzględnieniu wieku naczyniowego, parametry sztywności tętnic w przewidywaniu reklasyfikacji kategorii ryzyka CVD oraz korelacje pomiędzy wartościami ryzyka poszczególnych skal ryzyka CVD a parametrami sztywności tętnic oraz wartościami IMT i zależności pomiędzy wiekiem naczyniowym a wiekiem serca. Duża ilustratywność przedstawienia wyników dodatkowo ułatwia czytelnikowi zrozumienie przedstawionych danych.

## **DYSKUSJA**

Dyskusja zawarta jest na 19 stronach. Otrzymane wyniki zostały sprawnie przedyskutowane odnosząc je do najnowszych pozycji piśmiennictwa światowego, co potwierdza dobre przygotowanie Doktoranta do prowadzenia badań naukowych. Rozdział ten oceniam wysoko. Praca doktorska, a w szczególności dyskusja, wskazują na dobre zdolności syntetyczne i analityczne Doktoranta. Dyskusja jest polemiczna, na wysokim poziomie merytorycznym, co stanowi uzasadnienie później postawionych wniosków badania. Uwagę zwraca jedynie fakt, że większość pozycji piśmiennictwa jest wykorzystana we wstępie.

## **WNIOSKI**

Wnioski są sformułowane zwięźle i wynikają z wyników przeprowadzonej pracy badawczej, a także odpowiadają na postawione na wstępie cele badania. Potwierdzają one nie tylko znaczenie badawcze uzyskanych wyników, ale także możliwość praktycznego przełożenia wniosków na praktykę kliniczną. Niemniej jednak wymagają nieco bardziej precyzyjnego sformułowania:

Wniosek 3 – część zdania „...Podwyższony wiek naczyniowy, przekraczający o 5 lat wiek chronologiczny stwierdzono 44,5% osób” powinno znaleźć się w wynikach nie we wniosku.

Wniosek 4 – nie zawiera odpowiedzi na postawiony cel w zakresie „Weryfikacja hipotezy, iż zamiana wieku chronologicznego na wiek naczyniowy podczas użycia skal ryzyka pozwoli na zmianę kategorii ryzyka badanych osób (tzw. „reklasyfikację” ryzyka)”. Należałoby sformułować konkretne zdanie odpowiadające celowi.

## **UWAGI I KOMENTARZE**

W odniesieniu do ewentualnych ograniczeń rozprawy oraz moich uwag pragnę zauważyć, że analizowana rozprawa doktorska nie ma istotnych ani merytorycznych wad. Z obowiązku recenzenta muszę jednak wymienić pewne uwagi, które nasuwają się po lekturze rozprawy doktorskiej:

1. W rozdziale piśmiennictwo należałoby ujednoczyć formę, tzn. niekiedy podawani są wszyscy współautorzy, w innych pozycjach literaturowych jest wymienionych kilka nazwisk i „et al.”, niekiedy imię ma jedna literę, niekiedy dwie, czasami podzielone „.”, a czasami nie. W pozycji 24 występują dziwne znaki łączące – są to uwagi czysto techniczne, wpływają na ogólną estetykę pracy, nie na jej ocenę merytoryczną.
2. Brak numeru zgody Komisji Bioetycznej.

Przedstawione powyżej uwagi po części wynikają z ciekawości naukowej recenzenta, a ponadto mają w większości mają charakter techniczny i edytorski. Nie mają wpływu na wysoką ocenę merytoryczną dysertacji.

#### **UWAGI KOŃCOWE**

Stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska lek. Przemysława Szeląga pt.: „Zależność pomiędzy sztywnością tętnic, wiekiem naczyniowym i klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego” spełnia wymagania wyszczególnione w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r., poz. 1789) i może być skierowana do publicznej obrony.

Podsumowując, uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Przemysława Szeląga jest pracą wartościową pod względem naukowym, dobrze przygotowaną warsztatowo i wnosi elementy poznawcze w zakresie charakterystyki klinicznej, oceny sztywności tętnic, zagadnień wieku naczyniowego oraz skal oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, jak i zagadnienia reklasyfikacji ryzyka z wykorzystaniem wieku naczyniowego zamiast wieku chronologicznego oraz ich wykorzystania w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Przemysława Szeląga do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*Marko Kopina-Olszowy*

---