

Prof. dr hab. Dariusz Kęcik
Kierownik
Katedry i Kliniki Okulistyki WUM

Warszawa 14.10.2021

Recenzja
rozprawy doktorskiej lek. Anny Rogowskiej
pt. „Ocena związku uszkodzenia mikrokrażenia siatkówki oraz nerwu
wzrokowego z uszkodzeniem narządowym u dzieci z nadciśnieniem
tętnicznym”.

Nadciśnienie tętnicze to ważne z punktu widzenia społecznego zagadnienie. Choroba najczęściej dotyczy osób po 40 roku życia gdzie według niektórych statystyk dotyka nawet 50% społeczeństwa ale może wystąpić w młodszych grupach wiekowych, w tym u dzieci.

Jednym z badań, które wykonuje się u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest ocena dna oka. Początkowo wykonywano jedynie wziernikowanie dna oka a następnie do arsenału diagnostycznego włączono angiografię fluoresceinową, przepływometrię, OCT czy ostatnio angio-OCT.

Ponieważ u dzieci najczęściej nie obserwuje się manifestacji klinicznej powikłań choroby nadciśnieniowej podjęcie przez doktorantkę badań z zastosowaniem nowoczesnych technik obrazowania siatkówki pozwalających na wykrywanie zmian subklinicznych uważam za bardzo ważne z naukowego punktu widzenia.

Wyniki przesłanej do recenzji rozprawy zostały częściowo opublikowane w czasopiśmie naukowym Hypertension 2021 roku.

Pracę rozpoczyna wykaz stosowanych skrótów, oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

We wstępie doktorantka przedstawiła rys historyczny badania dna oka w nadciśnieniu tętniczym. Następnie omówiła wpływ nadciśnienia tętniczego na narząd wzroku i patogenezę zmian w w mikrokrażeniu. Omówiła retinopatię nadciśnieniową – jej fazy zwężenia i stwardnienia naczyń, wysiękową oraz przełom nadciśnieniowy.

W kolejnej części lek. A. Rogowska omówiła stosowane klasyfikacje zmian przedstawiają klasyfikacje Keitha-Wagenera-Barkera, Scheie, Dodsona, Wonga-Mitchella.

Następnie doktorantka przedstawiła metody oceny mikrokrażenia siatkówki poczynając od badania dna oka, laserowej przepływometrii dopplerowskiej, skaningowej przepływometrii laserowej, poprzez optykę adaptatywną, fotografię dna i optyczną koherentną tomografię. Ta część pracy świadczy o bardzo dobrej znajomości zagadnienia przez doktorantkę.

Za cel pracy lek. A. Rogowska postawiła sobie analizę gęstości naczyń siatkówki, grubość siatkówki w dołku, wielkość dołkowej strefy beznaczyniowej, grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki oraz grubość kompleksu komórek zwojowych siatkówki ocenianych metodą OCT i OCTA u dzieci z pierwotnym i wtórnym NT oraz ich korelacji z obecnością nadciśnieniowego uszkodzenia narządowego.

Celami cząstkowymi były:

1 Ocena wczesnego, przedklinicznego uszkodzenia mikrokrażenia siatkówki tj. gęstość naczyń siatkówki oraz powierzchni dołkowej strefy beznaczyniowej i korelacji z obecnością HMOD u dzieci z NT.

2 Ocena grubości siatkówki w dołku i korelacji z obecnością HMOD u dzieci z NT.

3 Ocena wczesnego, przedklinicznego uszkodzenia nerwu wzrokowego, tj. grubość warstwy włókien nerwowych oraz grubość kompleksu komórek zwojowych i korelacji z HMOD u dzieci z NT.

4. Ocena wpływu leczenia hipotensyjnego u dzieci z NT na mikrokążenie siatkówki, tj. gęstość naczyń siatkówki oraz powierzchnię dołkowej strefy beznacyniowej.

Doktorantka postawiła hipotezy badawcze:

1 Obecność HMOD u dzieci z NT, koreluje z uszkodzeniem mikrokążenia siatkówki (rozrzedzeniem naczyń), tj. mniejszą gęstością naczyń siatkówki oraz zwiększoną dołkową strefą beznacyniową.

2 Nasilenie HMOD u dzieci z NT koreluje ze zmniejszeniem grubości siatkówki w dołku.

3 HMOD u dzieci z NT jest związane z uszkodzeniem nerwu wzrokowego, tj. zmniejszeniem grubości warstwy włókien nerwowych i/lub zmniejszeniem grubości kompleksu komórek zwojowych.

4 Skuteczne leczenie hipotensyjne powoduje regresję uszkodzenia mikrokążenia.

Badaniami objęto 157 pacjentów (105 chłopców i 52 dziewczynki) leczonych w Klinice Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie w latach 2017-2021 z powodu nadciśnienia tętniczego. Wiek pacjentów wynosił średnio $14,9 \pm 2,9$ lat. Badaniami objęto pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (105 pacjentów) lub wtórnym (52 pacjentów). Wykluczono chorych ze względu na brak współpracy podczas badania, z nieprawidłową fiksacją, z wcześniactwem, nieprzeziernymi ośrodkami optycznymi, wadą wzroku 3 dioptrie i więcej, wadami rozwojowymi gałki ocznej, przebytymi lub trwającymi chorobami takimi jak zapalenie błony naczyniowej, neuropatie nerwu wzrokowego.

U 44 pacjentów wykonano ponownie ocenę po $10,5 \pm 6,5$ miesiącach.

Badania obejmowały ocenę ostrości wzroku, przedniego i tylnego odcinka gałki ocznej, OCT, angio-OCT, całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego, ocenę prędkości fali tętna, analizę fali tętna, ocenę masy lewej komory serca, ocenę grubości kompleksu

błonawewnętrzna – błona środkowa tętnic szyjnych wspólnych, badania antropometryczne. Zakres badań był szeroki i dostosowany do celów badania.

Wyniki badań poddano wielokierunkowej analizie statystycznej.

Wyniki pomiarów przedstawiono w tabelach i omówiono każdy z parametrów zarówno w odniesieniu do pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym jak i wtórnym i grupy objętej badaniem prospektywnym. Korelacje między grupami przedstawiono na wykresach.

Dyskusję lek. A. Rogowska podzieliła na 4 części. Rozpoczęła ją przedstawiając główne wyniki pracy, którymi są obserwacje, że pacjenci ze zwiększonymi wartościami grubości kompleksu błona wewnętrzna – błona środkowa tętnic szyjnych wspólnych wykazują mniejszą dołkową gęstość naczyń w splocie powierzchownym oraz większą strefę beznaczyniową i mniejszą grubość siatkówki w dołku. Nadciśnieniowe uszkodzenie narządowe nie koreluje z wczesnym uszkodzeniem nerwu wzrokowego. Regresja uszkodzenia tętnic jako zmniejszenie wartości grubości kompleksu błona wewnętrzna – błona środkowa tętnic szyjnych wspólnych jest związana z regresją uszkodzenia mikrokrażenia.

Następnie doktorantka omówiła:

- zmiany w mikrokrażeniu siatkówki u dzieci z obecnością nadciśnieniowego uszkodzenia narządowego wskazując, że uszkodzenia makro i mikrokrażenia są z sobą powiązane.

- grubość siatkówki w dołeczku u dzieci z nadciśnieniowym uszkodzeniem narządowym.

- uszkodzenie nerwu wzrokowego, a raczej jego brak u dzieci z nadciśnieniowym uszkodzeniem narządowym.

- regresję uszkodzenia mikrokrażenia u skutecznie leczonych dzieci.

W części tej odniosła się autorka do danych z literatury. Ta część pracy świadczy o bardzo dobrej znajomości poruszanych zagadnień i umiejętności krytycznego spojrzenia na

własne badania. Doktorantka podkreśliła, że badana grupa jest niejednorodna ale po raz pierwszy zastosowano nowoczesne badania obrazowe siatkówki w grupie chorych pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym i przeprowadzono analizę tak wielu parametrów.

Na podstawie przeprowadzonych badań doktorantka postawiła wnioski, które wynikają z przeprowadzonych badań i są odpowiedzią na postawione cele.

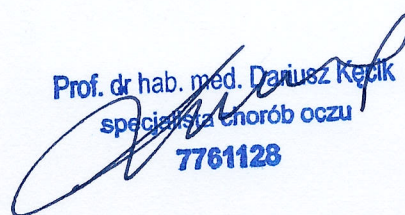
Doktorantka stwierdziła, że nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży prowadzi nie tylko do przebudowy dużych naczyń ale również do zmian w mikrokrążeniu siatkówki. U dzieci z nadciśnieniem tętniczym i uszkodzeniem makrokrążenia obserwowano mniejszą gęstość naczyń siatkówki, mniejszą grubość siatkówki w dołku oraz poszerzenie beznaczyniowej strefy dołkowej w porównaniu do dzieci bez uszkodzenia makrokrążenia. Zmiany w mikrokrążeniu siatkówki korelowały z subklinicznym uszkodzeniem tętnic szyjnych wspólnych. Zmiany w mikrokrążeniu siatkówki wyprzedzają zmiany w nerwie wzrokowym. Skuteczne leczenie hipotensyjne powoduje regresję subklinicznego uszkodzenia tętnic szyjnych co koreluje z regresją przebudowy mikrokrążenia siatkówki. Badania potwierdzają początkowo odwracalny charakter zmian naczyniowych w siatkówce. Stwierdzenie cech przebudowy mikrokrążenia siatkówki u dzieci z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie przy współistniejących objawach subklinicznego uszkodzenia tętnic może sugerować konieczność wdrożenia bardziej intensywnego leczenia hipotensyjnego.

Rozprawę kończy piśmiennictwo obejmujące 99 pozycji głównie z ostatnich lat prawidłowo dobrane, spis tabel i rycin oraz kopia oryginalnego artykułu - Anna Rogowska, Łukasz Obrycki, Zbigniew Kułaga, Claudia Kowalewska, Mieczysław Litwin – Remodeling of Retinal Microcirculation Is Associated With Subclinical Arterial Injury in Hypertensive Children opublikowanego w *Hypertension* 2021;77:00-00

Rozprawa doktorska lek. Anny Rogowskiej pt. „Ocena związku uszkodzenia mikrokrążenia siatkówki oraz nerwu wzrokowego z uszkodzeniem narządowym u dzieci z

nadciśnieniem tętnicznym” spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim. Świadczy o głębokiej znajomości tematu, porusza istotne dla medycyny zagadnienie. Postawienie celów, zaplanowanie badań, wyciągnięcie wniosków świadczą o opanowaniu warsztatu badawczego przez doktorantkę.

Zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie o dopuszczenie lek. Anny Rogowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie mając na uwadze nowatorski charakter badań, zastosowanie nowoczesnych technik badawczych oraz istotne z naukowego i praktycznego punktu widzenia wnioski wynikające z pracy, opublikowanej również w bardzo dobrym czasopiśmie naukowym, wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.


Prof. dr hab. med. Dariusz Kępcik
specjalista chorób oczu
7761128