

Ocena pracy doktorskiej lek. med. Anny Rogowskiej

zatytułowanej

„Ocena związku uszkodzenia mikrokrążenia siatkówki oraz nerwu wzrokowego z uszkodzeniem narządowym u dzieci z nadciśnieniem tętniczym”

Problematyka nadciśnienia tętniczego (NT) u dzieci i młodzieży nabiera społecznego wymiaru nie tylko ze względu na wysoką częstość występowania i wykrywania choroby, ale również z racji częstego rozwoju wczesnych powikłań narządowych w obrębie serca, naczyń i nerek, oddziałujących na ryzyko sercowo-naczyniowe.

Dopiero na przestrzeni ostatniej dekady podjęto badania u dzieci i młodzieży, które oparły się na nowoczesnych metodach obrazowania ośrodkowego układu nerwowego, serca, tętnic i nerek wykorzystujących między innymi metody ultrasonograficzne, dopplerowskie, tomografię komputerową oraz rezonans magnetyczny.

Ten kierunek badań sprawił, że dotychczas niedoceniany problem nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży został uzupełniony o obserwacje wskazujące, że wczesne uszkodzenia narządowe charakterystyczne dla nadciśnienia tętniczego pojawiają się już w wieku młodym. Wpisują się one w kontinuum zmian charakterystycznych dla naturalnego rozwoju nadciśnienia tętniczego w kolejnych przedziałach wiekowych.

Omawianemu kierunkowi rozwoju wiedzy towarzyszy również zmiana podejścia międzynarodowych towarzystw naukowych, czego dowodem jest fakt uwzględniania w ostatnich latach problematyki nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży w opracowaniach Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego.

Kiedy w kwietniu 2020 roku przygotowywałem ocenę pracy doktorskiej Łukasza Obryckiego zaznaczyłem, że Profesor Mieczysław Litwin (wówczas również promotor wspomnianego Doktoranta) należy do wiodących autorytetów w wymiarze międzynarodowym w dziedzinie nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży.

W tamtym nieodległym czasie Profesor był autorem nie tylko cyklu badań ogłaszanych w wiodących międzynarodowych czasopismach w dziedzinie nadciśnienia tętniczego, ale również redaktorem lub współredaktorem klasycznych monografii i rozdziałów poświęconych temu zagadnieniu w skali krajowej i międzynarodowej.

Pisząc obecnie recenzję lek. Anny Rogowskiej chciałbym podkreślić z perspektywy minionych dwóch lat, że niezwykła aktywność naukowa i publikacyjna Profesora Mieczysława Litwina została wzbogacona o kolejne, bardzo ważne prace dotyczące między innymi oceny wczesnych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży.

Do tej grupy publikacji bezspornie należy zaliczyć pracę pierwszego autorstwa lek. Anny Rogowskiej pt „Remodeling of retinal microcirculation is associated with subclinical arterial injury in hypertensive children”, a która została opublikowana w najbardziej prestiżowym amerykańskim czasopiśmie w dziedzinie hipertensjologii – Hypertension.

Przechodząc do oceny pracy doktorskiej należy wspomnieć, że wobec tak wciąż aktualnej problematyki, badania lek. med. Anny Rogowskiej posiadają bardzo ważne znaczenie poznawcze.

Głównym bowiem celem rozprawy doktorskiej było uzyskanie nowych informacji o relacji pomiędzy uszkodzeniem mikrokrażenia siatkówki i nerwu wzrokowego a uszkodzeniami narządowymi u dzieci z nadciśnieniem tętniczym - jest to bowiem pierwsze tak obszerne opracowanie w tej grupie wiekowej.

Przystępując do niełatwej oceny mikrokrażenia siatkówki i nerwu wzrokowego w relacji do klasycznych, wczesnych powikłań narządowych, Doktorantka sformułowała hipotezy badawcze:

- Obecność HMOD u dzieci z NT, koreluje z uszkodzeniem mikrokrażenia siatkówki (rozrzedzeniem naczyń), tj. mniejszą gęstością naczyń siatkówki oraz zwiększoną dołkową strefą beznaczyniową.
- Nasilenie HMOD u dzieci NT koreluje ze zmniejszeniem grubości siatkówki w dołku.

- HMOD u dzieci z NT jest związane z uszkodzeniem nerwu wzrokowego, tj. zmniejszeniem grubości warstwy włókien nerwowych i/lub zmniejszeniem grubości kompleksu komórek zwojowych.
- Skuteczne leczenie hipotensyjne powoduje regresję uszkodzenia mikrokrążenia.

Natomiast wiodącym celem badania była analiza gęstości naczyń siatkówki, grubości siatkówki w dołku, wielkości dołkowej strefy beznaczyniowej, grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki oraz grubości kompleksu komórek zwojowych siatkówki ocenianych metodą OCT i OCTA u dzieci z pierwotnym i wtórnym NT oraz ich korelacji z obecnością nadciśnieniowego uszkodzenia narządowego.

Lek. Anna Rogowska zdefiniowała również cele szczegółowe badania :

1. Ocena wczesnego, przedklinicznego uszkodzenia mikrokrążenia siatkówki, tj. gęstości 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. grubości warstwy włókien nerwowych oraz grubości kompleksu komórek zwojowych i korelacji z HMOD u dzieci z NT.
4. Ocena wpływu leczenia hipotensyjnego u dzieci z NT na mikrokrążenie siatkówki, tj. gęstość naczyń siatkówki oraz powierzchnię dołkowej strefy beznaczyniowej.

Badaniem objęto grupę 157 pacjentów, w tym 105 chłopców (67%) i 52 dziewczynki (33%), w średnim wieku $14,9 \pm 2,9$ lat, hospitalizowanych w Klinice Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego Instytutu „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie w latach 2017-2021 z powodu NT.

W czasie badania pacjenci z wtórnym NT byli już w trakcie farmakologicznego leczenia hipotensyjnego, natomiast u pacjentów z pierwotnym NT stosowano terapię niefarmakologiczną.

U wszystkich pacjentów wykonano badania diagnostyczne w celu oceny HMOD - ocenę masy lewej komory serca (indeks masy lewej komory serca - ang. left ventricular mass index, LVMI), ocenę grubości kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa tętnic szyjnych wspólnych (ang. carotid intima media thickness, cIMT), ocenę prędkości fali tętna (ang. pulse wave velocity, PWV) oraz analizę fali tętna (ang. pulse wave analysis, PWA).

Doktorantka szczegółowo przedstawiła również kryteria włączenia i wyłączenia do badania.

Należy zaznaczyć , że u 43 pacjentów spośród badanej grupy wykonano ponowną ocenę po $10,5 \pm 6,5$ miesiącach leczenia NT.

Praca napisana jest jasno , pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń , a proporcje pomiędzy poszczególnymi działami są odpowiednio zachowane . Wstęp pracy szeroko opisuje poszczególne etapy badań , które doprowadziły do rozwoju nowoczesnych metod umożliwiających ocenę mikrokrążenia siatkówki. Przedstawiona i szeroko omówiona jest również patogeneza zmian w mikrokrążeniu siatkówki w przebiegu nadciśnienia tętniczego.

Opis części metodycznej jest przejrzysty , zawiera zarówno badanie okulistyczne z uwzględnieniem OCT , jak również metody służące do oceny stopnia uszkodzenia narządowego i naczyniowego - całodobową rejestrację ciśnienia tętniczego , badanie echokardiograficzne oraz ocenę IMT. Na przeprowadzenie badania otrzymano zgodę stosownej Komisji Bioetycznej.

Uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantowi na ich przedstawienie , a następnie podsumowanie i wysunięcie najważniejszych wniosków .

Do głównych wyników pracy należy zaliczyć :

1. Dzieci z NT z objawami subklinicznego uszkodzenia tętnic wyrażonymi jako zwiększona wartość cIMT, miały istotnie mniejszą dołkową gęstość naczyń w splocie powierzchownym oraz większą strefę FAZ (parametry przebudowy mikrokrążenia) w porównaniu z pacjentami z prawidłową wartością cIMT. Zwiększone wartości cIMT okazały się również predyktorem zmian w mikrokrążeniu.

2. Dzieci z NT oraz objawami subklinicznego uszkodzenia tętnic w postaci zwiększonej wartości cIMT miały istotnie niższe wartości FT, w porównaniu z pacjentami z prawidłową wartością cIMT.
3. Obecność HMOD u dzieci nie korelowała z wczesnym, przedklinicznym uszkodzeniem nerwu wzrokowego, tj. zmniejszeniem grubości warstwy włókien nerwowych i/lub zmniejszeniem grubości kompleksu komórek zwojowych.
4. Leczenie hipotensyjne i regresja subklinicznego uszkodzenia tętnic wyrażona jako zmniejszenie wartości cIMT, są związane z regresją uszkodzenia mikrokrążenia.

W podsumowaniu należy podkreślić, że przeprowadzone badanie było pierwszą do tej pory oceną mikrokrążenia siatkówki oraz nerwu wzrokowego u dzieci z NT przy użyciu OCTA oraz OCT.

Wyniki pracy wskazują, że NT u dzieci i młodzieży prowadzi nie tylko do przebudowy dużych naczyń i jej konsekwencji (zwiększenie cIMT oraz PWV), ale również do zmian w mikrokrążeniu siatkówki. U dzieci z NT i uszkodzeniem mikrokrążenia pod postacią podwyższonej wartości cIMT obserwowano mniejszą gęstość naczyń siatkówki, mniejszą grubość siatkówki w dołku oraz poszerzenie beznacyniowej strefy dołkowej w porównaniu z dziećmi z NT i z prawidłową wartością cIMT. Zmiany w mikrokrążeniu siatkówki korelowały z subklinicznym uszkodzeniem tętnic szyjnych wspólnych.

Ponadto wyniki pracy udowadniają, że przebudowa mikrokrążenia siatkówki jest wczesną zmianą w narządzie wzroku u dzieci w przebiegu NT, wyprzedzającą zmiany w nerwie wzrokowym.

W części prospektywnej pracy Doktorantka wykazała, że skuteczne leczenie hipotensyjne powoduje regresję subklinicznego uszkodzenia tętnic wyrażonego jako zwiększenie cIMT, co koreluje z regresją przebudowy mikrokrążenia siatkówki. Wyniki tej części badania potwierdzają początkowo odwracalny charakter zmian naczyniowych w siatkówce.

NT wieku dziecięcego nie jest chorobą łagodną i może prowadzić do uszkodzenia tętnic i nerwów siatkówki już na wczesnym etapie. Stwierdzenie cech przebudowy

mikrokrażenia siatkówki u dzieci z NT, szczególnie przy współistniejących objawach subklinicznego uszkodzenia tętnic może sugerować konieczność wdrożenia bardziej intensywnego leczenia hipotensyjnego.

Doktorantka przedstawiła również obszernie ograniczenia badania i stwierdziła, że między innymi ograniczeniem badania jest brak dobrze dobranej grupy kontrolnej dzieci normotensyjnych. Ogranicza to interpretację danych jedynie do analizy asocjacji pomiędzy różnymi markerami HMOD a wynikami badań OCT oraz OCTA.

Natomiast mocną stroną badania jest to, że jest to pierwsze badanie pediatryczne, w którym OCTA i OCT zostały użyte do oceny mikrokrażenia siatkówkowego i struktury siatkówki u dzieci z NT, podczas gdy we wcześniejszych badaniach stosowano mniej dokładne techniki oceny mikrokrażenia siatkówki i badano dzieci z populacji ogólnej.

W podsumowaniu należy podkreślić, że tematyka będąca przedmiotem pracy doktorskiej pozwoliła na uzyskanie w pełni oryginalnych wyników.

Jak już wspomniano, zakres i tematyka pracy doktorskiej wpisują się w wybitne osiągnięcia Zespołu kierowanego przez profesora Mieczysława Litwina - należącego do wiodących autorytetów w dziedzinie nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży. Należy zwrócić uwagę na całokształt i układ pracy doktorskiej - przejrzysty, metodyczny i dokładny w formułowaniu celów i dyskusji. Jak wspomniano, wstęp oraz dyskusja są napisane ciekawie i nowocześnie.

Do najważniejszych i niekwestionowanych osiągnięć Doktoranta należy:

- Przygotowanie pracy doktorskiej na najwyższym europejskim poziomie, a której wyniki jako pierwszy autor Doktorantka opublikowała w moim zdaniem najbardziej prestiżowym czasopiśmie w dziedzinie nadciśnienia tętniczego.
- Zastosowano na wskroś nowoczesną metodę badania okulistycznego (OCT), która po raz pierwszy u dzieci pozwoliła na prześledzenie i powiązanie zmian mikrokrażenia z klasycznymi powikłaniami narządowymi nadciśnienia tętniczego.
- Badanie uzupełnione jest o obserwację prospektywną.

Uważam, że znakomita praca lek. med. Anny Rogowskiej stanowi bardzo interesujące studium oparte na rzetelnym 'warsztacie' naukowym i niewątpliwie

pogłębia naszą wiedzę o omawianym zagadnieniu i będzie zaliczane do ważnych opracowań w tej dziedzinie bezspornie w wymiarze międzynarodowym.

Praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim , w związku z czym mam zaszczyt przedstawić ją Radzie Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” do publicznej obrony rozprawy doktorskiej . Wnoszę również o jej wyróżnienie .



Andrzej Januszewicz
Kierownik
Kliniki Nadciśnienia Tętniczego

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz