



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Katedra Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Wiesław Bryl

Ul. Szamarzewskiego 84
60-569 Poznań

tel. 61 8549 377

fax: 61 8478 529

e-mail: wieslawbryl@ump.edu.pl

Poznań, 01.08.2019r

Ocena

rozprawy doktorskiej lek. med. Bogny Kwelli

pt. **Analiza czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet z przebyłym stanem przedrzucawkowym**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Bogny Kwelli pt. „**Analiza czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet z przebyłym stanem przedrzucawkowym**” zasługuje na uwagę ze względu na problem nie tylko medyczny ale i społeczny. Pomimo stale zwiększającej się świadomości społeczeństw, olbrzymich nakładów finansowych i działań organizacyjnych ukierunkowanych na profilaktykę i leczenie nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży jest ono jednym z dwóch najważniejszych powikłań okołoporodowych, w tym zgonu, który może dotyczyć zarówno matki jak i dziecka. Udział powikłań samego nadciśnienia tętniczego w generowaniu zgonu u kobiet ciężarnych sięga wg niektórych danych nawet 15%.

We **wstępie** Autorka w wyczerpujący sposób omawia min. zagadnienia związane z definicją, klasyfikacją i patofizjologią stanu przedrzucawkowego. W satysfakcjonujący sposób prezentuje wiedzę o nadciśnieniu tętniczym, w tym mechanizmy patofizjologiczne nadciśnienia w okresie ciąży. Szeroko omawia potencjalne możliwości zaburzeń mechanizmów regulacji ciśnienia tętniczego krwi w ciąży i stanie przerzucawkowym, wskazując jednocześnie na ryzyko sercowo- naczyniowe u kobiet ciężarnych. Podkreśla rolę śródbłonna naczyniowego i możliwości jego pośredniej oceny na przykładzie badania grubości kompleksu intima- media tt. szyjnych. Ten ostatni wskaźnik jest o tyle ważny, że jest obecnie traktowany jako marker subklinicznej miażdżycy.

Celami pracy, które Doktorantka sobie postawiła były: analiza czynników ryzyka w okresie przed ciążą, predestynujących do wystąpienia stanu przedrzucawkowego, ocena wpływu stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia tętniczego na: czas trwania ciąży i stan

dziecka przy urodzeniu, na rozwój chorób nerek, zaburzeń metabolicznych i grubość kompleksu intima – media tt. szyjnych.

W rozdziale **Metodyka** przedstawiono badaną populację, przeprowadzono pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe, z oceną pomiarów ciśnienia tętniczego krwi metodą tradycyjną i przy pomocy 24h ABPM, oraz wskaźników antropometrycznych. Oceniono wybrane parametry laboratoryjne (morfologia krwi, glikemia, gospodarka lipidowa, stężenia mocznika, kreatyniny, hs CRP, kw. moczowego, badanie moczu z oceną min. albuminurii). Z badań obrazowych wykonano usg tt. szyjnych przy pomocy aparatu MindraY 5. Uzyskane wyniki poddano adekwatnej analizie statystycznej.

Badaną populację stanowiło 75 kobiet, z których 25 zakwalifikowano do grupy kontrolnej. Były to kobiety zdrowe, bez przebytego stanu przedzucawkowego. Właściwą grupą badaną były kobiety z nadciśnieniem tętniczym rozpoznany przed ciążą (13 osób) i kobiety z nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą- 37 osób. Średnia wieku badanych kobiet wynosiła 30.8 lat.

Wyniki

Przebyty stan przedzucawkowy wywarł istotny wpływ na skrócenie czasu trwania ciąży oraz niższą ocenę nowo narodzonych dzieci określaną przy pomocy skali APGAR. Kobiet ze stwierdzonym stanem przedzucawkowym charakteryzowały się istotnie wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego w stosunku do kobiet z grupy kontrolnej. Przy czym wyższe wartości ciśnienia występowały w podgrupie kobiet z nadciśnieniem tętniczym rozpoznany przed ciążą w stosunku do kobiet z nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą. Analizując składowe z badania ciśnienia tętniczego ocenianego w 24 godzinnym pomiarze (ABPM) Autorka stwierdziła, że najwyższe dobowe, dzienne i nocne wartości ciśnienia tętniczego charakteryzowały grupę kobiet z nadciśnieniem tętniczym rozpoznany przed ciążą. Identyczne wyniki uzyskano porównując ładunek SBP dobowego, który był istotnie większy u kobiet z nadciśnieniem tętniczym rozpoznany przed ciążą. Profile dobowe ciśnienia tętniczego i nośnego spadku nie odbiegały od normy we wszystkich trzech podgrupach badanych kobiet. Grubość kompleksu intima media (IMT) nie pozwoliła na zróżnicowanie poszczególnych grup kobiet; wartość ta zresztą była wszędzie prawidłowa i u większości kobiet nie przekraczała 0,9 mm. W zakresie analizowanych parametrów laboratoryjnych stwierdzono większą albuminurię u kobiet z nadciśnieniem tętniczym rozpoznany przed ciążą w stosunku do pozostałych dwóch grup kobiet. Różnice w wartościach ocenianego parametru były istotne statystycznie. Także, istotne statystycznie różnice, odnotowano porównując poszczególne składowe

lipidogramu w różnych grupach badanych kobiet, przy czym najbardziej aterogennym profilem cechują się kobiety z nadciśnieniem tętniczym rozpoznany przed ciążą. Autorka oceniała także stężenie kwasu moczowego, stwierdzając jego najwyższy poziom w grupie kobiet z nadciśnieniem tętniczym rozpoznany przed ciążą, następnie u kobiet z nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą. Grupa kontrolna charakteryzowała się zdecydowanie niższymi stężeniami. Różnice przybrały istotność statystyczną. Uwzględnienie powyższego bardzo satysfakcjonuje Recenzenta, gdyż po okresie pewnego niedocenia roli kwasu moczowego u osób z nadciśnieniem tętniczym, jego obligatoryjna ocena znalazła się w oficjalnych wytycznych zarówno europejskich jak i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019r. Szereg innych, analizowanych przez Doktorantkę w niniejszej dysertacji danych, w zdecydowanej większości nie wykazało zależności statystycznych. Recenzent powstrzymał się także świadomie od oceny stosowanej farmakoterapii. Przede wszystkim dlatego, że niektóre leki stosowane u objętych badaniem kobiet, obecnie nie są rutynowo stosowane i w świetle obecnych zaleceń (PTNT 2019) leczenie farmakologiczne wygląda nieco inaczej.

Wyniki uzyskane przez Autorkę są bardzo interesujące i zasługują na szerszy komentarz. Podstawowe, w opinii Recenzenta, znaczenie niniejszej pracy polega na podkreśleniu roli właściwego i wczesnego leczenia nadciśnienia tętniczego i normalizacji masy ciała u kobiet planujących ciążę. Drugą, ważną składową całościowego podejścia do zagadnienia, jest ocena subklinicznej miażdżycy u kobiet z nadciśnieniem tętniczym, jednostką chorobową, która przez długi czas może przebiegać w niemy klinicznie sposób.

Z siedmiu wniosków zaprezentowanych w pracy na szczególną uwagę zasługują w mojej opinii trzy. Pierwszy: traktujący o wpływie nadmiernej masy ciała i obecności nadciśnienia tętniczego na wystąpienie stanu przedrzucawkowego u przyszłych matek. Wniosek ma nie tylko charakter poznawczy, ale przede wszystkim praktyczny: wyznacza bowiem kierunki prewencji ukierunkowanej na zmniejszenie ryzyka preeklampsji w ciąży, ale także może zmniejszyć ryzyko wystąpienia w przyszłości uszkodzenia nerek. Z powyższym wnioskiem są komplementarnie związane dwa następne, traktujące o korelacji u pacjentek z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym, nadmiernej masy ciała, wybranych zaburzeń metabolicznych i grubości kompleksu intima-media. Zdaniem Recenzenta, należy mieć nadzieję, że takie badanie stanie się częstszą praktyką kliniczną.


Dyskusja w niniejszej dysertacji przeprowadzona została poprawnie; Autorka wykazała się znajomością tematu, doskonale konfrontując uzyskane wyniki własne z danymi dostępnymi w piśmiennictwie. W tym miejscu na szczególne podkreślenie zasługuje liczny

i właściwy dobór piśmiennictwa; są to pozycje aktualne, dobrze ilustrujące omawiane zagadnienia. Dla całości oceny pozwolę sobie przytoczyć dwie uwagi krytyczne. Pierwsza z nich jest następująca: praca jest obszerna (co w niczym nie umniejsza jej wartości), niemniej ograniczenie niektórych zagadnień do niezbędnego minimum nadałoby jej większość spoistość. Drugą uwagą jest brak odautorskiej krytyki pracy: nie jest to wprawdzie wymóg formalny, ale Recenzent uważa, że wobec ogromu pomieszczonych informacji miałyby swoje uzasadnienie. Chociaż dyskusja, co podnosi jej wartość, w pewnych fragmentach nosi znamiona autokrytyki; Doktorantka przyznaje, że pewnych informacji nie była w stanie osiągnąć. Dotyczyło to np. kwestii nikotynizmu u badanych kobiet. Nie zmienia to oczywiście mojej wysokiej oceny dysertacji.

Aspekty formalne pracy

Praca liczy 182 strony a układ jest typowy dla rozpraw doktorskich i obejmuje: wstęp, cel pracy, charakterystykę grup: motywowanej i kontrolnej, metodykę, wyniki, dyskusję, wnioski oraz piśmiennictwo w liczbie 199. Zawiera streszczenia w języku polskim i angielskim, spisy tabel i rycin oraz liczne załączniki stanowiące cenne uzupełnienie pracy. Dysertacja została napisana bardzo dobrym językiem, jest konkretna i w sposób wysoce komunikatywny przekazuje wszystkie informacje. Strona edytorska nie tylko nie budzi żadnych zastrzeżeń, ale jest elementem, który w znaczący sposób ułatwia percepcję zawartej treści.

Podsumowując recenzowaną dysertację stwierdzam, że Autorka wykazała się odpowiednim przygotowaniem merytorycznym i metodologicznym, adekwatnym do założonych celów, a praca spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Co więcej, w moim mniemaniu zasługuje na wyróżnienie, który to wniosek formalnie składam tą drogą. Tym samym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego, Uniwersytetu Warmińsko- Mazurskiego w Olsztynie, wniosek o dopuszczenie lek. Bogny Kwelli do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n. med. Wiesław Bryl

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego

Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu