Prof. dr hab.n.med. Marek Dąbrowski
Klinika Kardiologii Oddziału Fizjoterapii II WL
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Szpital Bielański im. Ks. J. Popiełuszki
01-809 Warszawa, ul. Cegłowska 80

Recenzja pracy lek. med. Edyty Kaczmarskiej pt. „Ocena wartości predykcyjnej fosfolipazy A2 związanej z lipoproteiną (Lp-PLA2) dla obecności miażdżycy tętnic wieńcowych w grupie pacjentów z zerowym indeksem zwapnień tętnic wieńcowych".

Identyfikowanie chorych podwyższonego ryzyka wystąpienia OZW z tzw. przyściennymi, nieistotnymi zmianami w tętnicach wieńcowych jest jednym z głównych kierunków zainteresowania współczesnej kardiologii.
Określenie „nieistotna zmiana" zmieniało swoje znaczenie na przestrzeni lat – począwszy od wizualnej oceny stopnia zwężenia w koronarografii, a następnie w wielonarządowej CT do oceny w ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS) z uwzględnieniem struktury zmiany uwidocznionej w wirtualnej histologii.
Obecnie za zmianę nieistotną uznajemy nie tyle zwężenie < 50% światła tętnicy, co blaszką miażdżycową przyścienną, ale jednocześnie niezmienioną zapalnie.
Wykazanie znaczenia markera nieinwazyjnego przydatnego do oceny ryzyka obecności zapalenia toczącego się w ścianie tętnicy u tzw. chorych granicznych ma istotne znaczenie praktyczne.
Opracowanie lek. med. Edyty Kaczmarskiej pt. „Ocena wartości predykcyjnej fosfolipazy A2 związanej z lipoproteiną (Lp-PLA2) dla obecności miażdżycy tętnic wieńcowych w grupie pacjentów z zerowym indeksem zwapnień tętnic wieńcowych" porusza ważny, nie tylko z naukowego, ale także praktycznego punktu widzenia problem prognozowania ryzyka wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (OZW) u chorych z miażdżycą tętnic wieńcowych. Mimo, że grupą docelową przeprowadzonych badań byli chorzy z miażdżycą tętnic wieńcowych i zerowym indeksem zwapnień w tomografii komputerowej tętnic wieńcowych (CT), to identyfikowanie chorych z niestabilnymi blaszkami miażdżycowymi mogącymi być przyczyną wystąpienia OZW ma dużo większy zasięg. Wczesne identyfikowanie chorych zagrożonych wystąpieniem OZW umożliwi zapewne w przyszłości zintensyfikowanie działań prewencyjnych, których istotą będzie kontrolowanie intensywności procesów zapalnych przebiegających w ścianie tętnic wieńcowych.

Trwają intensywne badania prowadzone w wielu ośrodkach mające na celu identyfikację markerów zapalenia odpowiedzialnych za destabilizację blaszki miażdżycowej oraz sposobów ich neutralizacji, zapobiegających przemianom prowadzącym do wystąpienia OZW.
Recenzowana praca w pełni wpisuje się w ten kontekst badań.

Opis pracy

Recenzowana praca ma układ typowy dla tradycyjnie konstruowanych rozpraw doktorskich. Wstęp, metodyka, wyniki i dyskusja mieszczą się na 37 stronach. Ilustrowane są dwudziestoma, zawierającymi zwięzłe dane tabelami i wykresami.
Ponadto praca zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, spis rycin i tabel oraz wykaz stosowanych w tekście skrótów. Jest ponadto wzbogacona o przykładowe obrazy tomografii komputerowej ilustrujące sposoby opracowania koronarografii. Zawiera bogato cytowane w tekście 74 pozycje aktualnego piśmiennictwa.
Niewątpliwą zaletą pracy, zasługującą na szczególne podkreślenie recenzenta, jest jej objętość. Pozytywnie odróżnia to ją od tak często spotykanych, obszernych, nadmiernie rozbudowanych dysertacji, których autorzy starają się opisać wszystko co aktualnie wiadomo ma dany temat. Dzięki tej zwięzłości rozumowanie doktorantki przedstawione w pracy ma formę zwartą, jest konsekwentne i logiczne.
Brak zbędnych dygresji powoduje, że czyta się ją znakomicie.
Autorka stawia trzy hipotezy badawcze:

- dotyczącą związku fosfolipazy A2 z obecnością zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych
- dotyczącą związku fosfolipazy A2 z istotnymi zwężeniami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych
- dotyczącą związku fosfolipazy A2 z obecnością zmian miażdżycowych w grupie pacjentów z zerowym indeksem zwapnień wykazanym w tomografii komputerowej

Zdaniem recenzenta doktorantka popełnia tu pewnego stopnia błąd logiczny, bo trzecia hipoteza jest powtórzeniem pierwszej – zawęża jedynie grupę zainteresowania do chorych z miażdżycą, ale bez zwapnień.

Właściwsze, moim zdaniem, byłoby postawienie hipotezy dotyczącej obecności i częstości występowania zmian miażdżycowych w grupie z zerowym indeksem zwapnień w tomografii komputerowej. W piśmiennictwie właśnie grupa bez widocznych zwapnień była dotychczas uważana za niskiego ryzyka wystąpienia OZW i ona właśnie stanowi główną logiczną oś pracy.

Cele pracy uzupełniają ten niedostatek i w pełni satysfakcjonują recenzenta. Odnoszą się one już bezpośrednio do chorych z zerowym indeksem zwapnień w tętnicach wieńcowych – częstości występowania u nich zmian miażdżycowych, częstości występowania w tej grupie czynników ryzyka miażdżycy oraz, co ważne określenia znaczenia wartości (aktywności?) fosfolipazy A2 w skojarzeniu z miażdżycą obecną w tętnicach wieńcowych tej grupy badanych.

W części poświęconej metodyce autorka omawia szczegółowo kryteria włączenia do badania grupy 469 pacjentów o niejednoznacznych kryteriach rozpoznania choroby niedokrwiennej serca (IHD). Przytacza definicje stosowanych w pracy określeń – np. czynników ryzyka wystąpienia miażdżycy, oceny stopnia zwężenia tętnic i innych. Omawia metody stosowane w interpretacji obrazów wielorzędowej CT i oznaczenia stężeń fosfolipazy A2 związanej z lipoproteiną. Kończy je podrozdział poświęcony stosowanym metodom statystycznym.

W rozdziale omawiającym uzyskane wyniki autorka przedstawia wartości fosfolipazy A2 w całej badanej populacji oraz wybranych podgrupach.

Na podkreślenie zasługuje wykazanie wzrostu poziomu PLA2 u mężczyzn i u chorych z hiperlipidemią. Nie dotyczyło to jednak osób z hiperlipidemią leczoną lekami obniżającymi poziom lipidów – zapewne głównie statyn, u których poziom PLA2 był niższy niż w grupie nieleczonej. Należy podkreślić, że grupy te były porównywalne liczebnie. Poziom PLA2 był porównywalny w grupach z zerowym indeksem zwapnień i stwierdzonymi zwapnieniami w tętnicach wieńcowych.

Autorka ponadto wykazała korelację poziomu PLA2 z poziomem cholesterolu całkowitego i LDL cholesterolu.

W kolejnych podrozdziałach autorka przeprowadza podobną analizę dotyczącą badanych w podgrupach z miażdżycą tętnic wieńcowych, zwężeniami przekraczającymi 50% ich światła, z zerowym indeksem zwapnień tętnic wieńcowych – w ostatniej podgrupie uwzględnia chorych ze zmianami miażdżycowymi i bez nich.

Przeprowadzone analizy potwierdziły, że niezależnymi wskaźnikami obecności miażdżycy tętnic wieńcowych były hiperlipidemia i stężenie Lp-PLA2. Autorka wyznaczyła na tej podstawie wartości progowe stężenia Lp-PLA2 dla obecności zmian miażdżycowych u pacjentów z zerowym indeksem zwapnień w tętnicach wieńcowych oraz osobno dla kobiet i mężczyzn.

W interesującej dyskusji z bogatymi cytowaniami aktualnego piśmiennictwa doktorantka ustosunkowuje się do uzyskanych wyników. Za najważniejszy, słusznie, doktorantka uważa wykazanie, że podwyższony poziom Lp-PLA2 surowicy jest niezależnym wskaźnikiem obecności zamian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w grupie pośredniego ryzyka wystąpienia OZW z zerowym indeksem zwapnień – uważanych dotychczas za grupę niskiego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Jest to stwierdzenie orginalne niepojawiające się dotychczas w dostępnej literaturze. Ponadto należy doktorantce pogratulować krytycznej interpretacji stosunkowo niskiego punktu odcięcia dla Lp-PLA2 w surowicy na poziomie 166 ng/ml przy ogólnie przyjętej wartości 200 ng/ml dla tego enzymu. Autorka słusznie wiąże to z możliwym wpływem statyn stosowanych u ok. 50% badanych. Potwierdzony przez doktorantkę, wykazany także w innych przytoczonych w pracy doniesieniach, brak zależności Lp-PLA2 od stopnia zwężenia tętnic wieńcowych identyfikuje chorych z aktywnym procesem zapalnym toczącym się w ścianie naczynia, a więc narażonych na wystąpienie OZW niezależnie od stopnia zwężeń stwierdzanych w koronarografii.

Autorka sugeruje, że efektem korzystnego działania statyn może być ich redukcyjny wpływ na Lp-PLA2, co w efekcie prowadzi do zmniejszenia intensywności stanu zapalnego w obrębie ściany tętnicy i stabilizacji blaszki miażdżycowej. Jednak może to być, równie dobrze, zależność odwrotna – złożone inne mechanizmy biorące udział w procesie zapalnym, o których autorka wspomina zresztą w pracy, podlegające działaniu statyn mogą pośrednio powodować obniżenie aktywności Lp-PLA2.

Ponadto wykazując niezależność Lp-PLA2 od obecności cukrzycy oraz masy ciała doktorantka dowiodła niezależności poziomu badanego enzymu od prozapalnych cytokin produkowanych w tkance tłuszczowej i stymulujących wątrobę do produkcji CRP. Tym samym potwierdziła swoistość badanego enzymu, jako markera zapalenia w ścianie tętnic.

Uwagi krytyczne

Nie mam merytorycznych uwag dotyczących konstrukcji przedstawionej pracy badawczej, jej wyników i wniosków.

Uwaga dotycząca hipotez badawczych ma charakter opinii recenzenta prowokującą bardziej do dyskusji niż krytycznej.

Mam kilka uwag dotyczących sformułowań, które znalazły się w tekście.

Autorka niefortunnie używa kilkakrotnie, zamiennie sformułowania naczynia i tętnice wieńcowe. Jest truizmem przypomnienie, że sformułowanie naczynia wieńcowe dotyczy zarówno naczyń żylnych jak i tętniczych i nie może być stosowane jako równoznaczne.

Na str. 46 pracy znalazło się sformułowanie, które jest podwójnym zaprzeczeniem – nie można „nie stosować żadnych leków" wystarczyło napisać „... od niestosowania leków".

Podsumowanie

Podsumowując – pracę oceniam bardzo wysoko. Doceniam wybór bardzo aktualnego tematu koncentrującego się wokół badania markerów zapalenia przebiegającego w ścianie tętnic. Poszczególne części pracy są zaprezentowane w sposób wzorowy.

Wykazanie przez doktorantkę zależności poziomu fosfolipazy A2 związanej z lipoproteiną od obecności miękkich blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych z zerowym indeksem zwapnień w badaniu CT jest oryginalnym jej wkładem do wiedzy.

Wnoszę, w związku z powyższym, do Wysokiej Rady Instytutu Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Kardynała Stefana Wyszyńskiego o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o wyróżnienie pracy.

Ordynator-Kierownik Kliniki Kardiologii
Oddziału Fizjoterapii II Wydziału Lekarskiego

Prof. dr hab. n. med. Marek Dąbrowski

Warszawa 5.05.2014.