UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

Dr hab. n. med. Michał Plewka, Prof. UM

Katedra i Klinika Kardiologii UM w Łodzi

Szpital im. Wł. Biegańskiego

ul. Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź

Łódź, 17 stycznia 2018 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Patrycji Ozdowskiej:

Występowanie zmian w układzie sercowo-naczyniowym u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów i zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

W dobie medycyny coraz bardziej specjalistycznej i sub-specjalistycznej, gdzie powoli zanika holistyczne spojrzenie na pacjenta i podłoże jego choroby, z dużym uznaniem przyjąłem przedstawioną mi do recenzji pracę lek. Patrycji Ozdowskiej, w której autorka podjęła się oceny zmian w układzie sercowo- naczyniowym u chorych ze spondyloartropatiami (SpA). Zmiany czynnościowe oraz strukturalne w analizowanych przez autorkę łuszczycowym zapaleniu stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa obejmują nie tylko układ mięśniowo-szkieletowy, ale także narządy wewnętrzne. We wstępie autorka podkreśla, wspierając się licznymi danymi epidemiologicznymi, że zachorowalność na SpA wiąże się ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych a ryzyko zgonu w tej grupie chorych jest nawet blisko 2-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Powikłania kardiologiczne stanowią przyczynę 40% zgonów w tej grupie chorych. Poruszony przez autorkę temat analizy uważam zatem za interesujący i aktualny, poszerzający horyzonty kardiologii klinicznej (kardioreumatologia?).

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Patrycji Ozdowskiej jest obszerną publikacją o typowym układzie, zawiera 140 stron druku komputerowego, uzupełnione 37 szczegółowymi tabelami i 26 rycinami. Piśmiennictwo specjalistyczne obejmuje 133 pozycji, w większości z ostatnich lat. Poszczególne pozycje piśmiennictwa są poprawnie cytowane w rozprawie. Zwraca uwagę duża staranność w przygotowaniu i edycji materiału.

We wprowadzeniu autorka omawia szczegółowo definicję, epidemiologię i etiologię spondyloartropatii. Rozdział stanowi kompendium wiedzy potrzebnej kardiologowi, który w swojej praktyce spotyka (lub spotkać może) chorych z SpA. Jasno, z dużą dbałością dydaktyczną, przedstawiono kryteria rozpoznania poszczególnych postaci choroby. Ważny jest podrozdział traktujący o powikłaniach sercowo-naczyniowych u chorych na spondyloartropatie. Doktorantka słusznie zauważa, że utrzymująca się stymulacja układu immunologicznego u chorych na SpA powoduje przewlekły proces zapalny, a biorące w nim udział komórki oraz mediatory zapalenia mogą wpływać na obserwowaną w tych grupach pacjentów dysfunkcję śródbłonka i uruchamiać dalszą kaskadę następstw. Doktorantka podkreśla, że subkliniczne zmiany miażdżycowe stwierdzane są u chorych na ŁZS w ultrasonografii t. szyjnych czy w naczyniach wieńcowych, pomimo nieobecności tradycyjnych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. U chorych na ZZSK pomimo zachowanej EF w badaniu echokardiograficznym stwierdzano obniżone wartości odkształcenia podłużnego ocenianego metodą "speckle tracking", co wskazuje na subkliniczną dysfunkcję skurczową lewej komory.

Postawione hipotezy badawcze są interesujące i właściwie sformułowane:

1. Powikłania sercowo-naczyniowe, w tym zmiany strukturalne, w układzie sercowo-naczyniowym występują częściej lub/i są bardziej zaawansowane u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa niż w grupie kontrolnej dobranej pod kątem uznanych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

2. U chorych na łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa aktywność procesu zapalnego (ocena jednorazowa) ma wpływ na częstość

występowania zaburzeń rytmu serca, wysokość ciśnienia tętniczego i zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych i wieńcowych.

Autorka postawiła następujące cele pracy:

1. Ocena częstości występowania oraz określenie charakteru zmian strukturalnych w układzie sercowo-naczyniowym u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa na podstawie obrazowych badań nieinwazyjnych.

2. Ocena 24-godzinnego profilu ciśnienia tętniczego oraz 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera u chorych na spondyloartropatie w porównaniu z pacjentami bez rozpoznanej choroby tkanki łącznej.

3. Ocena zależności pomiędzy aktywnością procesu zapalnego i innymi zmiennymi dotyczącymi choroby podstawowej, a potencjalnymi zmianami strukturalnymi oraz czynnościowymi w układzie sercowo-naczyniowym.

Badania zostały przeprowadzone w ramach pracy statutowej nr 2.37/III/13. Zgodę na przeprowadzenie pracy statutowej wydała Komisja Bioetyczna przy Instytucie Kardiologii w 2013r. Protokół badania jest zgodny z Deklaracją Helsińską, a pacjenci wyrazili pisemną uświadomioną zgodę na udział w badaniu.

W celu realizacji założeń, doktorantka zakwalifikowała badania 79 kolejnych chorych na łuszczycowe zapalenie stawów (n=39) i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (n=40), którzy pozostawali pod opieką Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie. Grupa kontrolna (n=88) odpowiadała grupie badanej pod względem: wieku, płci, BMI, wywiadu nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, palenia papierosów. Cukrzyca była kryterium wyłączenia z badania. Do grupy kontrolnej włączono chorych z negatywnym wywiadem chorób tkanki łącznej, z pośrednim ryzykiem choroby wieńcowej, którzy w ramach diagnostyki nieinwazyjnej choroby wieńcowej lub z powodu innych wskazań mieli wykonaną w Instytucie Kardiologii angiografię naczyń wieńcowych metodą tomografii komputerowej, badanie USG dopler tętnic szyjnych, rejestrację EKG metodą Holtera, przezklatkowe badanie echokardiograficzne.

Metodyka badań jest opisana szczegółowo i dobrana prawidłowo.

U każdego chorego określono występowanie tradycyjnych czynników ryzyka choroby wieńcowej, ponadto odnotowywano aktywność spondyloartropatii określaną za pomocą dedykowanych skal: BASDAI oraz ASDAS-CRP, stosowane leczenie kardiologiczne i reumatologiczne oraz obecność antygenu HLA-B27, wskaźników laboratoryjnych zapalenia, LDL. Wykonywano 24 godzinne badanie ABPM oraz ekg metodą Holtera, badanie echokardiograficzne, USG t. szyjnych oraz tomografię komputerową tętnic wieńcowych, u części chorych poszerzoną o analizę objętości blaszki miażdżycowej i składu jakościowego blaszek miażdżycowych w naczyniach wieńcowych.

Wyniki badań zostały opracowane statystycznie za pomocą prawidłowo do tego celu wybranych testów.

W rozdziale 4 doktorantka bardzo dokładnie i systematycznie omawia wyniki swoich badań, uzupełniając je licznymi szczegółowymi tabelami oraz wykresami.

Interesująca jest, że w grupie stosunkowo młodych chorych ze spondyloartropatiami stwierdzono istotnie wyższą częstość występowania nadciśnienia tętniczego niż w populacji ogólnej na podstawie badania NATPOL. Należy zwrócić uwagę, że pomimo braku wcześniejszego rozpoznania nadciśnienia tętniczego, na podstawie pomiarów ABPM nadciśnienie stwierdzono u blisko 30% chorych na ZZSK, zaś u ponad 40% nie obserwowano nocnego spadku ciśnienia tętniczego (grupa non-dippers o niekorzystnym rokowaniu).

Co ciekawe, u chorych na SpA, w porównaniu z grupą kontrolną, występowały istotnie wyższe wartości stężeń triglicerydów, ale niższe wartości cholesterolu frakcji LDL.

Badanie holerowskie wykazało wyższą średnią częstość rytmu serca niż w grupie kontrolnej, ponadto w grupie chorych na ŁZS zaobserwowano istotnie częstsze występowanie dodatkowych pobudzeń nadkomorowych.

Choć w analizie statystycznej wykazano różnice w frakcji wyrzutowej lewej komory pomiędzy podgrupami na niekorzyść chorych ze SpA, należy zauważyć, że nie są to różnice istotne klinicznie (62% vs 61% vs 64%). Natomiast blisko dwukrotnie częściej występowała niedomykalność mitralna, co stanowi ważne spostrzeżenie.

Ciekawe są wyniki dotyczące zmian miażdżycowych w USG tętnic szyjnych, występujących u chorych z SpA bez związku z tradycyjnymi czynnikami ryzyka.

W dalszej części doktorantka przedstawiła unikalne dane dotyczące naczyń wieńcowych badanych metodą tomografii komputerowej. Blaszki miażdżycowe w tętnicach wieńcowych w całej grupie SpA występowały istotnie częściej niż w grupie kontrolnej (57% vs 27%), co było istotne statystycznie (p=0,0002). U chorych ze SpA objętość blaszek miażdżycowych (plaque burden) w tętnicach wieńcowych była wyższa niż w grupie kontrolnej, a blaszki miażdżycowe posiadały większą zawartość elementów charakterystycznych dla blaszek niestabilnych: tkanki tłuszczowej i martwiczej. Po raz kolejny warte podkreślenia jest, że chorzy z grup badanych i z grupy kontrolnej nie różnili się istotnie pod względem występowania tradycyjnych czynników ryzyka choroby wieńcowej.

W dalszej części rozprawy doktorantka przeprowadziła rzeczową dyskusję, w której zawarła szczegółową analizę wyników uzyskanych na podstawie przeprowadzonych badań. W tej części rozprawy rozwinęła również zagadnienia zawarte we wstępie, z uwzględnieniem najnowszych badań i odniesieniem do własnych wyników.

Recenzent zgadza się z podsumowaniem autorki, że w przypadku zmian strukturalnych ważniejszą rolę odgrywa czas ekspozycji na czynnik zapalny niż jego wartość bezwzględna oceniana w danym momencie. Przeciwnie, w przypadku parametrów podlegających czasowej dynamice, takich jak zaburzenia rytmu serca czy wartości ciśnienia tętniczego, znaczenia nabiera aktywność aktualnie toczącego się procesu zapalnego.

Praca ma ważne znaczenie kliniczne. Kardiolodzy powinni brać pod uwagę możliwość szybszej progresji miażdżycy nawet u młodszych chorych ze SpA. Jak sugeruje doktorantka, stwierdzenie subklinicznych zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych przesuwa chorych z grupy pośredniego do dużego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i implikuje przyjęcie innych celów w profilaktyce ChSN u chorych na spondyloartropatie. Za zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na spondyloartropatie może odpowiadać też aterogenna dyslipidemia. Z drugiej strony, jak wynika z przeprowadzonej pracy jedynie 10% chorych otrzymywało leczenie statyną.

Wnioski, w liczbie 6, odpowiadają celom pracy:

1. U chorych na spondyloartropatie seronegatywne zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych i wieńcowych oraz strukturalne w układzie sercowo-naczyniowym występują częściej niż u osób o porównywalnym profilu tradycyjnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych bez stwierdzonej choroby tkanki łącznej, co może wskazywać na dodatkowy, patologiczny wpływ procesów zapalnych.

2. U chorych na spondyloartropatie objętość blaszek miażdżycowych (plaque burden) w tętnicach wieńcowych jest większa niż u osób o porównywalnym profilu tradycyjnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych bez stwierdzonej choroby tkanki łącznej. Blaszki cechują się większą zawartością elementów charakterystycznych dla blaszki niestabilnej: tkanki tłuszczowej i martwiczej.

3. Wiek, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia są niezależnymi czynnikami ryzyka występowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u chorych na spondyloartropatie.

4. Nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe są często nierozpoznawane u chorych na spondyloartropatie.

5. U chorych na łuszczycowe zapalenie stawów występuje częściej dyslipidemia aterogenna – niższe stężenia cholesterolu HDL i podwyższone stężenia triglicerydów.

6. Jednorazowa ocena aktywności procesu zapalnego może nie wykazywać zależności z obecnością blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych i wieńcowych.

Pracę kończy streszczenie w języku polskim i następujące po nim w języku angielskim.

Uwagi i pytania recenzenta.

Z obowiązku recenzenta, zwracam uwagę na różnice w zapisie celów pracy w głównym tekście rozprawy (3) i streszczeniu (2). W streszczeniu mowa jest o ocenie występowania powikłań sercowo-naczyniowych, czego nie ma w głównym tekście pracy. Być może w celach pracy warto było wyodrębnić z ogólnego celu 3 ocenę blaszek miażdżycowych w tomografii komputerowej, ta analiza stanowi o sile recenzowanej pracy.

W przyszłości, celem dalszych publikacji warto uzupełnić obserwację o ocenę klinicznych punktów końcowych w obserwacji odległej.

Do wymienionych przez autorkę ograniczeń pracy należy dołączyć małą liczebność podgrup, uniemożliwiającą wiarygodną analizę statystyczną (np. jedynie 4 osoby w podgrupie kobiet w analizie blaszek miażdżycowych, tabela 34 str. 84).

Migotanie przedsionków stanowiło kryterium wykluczenia przy kwalifikacji do badania. Czy w rejestracji holterowskiej obserwowano napady migotania przedsionków w grupie chorych z SpA?

Powyższe uwagi recenzenta mają charakter doradczy i nie wpływają na bardzo wysoką ocenę pracy.

Podsumowanie recenzji.

Rozprawa doktorska lek. Patrycji Ozdowskiej stanowi interesujący i samodzielny dorobek autorki. Temat jest ważny z punktu widzenia naukowego, ale również z praktycznego, wskazując na znaczenie oceny interdyscyplinarnej, zwłaszcza nawet u chorych, bez klasycznych czynników ryzyka chorób serca. Rozprawa została napisana starannie, na bardzo wysokim poziomie edytorskim. Doktorantka wykazała się umiejętnością wyboru aktualnego zagadnienia naukowego, dobrała właściwą metodykę pracy. Wnioski pracy zredagowała jasno w oparciu o uzyskane wyniki, zgodnie z założeniami pracy.

Uważam, że praca spełnia ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim, zgodnie z Ustawą z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2014 r. poz.1852 z późn. zm.) i Rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz. U. z 2015 r. poz. 1842). W szczególności, w opinii Recenzenta praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz wskazuje na bardzo dobre przygotowanie teoretyczne doktoranta w dziedzinie prowadzonych badań, a także umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej i przekazania jej wyników (co wypełnia wymagania art. 13. ust. 1 Ustawy).

W związku z powyższym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Kardiologii w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. Patrycji Ozdowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę nowatorski, multidyscyplinarny charakter badań, ich praktyczne aspekty oraz oczekiwaną publikację wyników w czasopiśmie z IF, wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Dr hab. med. Michał Plewka, Prof. UM