Warszawa, 29.01.2018r.

Recenzent:
Prof. dr hab. n. med. Lidia Rutkowska-Sak
Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego
Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji
im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Patrycji Ozdowskiej
II Klinika Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii
im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego

Rozprawa zatytułowana :
Występowanie zmian w układzie sercowo – naczyniowym u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów i zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

Promotor: dr hab. n. med. Rafał Dąbrowski, prof. nadzw. Instytutu Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie

Zapalne Spondyloartropatie (SpA) to zróżnicowana klinicznie grupa chorób o podłożu autoimmunizacyjnym, a w części autozapalnym.
Pomimo to, ze znamy coraz więcej czynników genetycznych, środowiskowych i zaburzeń immunologicznych, które biorą udział w patogenezie tych chorób oraz są istotne dla oceny ich aktywności i remisji etiologia zapalnych SpA jest nadal nieznana, a leczenie nie przynosi zadowalających wyników.
Także od wielu lat, pomimo postępów w leczeniu i szeroko zakrojonych programów profilaktycznych choroby sercowo – naczyniowe (ChSN) pozostają jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie.
Przewlekłe choroby zapalne, w tym SpA uznane są za niezależny czynnik ryzyka ChSN.
Europejska Liga Przeciwreumatyczna (EULAR) opracowała zalecenia profilaktyki ChSN w chorobach reumatycznych.
U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów ChSN stanowią główną przyczynę zgonów ze wskaźnikiem umieralności o 50% wyższym niż w populacji ogólnej. Wzrasta również liczba dowodów na wzrost ryzyka ChSN w zapalnych SpA.
U chorych na zapalne SpA istnieje jednak wciąż mala liczba badań oceniających czynnościowe i strukturalne zmiany w układzie sercowo – naczyniowym (USN). Z tego powodu wciąż aktualne i cenne są badania poświęcone tym zagadnieniom.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa na stopień doktora nauk medycznych jest monograficznym opracowaniem oceniającym częstość i rodzaj zmian w USN u chorych na jedną z dwu najczęstszych zapalnych SpA – łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK).

Praca ma układ typowy dla dysertacji doktorskich. Liczy ogółem 140 stron jednostronnego wydruku komputerowego. Jest napisana jasnym, precyzyjnym językiem i bardzo starannie przygotowana pod względem edytorskim. Zawiera wymagany wykaz skrótów i oznaczeń stosowanych w tekście, spis tabel i rycin, a także streszczenie pracy w języku polskim i angielskim. Układ poszczególnych rozdziałów jest zgodny z zasadami pisania prac badawczych, a nazewnictwo zgodne z tematem i zawartą treścią. Wyniki zaprezentowano w 37 tabelach i na 26 rycinach. Piśmiennictwo obejmuje łącznie 133 pozycje, zarówno polsko- jak i angielskojęzyczne. Jest właściwie dobrane, aktualne oraz prawidłowo cytowane, o istotnym znaczeniu merytorycznym.

We wstępie doktorantka przedstawia aktualny stan wiedzy na temat patogenezy i obrazu klinicznego zapalnych SpA, a także klasycznych czynników ryzyka ChSN i znanych powikłań w USN u chorych z ŁZS i ZZSK.

Na podstawie przytoczonego we wstępie piśmiennictwa autorka wysunęła hipotezy planowanego badania:

1. Powikłania sercowo-naczyniowe, w tym zmiany strukturalne w USN występują częściej lub/i są bardziej zaawansowane u chorych na ŁZS i ZZSK niż w grupie kontrolnej dobranej pod kątem uznanych czynników ryzyka ChSN.
2. U chorych na ŁZS i ZZSK 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.

Jasno sformułowała także cele przyszłej pracy:

1. Ocena częstości występowania oraz określenie charakteru zmian strukturalnych w USN u chorych na ŁZS oraz ZZSK na podstawie nieinwazyjnych badań obrazowych.

2. Ocena 24-godzinnego profilu ciśnienia tętniczego oraz 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera u chorych na zapalne SpA 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 USN.

Na podjęcie pracy autorka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej przy Instytucie Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie.

Dla zrealizowania postawionych celów doktorantka poddała badaniu 79 chorych na zapalne SpA, w tym 39 chorych na ŁZS i 40 chorych na ZZSK. Pacjenci byli pod opieką Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie i wyrażali świadomą zgodę na przeprowadzenie u nich badań.
Rozpoznanie choroby stawiane było przez reumatologów na podstawie obowiązujacych kryteriów. Wiek badanych wynosił 23 – 60 lat. Czas trwania choroby nie przekraczał 10 lat.
Kryterium wyłączenia z badania był brak zgody chorego na udział w badaniach na jakimkolwiek ich etapie, rozpoznana choroba wieńcowa , cukrzyca, niewyrównana nad- lub niedoczynność tarczycy, migotanie przedsionków, choroba nowotworowa, inne przewlekłe choroby układowe, ciąża, przebycie w okresie poprzedzających 6 miesięcy ostrego epizodu chorobowego z hospitalizacją.
Po określeniu w badanej grupie tradycyjnych czynników ryzyka ChSN wyodrębniono grupę kontrolną. Stanowiło ją 88 osób dobranych pod względem wieku, płci, BMI, wywiadu nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, palenia papierosów, z negatywnym wywiadem chorób tkanki łącznej i z pośrednim ryzykiem choroby wieńcowej. Osoby te w ramach nieinwazyjnej

diagnostyki choroby wieńcowej lub z powodu innych wskazań miały wykonaną w Instytucie Kardiologii angiografię naczyń wieńcowych metodą tomografii komputerowej, badanie USG dopler tętnic szyjnych, przezklatkowe badanie echokardiograficzne, rejestrację EKG metodą Holtera.

Następnie autorka dysertacji opisuje metodykę badań przeprowadzonych wśród chorych z ŁZS i ZZSK.

Po zebraniu danych demograficznych i określeniu tradycyjnych czynników ryzyka ChSN (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, BMI, palenie papierosów, obciążający wywiad rodzinny w kierunku ChSN, aktywność fizyczna), u chorych tych określono czas trwania choroby oraz precyzowano stopień jej aktywności, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi EULAR. Zebrano dane na temat stosowanego leczenia.

W próbkach pobranej od chorych krwi oznaczono lipidogram, białko ostrej fazy - CRP oraz identyfikowano cząsteczki adhezyjne.

U każdego chorego obliczono indywidualne całkowite ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Celem identyfikacji występowania oraz określenia charakteru zmian strukturalnych i czynnościowych przeprowadzono zalecane badania diagnostyczne:

- 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego
- 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera
- badanie echokardiograficzne w użyciem doplera tkankowego
- badanie ultrasonograficzne tętnic dogłowowych
- badanie angiograficzne naczyń wieńcowych metodą tomografii komputerowej.

Autorka opisała sposób badania i oceny, definiując w każdym badaniu rodzaj ewentualnie widocznych zmian.

Zastosowane w analizie danych metody statystyczne były właściwe i zostały prawidłowo opisane.

W kolejnym obszernym rozdziale doktorantka przedstawiła wyniki wykonanych badań. Zrobiła to w sposób uporządkowany i przejrzysty, w postaci omówień tekstowych, tabel i wykresów.

W rozdziale poświęconym omówieniu wyników przeprowadzonych badań i dyskusji autorka w sposób bardzo dojrzały i krytyczny dokonuje przeglądu dotychczas opublikowanych badań z zakresu swojej pracy, konfrontując je z wynikami własnych badań. Słusznie zwraca uwagę na fakt, że pacjenci, których poddała badaniom mieli w odróżnieniu od większości pacjentów opisanych w piśmiennictwie krótki średni czas trwania choroby (1,5 roku). W chorobach reumatycznych jest to zwykle czas największej aktywności choroby i najbardziej agresywnego leczenia.

Zwraca także uwagę na pewne ograniczenia w badaniach. Były nimi:

1. Retrospektywny charakter grupy kontrolnej.
2. Brak możliwości porównania wyników pomiarów ciśnienia tętniczego metodą 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania pomiędzy pacjentami chorymi na zapalne SpA a grupą kontrolną.
3. Łączna analiza pacjentów z osiową i obwodową postacią SpA zapalnych .
4. U chorych na ŁZS nie dokonano oceny zaawansowania łuszczycy wg skali PASI (Psoriasis Area and Severity Index).
5. Grupy nie były jednorodne pod względem stosowanego leczenia choroby podstawowej.

Ograniczenia te w mojej opinii nie mogły mieć dużego wpływu na wyniki badań ze względu na krótki czas trwania choroby i jednorazową ocenę większości badań. Świadomość tych ograniczeń nakazywała jedynie ostrożność w precyzowaniu wniosków, co miało miejsce.

Wnioski, wyciągnięte na podstawie uzyskanych wyników badań, stanowią wartościowe podsumowanie pracy:

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

2. U chorych na SpA objętość blaszek miażdżycowych (plaque burden) w tętnicach wieńcowych jest większa niż u osób o porównywalnym profilu tradycyjnych czynników ryzyka ChSN 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 SpA.

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

5. U chorych na ŁZS 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.

Bardzo ważny jest opracowany przez doktorantkę rozdział poświęcony implikacjom klinicznym, wynikającym z przeprowadzonych badań.

Autorka sugeruje, że wobec częstszego występowania zmian w USN oraz niskiej dokładności skal oceniających ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na zapalne SpA już w krótkim czasie od momentu rozpoznania choroby reumatologicznej zasadna wydaje się okresowa ocena kardiologiczna pacjentów chorych na SpA, połączona z wykonywaniem badań dodatkowych.

Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę na pewne drobne uchybienia. I tak, moim zdaniem, we wnioskach lepiej nie uogólniać badanych jednostek chorobowych określeniem SpA, a konkretnie używać określeń ŁZS i ZZSK. SpA to duża grupa chorób (także niezapalnych), a i wśród zapalnych są przecież poza ŁZS i ZZSK m.in. immunologicznie uwarunkowane choroby jelit i reaktywne zapalenie stawów. To ważne, zwłaszcza przy oddawaniu pracy do druku W wykazie skrótów brak także pojedynczych określeń, np. ESC. Ponadto wyjaśnienia wymaga pobranie krwi w celu identyfikacji cząsteczek adhezyjnych.

Podsumowując, praca doktorska lek Patrycji Ozdowskiej stanowi niewątpliwie bardzo wyczerpujące, wnikliwe i samodzielne opracowanie podjętego zagadnienia. Wymagało dużego zaangażowania doktorantki. Cel pracy został osiągnięty. Wartością pracy jest wniesienie nowych danych do wiedzy i codziennej praktyki lekarskiej. Napisana w sposób bardzo dobry, ilustrowany graficznie, co także stanowi o przystępności języka przekazu.

Moim zdaniem przedstawiona mi do recenzji praca spełnia wszystkie wymogi stawiane rozprawie na stopień naukowy doktora nauk medycznych. Stawiam jej bardzo wysoką ogólną ocenę i z całym przekonaniem kieruję wniosek do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie o dopuszczenie lek. Patrycji Ozdowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie zwracam się do Wysokiej Rady o wyróżnienie recenzowanej pracy doktorskiej.

Z wyrazami szacunku

Lidia Rutkowska-Sak

Prof. dr hab. n. med. Lidia Rutkowska-Sak