

Sosnowiec 28.12. 2023

Prof. dr hab. Przemysław Kotyla
Katedra Chorób Wewnętrznych Reumatologii i Immunologii Klinicznej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
Oddział Kliniczny Reumatologii i Immunologii Klinicznej
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 w Sosnowcu

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Jarosława Nowakowskiego noszącego tytuł Dysfunkcja śródbłonna makro- i mikrokrążenia u młodych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz osiową spondyloartropatią bez klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Fenotyp pacjenta i czynniki wpływające na rozwój dysfunkcji śródbłonna. Praca zrealizowana pod kierunkiem prof dr hab. Mariusza Korkosza

Artropatie zapalne, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów czy zapalne spondyloartropatie stanowią grupę najczęściej występujących zapaleń stawów. Choroby te stanowią istotne obciążenie zdrowotne nie tylko dla grupy chorych bezpośrednio nimi dotkniętych, ale też niosą istotne ryzyko wystąpienia odległych powikłań, mogących przyczynić się do skrócenia życia chorujących pacjentów. Od bez mała 50 lat postuluje się, że układowe choroby tkanki łącznej, przede wszystkim toczeń rumieniowaty układowy, ale też artropatie zapalne mogą w istotny sposób przyczynić się do rozwoju miażdżycy i jej fatalnych powikłań. Dlatego też ocena czynności śródbłonna, jako pierwszego etapu rozwoju miażdżycy może przynieść istotną wiedzę dotyczącą przebiegu tej choroby oraz pomóc w identyfikacji populacji szczególnie nią zagrożonej.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa lek. Jarosława Nowakowskiego ma typowy układ przewidziany dla tego typu prac. Liczy łącznie 97 stron maszynopisu. Zawiera 31 tabel i 8 rycin, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz wykaz użytych w rozprawie skrótów. Rozważanie swe poparł Doktorant aktualnymi pozycjami literaturowymi w liczbie 155.

Właściwe rozważania poprzedził Doktorant wyczerpującym wstępem, w którym zawarł aktualne poglądy na znaczenie i czynność biologiczną śródbłonna w warunkach stanu prawidłowego oraz jego dysfunkcji towarzyszącej procesom chorobowym. Szczególny nacisk położył Doktorant na przedstawienie zmian czynności śródbłonna, do których dochodzi w następstwie procesów zapalnych stawów – RZS i axSpa.

Przygotowując rozprawę Doktorant skoncentrował się na dwóch celach szczegółowych tj.

1. Nieinwazyjnej, kompleksowej ocenie funkcji śródbłonna mikro- i makrokrążenia u młodych pacjentów z RZS i axSpA nieobciążonych klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.
2. Określeniu fenotypu klinicznego i laboratoryjnego pacjenta z artropatią zapalną, który pomimo młodego wieku i braku klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego cechuje się dysfunkcją śródbłonna, celem wyłonienia subpopulacji pacjentów, u których należałoby rozważyć wczesne interwencje w ramach pierwotnej profilaktyki schorzeń rozwijających się na podłożu miażdżycy.

Do swojego badania Doktorant zaprosił chorych na RZS i axSpa w wieku 18-50 lat w ogólnej licznie 129 osób oraz zrekrutował 60 zdrowych ochotników, stanowiących grupę kontrolną.

Grupa badania została drobiazgowo scharakteryzowana. Zebrano dane dotyczące płci, wieku, masy ciała oraz wzrostu pacjentów. Ustalono czas trwania choroby zapalnej stawów, obecność chorób współistniejących, w tym typowych chorób towarzyszących spondyloartropatiom (jak łuszczyca czy zapalenie błony naczyniowej) oraz informacje na temat występowania innych manifestacji SpA (jak zapalenie stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych) oraz obecności HLA-B27. Charakterystyka obejmowała również aktualne oraz historyczne dane dotyczące leczenia choroby podstawowej, oraz jej aktualnej aktywności z wykorzystaniem powszechnie przyjętych wskaźników aktywności jak DAS28, SDAI, CDAI, BASDAI, ASDAS-CRP .

Wykonane badania biochemiczne obejmowały analizę morfologii krwi z rozmazem, z uwzględnieniem stosunku neutrofilów do limfocytów (Neu/Lymph R), wskaźnika płytek krwi do limfocytów (PLT/Lymph R), wskaźnika monocytów do limfocytów (Mono/Lymph R), OB, CRP, glukozy, kreatyniny, TC, LDL, HDL, cholesterolu nie-HDL, triglicerydów (TG), ALT, AST, TSH, stężenia witaminy D (25-OH-D), RF, ACPA.

Doktorant wykorzystał trzy metody pomiaru czynności śródbłonka

1. FMD ocena czynności rozkurczowej zależnej od przepływu
2. PAT Tonometrie tętnic obwodowych
3. FSMF „ fluorescencje skóry zależna od przepływu”

Analizę statystyczną oparł o typowe, prawidłowo dobrane testy statystyczne

Co należy podkreślić, liczebność grup badanych zweryfikował za pomocą testów oceniających analizę mocy, co zagwarantowało, że uzyskane wyniki uzyskały pożądaną moc statystyczną.

Doktorant w rozprawie wykazał brak różnic w większości parametrów biochemicznych. Zaobserwował jedynie, że pacjenci z axSpA mieli istotnie niższe średnie stężenie HDL niż pacjenci z grupy kontrolnej. Wykazał ponadto, że wskaźniki stanu zapalnego, takie jak OB i CRP były średnio wyższe u pacjentów z RZS i z axSpA niż w grupie kontrolnej, a wskaźnik Neu/Lymph R był istotnie wyższy w grupie pacjentów z RZS w porównaniu z pozostałymi grupami. W grupie chorych na RZS wskaźniki PLT/Lymph R oraz Mono/Lymph R były średnio najwyższe.

Suboptymalne stężenie 25-OH-D (27,8 ((11,56)) zostało odnotowane we wszystkich badanych grupach, bez istotnych różnic pomiędzy nimi. Hemoglobina i hematokryt były istotnie niższe wśród chorych na RZS w porównaniu z pozostałymi pacjentami.

Oceniając czynność śródbłonka Doktorant nie zaobserwował istotnych różnic wartości parametrów czynności śródbłonka w zakresie makro i mikrokrążenia pomiędzy badanymi grupami. Wykazał ponadto brak wpływu sposobu leczenia, w tym zastosowania MTX, inhibitorów COX i leków biologicznych na funkcje śródbłonka. Porównując różne sposoby leczenia biologicznego bezpośrednio ze sobą nie wykazał zmian w czynności śródbłonka jako pochodnej zastosowanej grupy leków biologicznych.

Wykazał natomiast, że u chorych z artropatiami zapalnymi, u których czynność śródbłonka uległa upośledzeniu zaobserwowano istotnie wyższe stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL. Inną ważną obserwacją było wykazanie braku wpływu aktywności choroby na czynność śródbłonka. Jedynie w grupie z axSpa, co ciekawe, z niską aktywnością choroby zaobserwowano dysfunkcję śródbłonka mikronaczyniowego. Równie ciekawą

obserwacją było wykazanie, że zwiększenie wykładników stanu zapalnego (w pracy były to OB. i CRP) skutkuje zwiększeniem FMD, a więc poprawą czynności śródbłonna.

Wyniki uzyskane w toku przeprowadzonej pracy w wyraźny sposób odbiegają od przyjętego prostego schematu zakładającego bezpośredni wpływ stanu zapalnego na pogorszenie czynności śródbłonna. Dlatego też przedyskutowanie tych odmiennych wyników postawiło przed Doktorantem trudne zadanie. W rozdziale dyskusja doktorant nie tylko przedstawił krytycznie dostępny stan wiedzy ale bezpośrednio i krytycznie odniósł się do uzyskanych wyników, stawiając wiarygodną tezę postępu dysfunkcji śródbłonna w funkcji czasu- a więc braku wyraźnego wpływu choroby na pogorszenie czynności śródbłonna w populacji osób młodych (w rozprawie średnia wieku wyniosła nieco powyżej 34 lat). Innym ważnym przesłaniem płynącym z krytycznej analizy swoich wyników było potwierdzenie udziału jednego z klasycznych czynników ryzyka – zaburzeń gospodarki cholesterolem, który został wykazany w grupie młodych osób.

Dyskusja nad wynikami swoich badań, odmiennych od powszechnie przyjętego paradygmatu stanowi prawdziwe wyzwanie nawet dla bardzo doświadczonych badaczy. Dlatego też z wielkim uznaniem odnoszę się do rzetelnej i merytorycznej analizy wyników swojej pracy przez Doktoranta, który wykazał się nie tylko znajomością literatury w badanym przedmiocie, ale dostępną wiedzę potrafił zsyntetyzować i przedstawić w postaci zgrabnej i przemawiającej naukowo rozprawy.

Recenzent nie ma uwag krytycznych do rozprawy, chciałabym jedynie zwrócić uwagę na pewne aspekty edycyjne, które moim zdaniem pomogłyby w lepszym zrozumieniu pracy. Można rozważyć podanie liczebności grup badanych w opisie tabel przedstawiających pomiar czynności śródbłonna. Takie informacje zawarł oczywiście Doktorant w tekście, ale do rozważenia pozostaje umieszczenie ich w tabelach. W części wnioski – wnioski 1-3 oraz 6 są sformułowane prawidłowo, natomiast wniosek 4 jest formą prezentacji wyników, podczas gdy 5 jest formą eleganckiego podsumowania pracy, ale nie podaje żadnych istotnych szczegółów. Proponuje wnioski 4 i 6 usunąć bez uszczerbku dla całej pracy.

Zaproponowane przez Recenzenta zmiany nie zmniejszają wagi tej ciekawej pracy, a przedstawiona mi do oceny rozprawa spełnia wszystkie zwyczajowo przyjęte wymagania stawiane tego typu rozprawom a ponadto spełnia wymogi formalne zawarte w art. 187 ustawy

z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 574 ze zm.)

Przedstawiona mi do recenzji stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, Doktorant w trakcie jej przygotowania wykazał się samodzielną umiejętnością prowadzenia pracy naukowej, analizy wyników i krytycznej ich prezentacji w kontekście dostępnej wiedzy. Równocześnie Doktorant wykazał się wysokim poziomem wiedzy teoretycznej, które stanowiły silną podstawę dla realizacji tej pracy.

Dlatego też wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie lek. Jarosława Nowakowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

7061819
Prof. dr hab. n. med.
Przemysław J. Kotyla
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista reumatologii
specjalista immunologii klinicznej

