

i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. med. Jarosława Nowakowskiego „Dysfunkcja śródbłónka 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 śródbłónka”. Praca ma typowy dla rozprawy doktorskiej układ, jest obszerna - liczy 97 stron, w tym streszczenie, wykaz zastosowanych skrótów, wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie wyników i dyskusja, wnioski, 31 tabele, 8 rycin i 155 pozycji piśmiennictwa.

Mimo postępów w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz osiowych spondyloartropatii (axSpA) dokonanych w ciągu ostatnich trzydziestu lat, nadal powikłania sercowo naczyniowe są główną przyczyną zgonów u tych chorych. Pacjenci z RZS mają o prawie 50% większe ryzyko rozwoju choroby sercowo-naczyniowej i 50% większą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z populacją ogólną. W przypadku chorych na spondyloartropatie zapalne to ryzyko jest prawdopodobnie wyższe o 1.2-1.5 razy. Nadal zdecydowanie zbyt słabo zwraca się uwagę na leczenie modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Wiemy jednak że klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego nie wyjaśniają całkowicie obecności dysfunkcji śródbłónka u chorych na RZS i axSpA. Najnowsze prace sugerują że nawet młody wiek, niska aktywność choroby oraz krótki czas trwania choroby nie chronią całkowicie przed wystąpieniem dysfunkcji śródbłónka. Dzięki prowadzonym w przeszłości licznym badaniom w 2016 roku zostały opracowane rekomendacje EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na RZS i inne zapalne artropatie. Przedwczesna i subkliniczna miażdżycza może być potwierdzona dzięki ocenie funkcji śródbłónka. Obecnie dostępnych jest coraz więcej metod, których celem jest obiektywna ocena tego zagadnienia. Nadal jednak istnieją wątpliwości dotyczące dysfunkcji śródbłónka mikrokrążenia u chorych na zapalne artropatie ze względu na heterogenność badanych grup pacjentów oraz brak jednoznacznej korelacji dysfunkcji śródbłónka z aktywnością chorób, wartościami OB i CRP, czy czasem trwania choroby.

W pierwszej części wstępu Doktorant opisał dokładnie funkcję i znaczenie śródbłonna ze szczególnym uwzględnieniem jego dysfunkcji. Ponadto przedstawił problem zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego w artropatiach zapalnych, oraz zagadnienia paradoksu lipidowego.

Cel pracy został sformułowany jasno i wyczerpująco. Doktorantowi zależało na nieinwazyjnej kompleksowej ocenie funkcji śródbłonna mikro- i makrokrążenia u młodych pacjentów z RZS i axSpA nieobciążonych klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz określeniu fenotypu klinicznego i laboratoryjnego pacjentów z artropatią zapalną, u których należałoby rozważyć wczesne interwencje celem profilaktyki szybszego rozwoju miażdżycy i jej powikłań. Praca doktorska powstała dzięki finansowaniu z grantu Preludium-18 przyznanego przez Narodowe Centrum Nauki (numer projektu: 2019/35/N/NZ5/04431).

W rozdziale „Materiał i metody” autor opisał dokładnie procedury badawcze, dzięki czemu możliwe jest odtworzenie przeprowadzonych badań. Badanie przeprowadzono wśród 129 młodych pacjentów z artropatiami zapalnymi (64 z RZS, 65 z axSpA) bez klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz 60 osób zdrowych, dobranych pod względem wieku i płci. Co istotne bardzo szczegółowo uwzględniono stosowane leczenie mające wpływ na śródbłonek, min. NLPZ i GKS. Analizie poddano uzyskane dane kliniczne i laboratoryjne. Doktorant oceniał czynność śródbłonna makrokrążenia za pomocą pomiaru zmian w średnicy tętnicy ramiennej - Flow-Mediated Dilation (FMD), podczas gdy funkcję śródbłonna mikronaczyniowego oceniał za pomocą tonometrii tętnic obwodowych (PAT) (PAT, Endo-PAT®, wyrażony jako Reactive Hyperemia Index [RHI]) oraz laserowego pomiaru funkcji śródbłonna mikrokrążenia skóry przy pomocy metody Flow-Mediated Skin Fluorescence (FMSF). Należy podkreślić, że zastosowanie metody FMSF nie było wcześniej wykorzystywane do oceny funkcji śródbłonna u chorych na RZS i axSpA.

Wyniki przedstawiono w sposób bardzo szczegółowy w 31 tabelach i 8 rycinach. Wskaźnik reaktywnego przekrwienia (ang. Reactive Hyperemia Index) (RHI) ani wskaźnik HR nie różniły się istotnie u pacjentów z RZS i axSpA w porównaniu z grupą kontrolną. Pozostałe parametry: wazodylatacja tętnicy ramiennej po niedokrwieniu (FMD), tonometria tętnic obwodowych (PAT), czy metody oceniające mikrokrążenie skóry (FMSF) również nie wykazywały istotnych różnic. Niższe RHI (oceniający dysfunkcję śródbłonna obwodowego

mikrokrążenia), a także niższe FMD wiązały się z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

U 54 pacjentów z artropatiami zapalnymi, u których stwierdzono dysfunkcję śródbłonna głównych tętnic wyrażoną FMD < 7%, wykryto wyższe stężenia cholesterolu całkowitego i wyższe stężenie lipoprotein o małej gęstości. Z kolei podgrupa z wyższymi stężeniami białka C-reaktywnego (CRP >2 mg/l) miała istotnie wyższy FMD [%] niż podgrupa z wartością odcięcia CRP niższą niż 2 mg/l. Inne oceniane parametry nie różnicowały pacjentów z wyższym i niższym stężeniem cholesterolu lub CRP. HR index był niższy w podgrupie pacjentów z axSpA o mniejszej aktywności choroby. Nie wykryto jednak różnic w parametrach śródbłonna pomiędzy podgrupami axSpA, czyli ZZSK i nr-axSpA.

Na podkreślenie zasługuje fakt doboru optymalnie jednorodnych grup chorych pod względem ryzyka sercowo naczyniowego. We wcześniejszych pracach często oceniano heterogenne grupy pacjentów. Stwierdzane były istotne różnice w wieku, czasie trwania choroby oraz nieuwzględniano wpływu stosowanych leków m.in. GKS i NLPZ. W przedstawionej do oceny pracy funkcja śródbłonna była oceniana w sposób kompleksowy.

Dyskusja została przez Doktoranta przeprowadzona wyczerpująco z uwzględnieniem pełnej interpretacji wyników badań własnych w odniesieniu do nowoczesnych danych z piśmiennictwa. Rozdział ten jest napisany poprawnie, dowodząc że Doktorant jest zorientowany w omawianym temacie, doskonale zna współczesne piśmiennictwo, a także posiada wysoce krytyczny stosunek do uzyskanych wyników. Pracę kończy prezentacja sześciu wniosków, mających charakter podsumowujący. Logicznie sformułowane wnioski dotyczą ogółu przeprowadzonych badań. Najistotniejsze z nich to:

1. Młodzi pacjenci z RZS i axSpA bez klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego z umiarkowaną aktywnością choroby zachowali nienaruszoną funkcję śródbłonna makro- i mikronaczyniowego w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej.
2. W podgrupie pacjentów z wyższymi stężeniami TC i LDL, choć nadal pozostającymi w zakresie wartości niewymagających interwencji farmakologicznej, wykryto dysfunkcję śródbłonna głównych tętnic. Wskazuje to na potrzebę weryfikacji norm profilu lipidowego u pacjentów z artropatiami zapalnymi wykazujących zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe, podobnie jak uczyniono to w przypadku cukrzycy.

3. W podgrupie pacjentów z podwyższonym CRP i OB wykryto wyższe parametry FMD [%], wyższe wartości naprężenia ścinającego oraz szybkości ścinania. Sugeruje to wczesną kompensacyjną odpowiedź śródbłonka na ogólnoustrojowe zapalenie u młodych pacjentów z RZS i axSpA, jednak żaden z tych efektów nie był związany z aktywnością choroby.

4. Połączone metody oceny funkcji śródbłonka obejmujące normalizację na szybkość ścinania i naprężenia ścinające dostarczają bardziej szczegółowych informacji na temat heterogennej podatności na rozwój dysfunkcji śródbłonka u młodych pacjentów z zapalnymi chorobami reumatycznymi.

Przedstawiona praca prezentuje kompleksowe spojrzenie na problem dysfunkcji śródbłonka u chorych na RZS i zapalne spondyloartropatie u młodych pacjentów.

Wyniki uzyskanych badań wymagają kontynuacji na większych grupach chorych, ale dowodzą konieczności oceny funkcji śródbłonka także u młodych chorych na zapalne artropatie, co pozwoli na wdrożenie postępowania profilaktycznego.

Przed opublikowaniem wyników badań należy poprawić drobne i nieliczne pomyłki oraz sprecyzować niektóre sformułowania:

- tabela 5 nie jest intuicyjna w ocenie – lepiej byłoby wprowadzić dodatkowe kolumny przedstawiające osobno chorych na RZS i axSpA

- w tabelach 7-17 powinna być podana liczba ocenianych chorych

- tabela 8 – czy był wpływ MTX na funkcję śródbłonka - w tekście „wpływu nie było” w tabeli IS różnice w RHI

Pytania do Doktoranta:

U ilu chorych odstawiono GKS i NLPZ przed wykonanymi pomiarami i czy wpłynęło to na zmianę aktywności choroby?

U których młodych chorych na artropatie zapalne celowe jest stosowanie statyn?

Czy zaleciłby Pan stosowanie kanakinumabu u chorych po zawale z SRP >2mg% - wyniki badania CANTOS?

Czy są bezpieczne dawki GKS biorąc pod uwagę ryzyko sercowo naczyniowe?

Powyższe uwagi nie wpływają na końcową ocenę pracy. Przedstawioną mi do oceny pracę oceniam pod względem merytorycznym wysoko. Praca jest oryginalnym i nowoczesnym opracowaniem naukowym, spełniającym wszystkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Na podkreślenie zasługuje także dobra szata graficzna rozprawy. Doktorant osiągnął zaplanowany cel badawczy posługując się prawidłową metodyką badań w stosunku do założeń pracy. Należy podkreślić wartość praktyczną przedstawionej pracy. Doktorant wskazuje na potrzebę weryfikacji norm profilu lipidowego u pacjentów z artropatiami zapalnymi wykazujących zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe, podobnie jak uczyniono to w przypadku cukrzycy.

Przedstawiona rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktoranta, wykazuje umiejętności samodzielnego prowadzenia przez niego pracy naukowej, oraz stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Reasumując, przedkładam Wysokiej Radzie Dyscyplin Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Prof. dr hab. n med. Jerzy Świerkot



prof. dr hab. n. med.
JERZY ŚWIERKOT
Specjalista reumatolog
I chorób wewnętrznych
1477056

