



Dr hab. n. med. Ewa Wielosz, prof. UM
Katedra i Klinika Reumatologii,
Układowych Chorób Tkanki Łącznej
i Chorób Wewnętrznych,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin, 09.08.2024 r.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
zastępca przewodniczącego
M. Podhorska-Okołów
prof. dr hab. Małżenna Podhorska-Okołów

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpi. dnia	19-08-2024
L. dz. RN-BM/	M40

Recenzja rozprawy doktorskiej na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych
i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne

lek. Darii Cisło

zatytułowanej

“Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na spondyloartropatie zapalne”

Promotorem pracy jest prof. dr hab. n. med. Jerzy Świerkot

Prezentowana rozprawa doktorska porusza bardzo ważną tematykę dotyczącą problematyki rozwoju miażdżycy u chorych na spondyloartropatie zapalne z uwzględnieniem roli czynników standardowych występujących w populacji ogólnej jak i czynników bezpośrednio związanych z chorobą zapalną stawów i stosowanym leczeniem. Zgodnie z wytycznymi EULAR zaktualizowanymi w roku 2016 ryzyko sercowo-naczyniowe zostało dokładniej sprecyzowane w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów. Ryzyko to szacuje się mnożąc przez 1,5 wartość procentową uzyskaną przy użyciu skali ryzyka sercowo-naczyniowego stosowanych w populacji ogólnej. W przypadku spondyloartropatii zapalnych takich jak zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa czy łuszczycowe zapalenie stawów ryzyko to nie zostało do końca sprecyzowane. Biorąc pod uwagę częstość występowania spondyloartropatii zapalnych (ok. 0,5-1,5% populacji) oraz początek choroby w młodym wieku wskazany byłoby dokładniejsze sprecyzowanie ryzyka rozwoju miażdżycy w tej grupie pacjentów, a co za tym idzie wdrożenie postępowania profilaktycznego, które pozwoliłoby na uniknięcie poważnych nieodwracalnych powikłań takich jak udar mózgu, zawał serca czy nagły zgon sercowy.

Lekarz Daria Cisło w swojej pracy dokonała oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na spondyloartropatie zapalne. W mojej opinii wybór tematu rozprawy doktorskiej jest wysoce zasadny, nowatorski i bardzo użyteczny w codziennej praktyce klinicznej zarówno reumatologa jak i kardiologa. Wybór odpowiednich metod badawczych w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na spondyloartropatie zapalne nie tylko za pomocą odpowiednich

skali ale także badań obrazowych pozwoli na szybsze wyodrębnienie grupy chorych z miażdżycą subkliniczną, gdzie nie tylko standardowe czynniki ryzyka ale sam przebieg choroby zapalnej wpływa na rozwój tego powikłania. Dzięki takiemu działaniu można wdrożyć odpowiednie postępowanie farmakologiczne np.: zastosowanie statyn czy aspiryny i zapobiec poważnym powikłaniom narządowym a tym samym wydłużyć życie pacjentom.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lekarz Darii Cisło ma układ typowy dla tego typu opracowań i liczy 172 strony tekstu, wraz z bibliografią, streszczeniami w języku polskim i angielskim, spisem tabel, rycin, spisem treści oraz wykazem skrótów. Na bibliografię składa się 135 pozycji aktualnego piśmiennictwa związanego z tematyką rozprawy. Praca zawiera 64 tabele i 39 rycin, które znacznie ułatwiają jej interpretację. Pomocny podczas czytania jest wykaz stosowanych w pracy skrótów, zamieszczony na początku rozprawy, oraz spis tabel i ilustracji znajdujący się na końcu pracy. Bardzo wartościowe są także wypunktowane ograniczenia prezentowanych badań zamieszczone na końcu rozprawy.

Wstęp.

Na 23 stronach „Wstępu” Doktorantka w sposób kompetentny, szczegółowy i interesujący omawia zagadnienia związane z tematyką rozprawy doktorskiej. Bardzo szczegółowo opisuje patogenezę rozwoju miażdżycy, udział poszczególnych komórek odpowiedzi immunologicznej. Kolejno opisuje kryteria klasyfikacyjne i podział spondyloartropatii zapalnych, oddzielnie omawiając szczegółowo zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa jak i łuszcycowe zapalenie stawów. W kolejnych podrozdziałach Doktorantka skupia się na epidemiologii standardowych i niestandardowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w spondyloartropatiach zapalnych i omawia paradoks lipidowy. Na końcu wstępu opisane są wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Reumatologicznego profilaktyki sercowo-naczyniowej. Podział na rozdziały i podrozdziały znacząco ułatwia czytanie i porządkuje tematy wybrane do omówienia.

W mojej opinii opisy i omówienia zawarte we „Wstępie” są dobrym, logicznym i teoretycznym wprowadzeniem do kolejnych części pracy oraz uzasadnieniem do przeprowadzenia badania. Świadczą o obszernej wiedzy Doktorantki w prezentowanej tematyce.

Hipotezy i cel pracy.

Założeniem pracy, jest ocena ryzyka sercowo-naczyniowego przeprowadzona z zastosowaniem skali Pol-SCORE i SCORE-2 na podstawie występowania standardowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie chorych z zeszytniającym zapaleniem stawów i łuszcycowym zapaleniem stawów oraz doszacowanie poziomów tego ryzyka w oparciu o badanie obrazowe usg tętnic szyjnych z wykazaniem obecności blaszki miażdżycowej.

Ponadto, za cele szczegółowe badania przyjęto: ocenę częstości występowania standardowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie chorych ze spondyloartropatiami zapalnymi, ocenę powikłań narządowych w obrębie serca u chorych na spondyloartropatie oraz ocenę zależności występowania blaszek miażdżycowych i miażdżycy subklinicznej od wybranych standardowych modyfikowanych i niemodyfikowanych oraz niestandardowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Godny uwagi jest praktyczny aspekt pracy, gdyż może pomóc w dokładnym oszacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego w przebiegu chorób zapalnych stawów i pozwolić na wdrożenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego. W mojej opinii cele pracy są przedstawione jasno i konkretnie.

Materiał i metody badawcze.

W Rozdziale „Materiał i metody” Doktorantka na 6 stronach w sposób uporządkowany i precyzyjny opisuje charakterystykę grupy badanej (95 chorych w tym 32 z ŁZS i 63 z ZZSK). Dużą wartością badania jest obecność 27-osobowej grupy kontrolnej oraz skrupulatny dobór grupy badanej z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia jak cukrzyca czy inne powikłania sercowo-naczyniowe. Poza danymi ankietowymi, u każdego pacjenta wykonywano badania laboratoryjne, 24-godzinne EKG metodą Holtera, badanie echokardiograficzne serca, badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych. W celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego użyto skali Pol-SCORE oraz SCORE2. Wszystkie niezbędne informacje dotyczące metodyki badań podane są szczegółowo i kompetentnie, wraz ze skrupulatnym opisem obliczeń statystycznych.

Wyniki badań.

Rozdział rozprawy „Wyniki” przedstawiono na 68 stronach, w 6 podrozdziałach. Zawiera on opisy tekstowe uzyskanych wyników, szczegółowe tabele i kolorowe ryciny, doskonale dokumentujące uzyskane wyniki badań.

W pierwszym podrozdziale zaprezentowano szczegółową charakterystykę badanej grupy. Stwierdzono, że pacjenci z ZZSK mieli istotnie wyższe CRP w porównaniu do chorych z ŁZS. Dokładnie przeanalizowano stosowane terapie. Drugi podrozdział poświęcony jest wynikom oznaczania frakcji lipidowych. W grupie chorych na ZZSK wykazano silną ujemną korelację pomiędzy stężeniem CRP a stężeniem cholesterolu całkowitego, LDL, HDL oraz non-HDL. W kolejnym podrozdziale Doktorantka opisuje wyniki 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera, stwierdzając istotnie wyższą maksymalną częstość rytmu serca w ŁZS i ZZSK w porównaniu do grupy kontrolnej. Częstość pobudzeń nadkomorowych w spondyloartropatiach była istotnie statystycznie zależna od wieku. Czwarty podrozdział opisuje wyniki badania echokardiograficznego. Zaobserwowano częstsze występowanie poszerzenia aorty wstępującej w ZZSK w porównaniu do grupy kontrolnej i ŁZS. Płyn w worku

osierdziowym oraz indeksowane różnice objętości lewego przedsionka stwierdzono istotnie częściej w ŁZS w porównaniu do grupy kontrolnej. Kolejny podrozdział poświęcony jest wynikom oceny ultrasonograficznej tętnic szyjnych, oceny zależności występowania blaszek miażdżycowych i miażdżycy subklinicznej od wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych. Wykazano, że obecność blaszek miażdżycowych w ZZSK oraz u mężczyzn z ZZSK istotnie koreluje z wiekiem i czasem trwania choroby. U chorych z ŁZS występowanie blaszek miażdżycowych jest zależne od stężenia cholesterolu całkowitego i trójglicerydów, a w grupie mężczyzn z ŁZS od BMI. Zwraca uwagę mała liczebność grup z obecnością blaszek miażdżycowych po podziale w zależności od płci w związku z tym w celu zwiększenia wiarygodności wyników należałoby kontynuować badania na większej grupie pacjentów. Podsumowując wyniki dotyczące występowania miażdżycy subklinicznej stwierdzono korelację z wiekiem, czasem trwania choroby występowaniem dyslipidemii, stężeniem cholesterolu całkowitego, LDL i wartością wskaźnika aterogennego u chorych na ZZSK. Podobne korelacje stwierdzono w grupie mężczyzn z ZZSK. U chorych na ŁZS występowanie miażdżycy subklinicznej wykazało istotną statystyczną zależność od wieku i nadciśnienia tętniczego, a u mężczyzn z ŁZS dodatkowo od BMI. W grupie kobiet z ŁZS obecność miażdżycy subklinicznej korelowała również z wiekiem oraz stężeniem cholesterolu LDL i non-LDL. W grupie chorych na spondyloartropatie zapalne Doktorantka, nie wykazała zależności zarówno występowania blaszek miażdżycowych jak i miażdżycy subklinicznej od aktywności choroby. Wyniki zawarte w ostatnim podrozdziale podkreślają konieczność reklasyfikacji chorych na spondyloartropatie zapalne ocenianych za pomocą standardowych skali Pol-SCORE i SCORE2 z grupy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego do grupy wysokiego/bardzo wysokiego ryzyka po uwzględnieniu mnożnika x 1,5 stosowanego wg wytycznych w RZS oraz obecności blaszki miażdżycowej i miażdżycy subklinicznej w badaniu ultrasonograficznym tętnic szyjnych. Jest to bardzo istotny aspekt rozprawy doktorskiej, gdyż Doktorantka udowadnia, że u chorych na spondyloartropatie zapalne w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego poza stosowaniem powszechnie używanych skali istnieje konieczność uwzględnienia badań obrazowych wykrywających subkliniczną miażdżycę. Wszystkie zgromadzone wyniki zaprezentowane są w dobrze zaplanowanych tabelach oraz na przejrzystych rycinach, co znacznie ułatwia zapoznanie się z nimi oraz wyciąganie wniosków. Świadczą one o dojrzałości naukowej Doktorantki.

Dyskusja.

Dyskusja zawarta na 30 stronach stanowi wartościową część rozprawy i w pełni pozwala na stwierdzenie kompetencji merytorycznych Doktorantki, która doskonale udokumentowuje

zasadność wyboru tematu pracy, prawidłowo analizując wyniki własnych badań, odnosząc się do danych z dostępnej literatury. Doktorantka podkreśla, iż skale ryzyka SCORE nie doszacowują rzeczywistego ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na spondyloartropatie zapalne. Istnieje konieczność oceny obecności blaszek miażdżycowych stosując obrazowe badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych. Kolejnym godnym uwagi aspektem opisywanym w dyskusji, który jest poruszany zarówno w pracach naukowych jak i w obecnym badaniu jest problem paradoksu lipidowego, gdyż u chorych na spondyloartropatie zapalne wskutek przewlekłego procesu zapalnego dochodzi do zmian jakościowych dotyczących cholesterolu HDL i LDL oraz spadek stężenia cholesterolu całkowitego. O przejściowym charakterze opisywanych zjawisk świadczy wzrost stężenia cholesterolu przy obniżaniu się wskaźników zapalnych pod wpływem stosowanych terapii. W mojej opinii dyskusja jest przeprowadzona prawidłowo, łącząc wyniki obecnego badania z danymi dostępnymi w piśmiennictwie. Uwzględnia także implikacje kliniczne prowadzonych badań.

Wnioski.

Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano sześć trafnych wniosków, które wskazują, że cel postawiony pracy został zrealizowany. Doktorantka udowodniła iż:

1. Do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na spondyloartropatie zapalne należy używać obecnie obowiązującej skali SCORE2, gdyż wcześniej używana skala Pol-SCORE zaniża ryzyko sercowo-naczyniowe.
2. U chorych na spondyloartropatie zapalne skala SCORE2 i skala Pol-SCORE nie oszacowują właściwie ryzyka sercowo-naczyniowego, co jest związane z nakładaniem się niestandardowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.
3. Do powikłań narządowych w układzie krążenia w ZZSK należy poszerzenie średnicy aorty piersiowej oraz zaburzenie morfologii i funkcji zastawki aortalnej, a także obecność płynu w worku osierdziowym w całej grupie spondyloartropatii.
4. W ZZSK wiek oraz czas trwania choroby są najsilniejszymi czynnikami ryzyka występowania blaszki miażdżycowej. W ŁZS występowanie blaszek miażdżycowych wykazuje korelację ze stężeniem cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, a u mężczyzn z BMI.
5. Badanie usg tętnic szyjnych może skutkować reklasyfikacją ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na spondyloartropatie zapalne.
6. Wymagane są dalsze badania w celu sformułowania wskazań do oceny ultrasonograficznej tętnic szyjnych u chorych na spondyloartropatie zapalne.

Bibliografia.

Piśmiennictwo obejmuje najnowsze publikacje, jest aktualne i dobrze tematycznie dobrane. Zwięzłe streszczenie w języku polskim i angielskim pozwala zorientować się w istocie pracy i uzyskanych wynikach.

Przedstawioną do recenzji rozprawę, ze względu na aktualność tematu oraz istotne przesłanie kliniczne oceniam bardzo wysoko. Doktorantka podkreśliła potrzebę zastosowania badań obrazowych w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie chorych na spondyloartropatie zapalne, Istnieje konieczność indywidualnego podejścia do pacjenta. Należy barć pod uwagę, że chorzy na spondyloartropatie są szczególną grupą pacjentów z obecnością niestandardowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego jak przewlekły proces zapalny czy stosowane terapie, w przypadku której powszechnie używane skale mogą zaniżać ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Wykrycie podwyższonego ryzyka sercowo - naczyniowego pozwoli na szybsze wdrożenie profilaktyki i uniknięcie wystąpienia poważnych powikłań sercowo-naczyniowych a tym samym poprawi jakość i długość życia chorych na spondyloartropatie zapalne.

Z obowiązku recenzenta pozwolę sobie zadać dwa pytania Doktorantce:

1. Jakie skale poza skalą BASDAI są wykorzystywane w ocenie aktywności choroby w przebiegu ZZSK oraz ŁZS?
2. W związku z nakładaniem się tradycyjnych czynnikowa. ryzyka sercowo-naczyniowego na niestandardowe takie jak wysoka aktywność choroby zapalnej stawów czy istnieją prace oceniające zależność pomiędzy miażdżycą subkliniczną czy obecnością blaszek miażdżycowych a aktywnością ZZSK ocenianą przy użyciu wskaźnika ASDAS ?

W podsumowaniu uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lekarz Darii Cisło posiada bardzo dużą wartość naukową, kliniczną i praktyczną. Jest pracą nowatorską, otwiera perspektywę na wyodrębnienie chorych ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym w przebiegu spondyloartopatii zapalnych, a co za tym idzie szybsze wprowadzenie leczenia profilaktycznego. Ponadto przedstawione badania mają charakter interdyscyplinarny, wiążąc różne obszary dziedzin medycyny – reumatologii oraz kardiologii. Recenzowana rozprawa odpowiada w pełni wymaganiom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). W związku z tym uprzejmie zwracam się z

wnioskiem do Wysokiej Rady Dyscyplin Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarz Darii Cisło do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie przedkładam wniosek o wyróżnienie ocenianej pracy.

Dr hab. n. med. Ewa Wielosz, prof. UML

Dr hab. n. med. Ewa Wielosz, prof. UML
specjalista internista
specjalista reumatolog
1358884

Ewa Wielosz

...
...
...
...
...

Di job a what two weeks ago (1991)

...
...
...

...