

wzrost 14.01.2019
M. Poelnorska-Olobas

Dr hab. n. med. Bożena Targońska-Stępnik
Katedra i Klinika Reumatologii
i Układowych Chorób Tkanki Łącznej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin, 07.01.2019 r.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu DZIEKANAT WYDZIAŁU LEKARSKIEGO	
wpl. dnia	10-01-2019
L.dz. DL/	78/19
Znak sprawy DL/	

Recenzja rozprawy doktorskiej na stopień doktora nauk medycznych

ppłk. lek. Grzegorza Rozumka

zatytułowanej

**„Wpływ terapii lekami biologicznymi na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego
u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów”**

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

Pracę wykonano w Klinice Chorób Wewnętrznych 4. Wojskowego Szpitala Klinicznego
we Wrocławiu.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, immunologicznie zależną, układową chorobą zapalną, której dominującymi cechami w obrazie klinicznym jest zapalenie błony maziowej i postępujące uszkodzenie wielu stawów, a u większości chorych występują również objawy pozastawowe. W porównaniu z populacją ogólną, chorych na RZS cechuje istotne skrócenie oczekiwanego czasu życia, a także o co najmniej 50% większa umieralność, spowodowana najczęściej chorobami układu sercowo-naczyniowego (ChUSN), co jest związane z przedwczesnym rozwojem miażdżycy. Ostatnio RZS traktowane jest jako niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, podobnie jak cukrzyca. Wyróżnia się kilka grup czynników, które w przebiegu RZS odpowiadają za niekorzystny profil prognostyczny: przewlekły, układowy proces zapalny wpływający bezpośrednio na układ naczyniowy, środki farmakologiczne stosowane w terapii oraz tradycyjne czynniki ryzyka ChUSN [płeć męska, wiek, palenie papierosów, wywiad rodzinny w kierunku choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, cukrzyca, wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², mała aktywność fizyczna].

W populacji ogólnej udowodniono, że wiele mediatorów zapalenia odgrywa istotną rolę w patogenezie miażdżycy: czynnik martwicy nowotworu (TNF), interleukina 6 (IL-6), białko osoczowe amyloidu A (SAA), VEGF, cząsteczki adhezyjne [E-selektyna, cząsteczka adhezji

komórkowej naczyń 1 (VCAM-1), cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1)], mieloperoksydaza (MPO). W wyniku odpowiedzi zapalnej w ścianie naczynia tworzą się złogi lipidów, komórek zapalnych, mięśni gładkich, powstają blaszki miażdżycowe, dochodzi do pogrubienia ściany naczynia i zwężenia jego światła. Wśród chorych na RZS potwierdzono również większą częstość izolowanej dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca, związanej z czasem trwania choroby i stężeniem IL-6, co sugeruje wpływ przewlekłego procesu zapalnego na czynność mięśnia serca. Podczas leczenia preparatami anty-TNF obserwuje się nie tylko zmniejszenie aktywności RZS, ale także poprawę funkcji śródbłonna naczyniowego, zmniejszenie wartości cIMT oraz wskaźnika śmiertelności chorych.

W pewnych sytuacjach klinicznych, szczególnie wobec zwiększonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, ale przy braku jawnych objawów klinicznych, standardowa ocena ChUSN jest niewystarczająca. Trwają poszukiwania biomarkerów i/lub metod obrazowych, które umożliwiłyby diagnostykę powikłań w fazie subklinicznej, dając szansę na skuteczne postępowanie profilaktyczne lub terapeutyczne. Rozważa się także wpływ leczenia modyfikującego przebieg choroby na ryzyko sercowo-naczyniowe, szczególnie leków biologicznych, które są stosowane u chorych na najcięższą postać RZS. Są to leki dostępne dopiero od kilkunastu lat na rynku farmaceutycznym, tym samym wiedza o ich działaniu jest nadal niepełna i wymaga stałej aktualizacji.

Dlatego w mojej opinii wybór tematu rozprawy doktorskiej lek. Grzegorza Rozumka jest trafny, wysoce zasadny i dobrze wpisuje się w tematykę badań nad przebiegiem i powikłaniami występującymi w przebiegu RZS oraz efektów leczenia immunomodulującego.

Układ pracy i struktura podziału treści

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lek. Grzegorza Rozumka ma układ typowy dla tego typu opracowań i liczy 111 stron tekstu, wraz ze streszczeniami i bibliografią. Na bibliografię składa się 107 pozycji aktualnego piśmiennictwa związanego z tematyką rozprawy. Praca zawiera 11 tabel i 41 rycin. Na początku rozprawy, przed wstępem zamieszczono spis stosowanych w pracy skrótów.

Uwagi recenzenta: Nie załączono spisu tabel i rycin, który przy znacznej ich liczbie mógłby ułatwić czytanie pracy i korzystanie z informacji zawartych na rycinach i w tabelach.

Ocena merytoryczna.

Wykaz skrótów.

Zamieszczony na początku rozprawy, tuż po spisie treści, spis stosowanych w pracy skrótów jest bardzo pomocny podczas czytania.

Uwagi recenzenta: Przedstawiono rozwinięcie wielu skrótów stosowanych następnie w opisie badania echokardiograficznego, brakuje jednak rozwinięcia skrótów niektórych parametrów ocenianych w badanej grupie (IVSD, FS, LVPVD).

Określenie „E/A” nie jest rozwinięciem określenia „wydolność rozkurczowa serca”, jest natomiast wskaźnikiem stosowanym w ocenie echokardiograficznej wydolności rozkurczowej (stosunek napływu wczesnorozkurczowy-fala E do napływu późnorozkurczowego-fala A).

Wstęp.

Na 17 stronach Doktorant w sposób kompetentny i interesujący omawia zagadnienia związane z RZS, patogenezą, przebiegiem i powikłaniami choroby oraz wprowadza informacje o przedmiocie i metodach badań.

W początkowej części „Wstępu” Autor podaje informacje ogólne na temat RZS oraz omawia patogenezę i zaburzenia immunologiczne w przebiegu choroby. Zwraca uwagę na zwiększone ryzyko śmierci ze wszystkich przyczyn, szczególnie z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na RZS. Następnie szeroko omawia przyczyny, które mogą odpowiadać za zwiększoną śmiertelność. Omawia w sposób zwięzły i konkretny, kolejno znaczenie dysfunkcji śródbłonka naczyń w rozwoju miażdżycy oraz wpływ procesu zapalnego na zaburzenie czynności śródbłonka; znaczenie tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na RZS (palenie tytoniu, zaburzenia lipidowe, otyłość).

W dalszej kolejności wprowadza informacje na temat metod oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, wśród nich oceny ultrasonograficznej grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej (cIMT) wraz z oceną obecności blaszek miażdżycowych; omawia znaczenie badania cIMT i obecności blaszek miażdżycowych w populacji ogólnej dla oraz u chorych na RZS.

Kolejną szczegółowo omawianą metodą badań, umożliwiającą ocenę śródbłonka naczyń jest pomiar stopnia rozszerzenia tętnicy ramiennej po uprzedniej okluzji (FMD), z uwzględnieniem jej znaczenia w populacji ogólnej i u chorych na RZS.

Następnie Autor przedstawia informacje na temat wykorzystania badania echokardiograficznego (ECHO) serca dla oceny powikłań sercowo-naczyniowych, szczególnie u chorych bez objawów klinicznych niewydolności serca. Dokładnie omówiono podział niewydolności serca oraz wskaźniki echokardiograficzne pozwalające na rozpoznanie niewydolności serca.

W dalszej części „Wstępu” podane są informacje na temat znaczenia badania elektrokardiograficznego (EKG) oraz 24-godzinnego EKG metodą Holtera dla określenia ryzyka sercowo-naczyniowego, jako metod nieinwazyjnych, łatwo powtarzalnych i

powszechnie dostępnych. Omówiono również znaczenie badania kapilaroskopowego dla oceny zmian naczyniowych u chorych na RZS.

W dalszej kolejności zawarto omówienie wpływu aktywności RZS (zapalnej i immunologicznej) na zwiększenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Dokładnie opisano rolę fizjologiczną śródbłonna naczyniowego oraz wytwarzane przez śródbłonek substancje. Przedstawiono zaburzenia prowadzące do rozwoju zmian miażdżycowych. Podkreślono rolę długotrwałego procesu zapalnego jako głównego czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na RZS.

Na zakończenie wstępu Autor omawia wpływ leczenia modyfikującego przebieg choroby (LMPCh) na ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na RZS, szczególnie w razie dużej aktywności choroby. Z obserwacji klinicznych wynika, że zarówno konwencjonalne syntetyczne LMPCh (ksLMPCh), jak również biologiczne LMPCh (bLMPCh) wywierają efekt korzystny i powodują zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Omawiana jest również rola glukokortykosteroidów (GKS), wpływających zarówno korzystnie, jak i negatywnie na ryzyko sercowo-naczyniowe podczas terapii aktywnych postaci RZS. Autor zwraca uwagę na znaczenie hiperhomocysteinemii, jako niezależnego czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego który może być związany z terapią metotreksatem (MTX) czyli lekiem pierwszego wyboru w leczeniu aktywnych postaci RZS.

W mojej opinii opisy i omówienia zawarte we „Wstępie” są dobrym i logicznym teoretycznym wprowadzeniem do części eksperymentalnej pracy i uzasadnieniem do prowadzenia tych badań.

Uwagi recenzenta: W tekście „Wstępu” Doktorant używa zamiennie określeń „chory z RZS” lub „chory na RZS”. Wskazane jest ujednoczenie tych określeń. W opinii recenzenta właściwe jest stosowanie sformułowania „chory na RZS”.

Biorąc pod uwagę obszerność, wskazane byłoby dokonanie podziału całości wstępu na podrozdziały. Ułatwiłoby to znacząco czytanie i uporządkowanie tematów wybranych do omówienia.

Cel pracy.

Cel główny pracy jest przedstawiony jasno i konkretnie, dotyczy przeprowadzenia oceny wpływu leczenia bLMPCh na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na RZS, przy wykorzystaniu metod opisanych we wstępie.

Dodatkowym celem pracy była identyfikacja chorych należących do grupy wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

Uwagi recenzenta: Treścią rozdziału „Cel pracy” powinien być jedynie jasno sformułowany cel, dla którego podjęto przeprowadzenie badań. Nie jest potrzebne przytaczanie treści ogólnych, które zostały już przedstawione we „Wstępie”.

Material i metody.

Rozdział „Material i metody” przedstawiony na 16 stronach opisuje w sposób uporządkowany i precyzyjny metodykę zastosowaną przez Doktoranta do zrealizowania celu pracy. Wszystkie niezbędne informacje dotyczące metodyki badań podane są szczegółowo i kompetentnie, wraz ze skrupulatnym opisem metod badań laboratoryjnych oraz obliczeń statystycznych.

Grupa badanych chorych na RZS nie jest duża, jednak zwraca uwagę niezwykle dokładna ocena chorych w trakcie obserwacji, z częstymi wizytami kontrolnymi, z zastosowaniem wielu metod obrazowania oceniających czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, z oceną różnorodnych markerów zapalnych i immunologicznych związanych z uszkodzeniem naczyń w przebiegu przewlekłej choroby zapalnej.

Uwagi recenzenta: W opisie osób badanych brakuje omówienia grupy kontrolnej, z uwzględnieniem informacji: jakie osoby weszły w skład grupy kontrolnej, czy były to osoby zdrowe, czy wyraziły zgodę na udział w badaniu, jakie badania przeprowadzono w grupie kontrolnej. Niektóre z tych informacji zawarte są w tabelach i podrozdziale „Charakterystyka kliniczna grupy chorych na RZS i grupy kontrolnej”, jednak nie są wyraźnie wyszczególnione i trzeba ich poszukiwać w tekście.

W podrozdziale 4.1. „Metody badań układu sercowo-naczyniowego” opisano sposób kalkulacji wskaźnika E/A w ECHO serca. Jednak ten parametr nie był uwzględniony w prezentowanej pracy w ocenie chorych. Można zrezygnować z tego opisu w desertacji.

Wyniki.

Rozdział rozprawy „Wyniki” przedstawiono na 41 stronach, w 9 podrozdziałach. Zawiera opisy tekstowe uzyskanych wyników, szczegółowe tabele i kolorowe ryciny, doskonale dokumentujące uzyskane wyniki badań.

W pierwszym podrozdziale przedstawiono wyniki badań uzyskanych w grupie chorych na RZS oraz w grupie kontrolnej: badań laboratoryjnych oceniających parametry zapalne i metaboliczne oraz badań cIMT, FMD i ECHO serca, a następnie zaprezentowano porównanie wartości badań między ocenianymi grupami wraz z analizą statystyczną.

W następnym podrozdziale zaprezentowano wyniki oceny aktywności klinicznej RZS u chorych w kolejnych miesiącach (1, 3, 6, 12, 18) w trakcie terapii lekiem biologicznym. Przedstawiono zmieniające się pod wpływem leczenia parametry: wskaźnik aktywności choroby w 28 stawach (DAS28), stężenie białka C-reaktywnego (CRP), wartość OB, liczbę

stawów bolesnych, liczbę stawów obrzękniętych, nasilenie aktywności choroby w opinii chorego wyrażone w wizualnej skali analogowej (VAS).

W trzecim podrozdziale zaprezentowano i analizowano wyniki badania parametrów układu sercowo-naczyniowego u chorych na RZS, w kolejnych miesiącach (1, 12, 18) w trakcie terapii lekiem biologicznym: wyniki cIMT, FMD.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono i analizowano wyniki badań parametrów metabolicznych u chorych na RZS, w kolejnych miesiącach (1, 6, 12) w trakcie terapii lekiem biologicznym: stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji cholesterolu LDL, HDL, wartość wskaźnika aterogenności, stężenie kwasu moczowego, homocysteiny oraz fibrynogenu.

W szóstym podrozdziale przedstawiono i analizowano wyniki badania ECHO serca u chorych na RZS, w kolejnych miesiącach (1, 12, 18) w trakcie terapii lekiem biologicznym, z uwzględnieniem wielu parametrów: LVEDD, IVSD, LA, FS, RVEDD. Przeprowadzono również szczegółową analizę porównawczą i statystyczną wyników badań ECHO serca w grupie chorych na RZS i grupie kontrolnej.

W siódmym podrozdziale przedstawiono analizę czynników, które mogą decydować o szybkiej poprawie w trakcie leczenia biologicznego.

W kolejnym podrozdziale przeprowadzono analizę porównawczą parametrów angiogenezy u chorych na RZS, w kolejnych miesiącach (1, 3) w trakcie terapii lekiem biologicznym (FGF2, angiopoetyna I, angiopoetyna II, endostatyna, VEGF).

Na zakończenie, w dziewiątym podrozdziale przedstawiono analizę korelacji w trakcie terapii lekiem biologicznym chorych na RZS, pomiędzy ocenianymi parametrami zapalnymi i charakteryzującymi układ sercowo-naczyniowy, parametrami sercowo-naczyniowymi i parametrami angiogenezy.

Wszystkie zgromadzone wyniki zaprezentowane są w dobrze zaplanowanych tabelach oraz na przejrzystych rycinach, co znacznie ułatwia zapoznanie się z wynikami oraz wyciąganie wniosków. Szczególnie ciekawą częścią wyników jest analiza porównawcza licznych parametrów układu sercowo-naczyniowego zmieniających się u chorych w trakcie leczenia biologicznego, uzyskane wyniki są interesujące i warte opublikowania.

Uwagi recenzenta: Istnieje niespójność numeracji podrozdziałów w „Spisie treści” i w tekście rozprawy: w spisie treści uwzględniono 10 podrozdziałów, w treści jest 9 podrozdziałów. Należy poprawić numerację w „Spisie treści”.

Pod tabelami konieczne jest umieszczenie pełnego rozwinięcia nazw dla skrótów stosowanych w tabelach.

Tytuły tabel i rycin powinny być precyzyjne, powinny wskazywać jednoznacznie dla której grupy (chorych na RZS czy kontrolnej) prezentowane są wyniki oraz wskazywać czas wykonania tych badań.

Na rycinach należy uwzględnić jednostki przy osiach wykresów. Na rycinach 7-13 oraz 15-26, na osi poziomej oznaczenie „1” odnosi się w opinii recenzenta do początku leczenia, może jednak zostać odczytane jako 1. miesiąc po rozpoczęciu leczenia. Dlatego oznaczenie to powinno być zmienione i oznaczone jako, na przykład „0” lub „przed leczeniem”.

W tabeli 3 i 4 nie przedstawiono wyników badań AlAT, AspAT oraz kreatyniny, natomiast w tabeli 5 pojawiło się porównanie wyników tych badań pomiędzy grupą chorych na RZS i grupą kontrolną. Należy uzupełnić brakujące wyniki w tabelach.

Dyskusja.

Dyskusja zawarta na 14 stronach stanowi wartościową część rozprawy i w pełni pozwala na stwierdzenie kompetencji merytorycznych Doktoranta, który krytycznie analizuje wyniki własnych badań, interpretując je w odniesieniu do danych z dostępnej literatury.

Uwagi recenzenta: Zawarte w dyskusji opisy znaczenia, norm lub metod badań (na przykład FMD, ECHO serca, homocysteina), w opinii recenzenta mogą być przeniesione do rozdziałów „Wstęp” lub „Materiał i metody”.

Piśmiennictwo jest w całej dysertacji cytowane w kolejności pojawiania się w tekście. Tymczasem na stronie 82, pomiędzy numerami 71 i 72 piśmiennictwa pojawia się numer 106, a na stronie 84, pomiędzy numerami piśmiennictwa 73 i 74 występuje numer 107. Numeracja piśmiennictwa powinna być konsekwentna, wymaga korekty.

Wnioski.

Wnioski zostały przedstawione w postaci dziewięciu punktów. Wnioski są trafne i dobrze sformułowane oraz wskazują, że cel postawiony pracy został zrealizowany.

Streszczenie.

Rozprawę kończy zwięzłe streszczenie w języku polskim oraz w języku angielskim, które pozwalają na zorientowanie się w istocie pracy i uzyskanych wynikach.

Bibliografia.

Piśmiennictwo obejmuje najnowsze publikacje, jest aktualne i dobrze tematycznie dobrane. Jest cytowane w kolejności pojawienia się w tekście dysertacji.

Uwagi recenzenta: sposób cytowania pozycji piśmiennictwa nie jest całkowicie jednolity. W przypadku części publikacji podawany jest oprócz roku i tomu także numer zeszytu; w kilku

przypadkach występują różne czcionki (na przykład pozycje 79-81). Przed ostatecznym przygotowaniem pracy do druku konieczne jest ujednoczenie metody powoływania się na publikacje.

Uwagi krytyczne.

Uwagi recenzenta dotyczące pracy zostały przedstawione w tekście przy omawianiu poszczególnych rozdziałów. Komentarze ze strony recenzenta dotyczą głównie zagadnień związanych z procesem technicznym opracowywania i prezentacji wyników. Dlatego też uwagi te w niczym nie obniżają wartości merytorycznej pracy przedstawionej do recenzji, która ze względu na aktualność tematu oraz istotne przesłanie kliniczne oceniam wysoko.

Wniosek końcowy: uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lek. Grzegorza Rozumka posiada dużą wartość naukową i kliniczną oraz odpowiada w pełni wymaganiom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dn. 14 marca 2003 r. 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 zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, o dopuszczenie lek. Grzegorza Rozumka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Bożena Targońska-Stępniać

Dr hab. n. med.
BOŻENA TARGOŃSKA-STĘPNIĄK
Specjalista Chorób Wewnętrznych
Specjalista Reumatolog
27 1 76 6 1