

Łódź, dnia 06.11.2014 r.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba
Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej
i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Kniaziewiczza 1/5
91-347 Łódź

Dziekanat
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
wpłynęło dn. 2014 L.I.S. 25
podpis I.dz.

OCENA

pracy na stopień doktora nauk medycznych

lek. med. Katarzyny Dworniak

**p.t. "Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z twardziną
układową lub toczeniem rumieniowatym układowym"**

Zarówno twardzina układowa jak i toczeń rumieniowaty układowy należą do grupy kolagenoz – chorób tkanki łącznej o bardzo szerokim spektrum objawów skórnych i narządowych i często ciężkim przebiegu oraz poważnym rokowaniu.

Twardzina jest autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej dotycząca skóry i narządów wewnętrznych, której istotą jest immunologicznie uwarunkowane włóknienie poprzedzone zmianami naczyniowymi i aktywacją układu immunologicznego. W etiopatogenezie uwzględnia się rolę czynników genetycznych i środowiskowych. Wyróżnia się dwie główne odmiany twardziny układowej: SSc – twardzinę układową ograniczoną (*limited scleroderma*) z podtypem CREST oraz twardzinę z uogólnionymi stwardnieniami (*diffuse scleroderma*), które różnią się od siebie objawami skórными i przebiegiem, natomiast zmiany narządowe są takie same.

Toczeń rumieniowaty to również autoimmunizacyjna choroba tkanki łącznej, w przebiegu której istotną rolę odgrywają tworzące się w krążeniu kompleksy immunologiczne. Odkładając się w skórze i narządach wewnętrznych prowadzą do ich uszkodzenia. Etiopatogeneza jest złożona i nie w pełni wyjaśniona.

U osób genetycznie predysponowanych, czynniki endogenne (psychogenne, hormonalne) i egzogenne (infekcyjne, toksyczne, dieta, leki, promieniowanie ultrafioletowe) mogą być powodem przekroczenia progu tolerancji i nadmiernego pobudzenia limfocytów B do produkcji przeciwciał skierowanych przeciwko własnym antygenom. W złożonej etiopatogenezie obu tych chorób zwraca się uwagę na przewlekły stan zapalny oraz nasilone objawy stresu oksydacyjnego.

Należy podkreślić, iż choroby układu krążenia należą do spektrum zmian narządowych w naturalnym przebiegu tych chorób i stanowią często główną przyczynę zgonów a pacjenci mogą mieć podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe.

Z tego względu właściwe i zasadne było podjęcie się przez Doktorantkę szczegółowej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z SSc oraz SLE. Badania te zostały poszerzone o badanie USG tętnic szyjnych, ocenę wybranych parametrów echokardiograficznych, ocenę całodobowego EKG metodą Holtera a także cały szereg badań biochemicznych wybranych parametrów stresu oksydacyjnego oraz ocenę mikrolepkości błon erytrocytarnych.

Realizacja tych ambitnych celów pracy została przedstawiona w rozprawie obejmującej 203 strony maszynopisu, zawierającej 20 tabel z których 11 zamieszczono we wstępie pracy, 2 w rozdziale metody badań a pozostałe 7 ilustruje wyniki badań własnych oraz 61 rycin w tym 4 zawarte we wstępie pracy, 2 ilustrują kryteria oraz program badania a pozostałe dokumentują wyniki badań własnych.

Układ rozprawy obejmuje takie rozdziały jak: wstęp, założenia, hipotezy badania, cele pracy, kryteria oraz program badania, metody badania, wyniki badań, dyskusję, ograniczenia i kierunki dalszych badań, wnioski, streszczenia, oraz piśmiennictwo.

We wstępie Doktorantka przedstawiła definicję, etiopatogenezę, obraz kliniczny oraz kryteria klasyfikacyjne i leczenie twardziny układowej i toczenia rumieniowatego układowego. Następnie przedstawiła wszystkie możliwe zmiany patologiczne w układzie krążenia w przebiegu tych chorób tkanki łącznej oraz omówiła pojęcie ryzyka sercowo-naczyniowego szczególnie u kobiet. W dalszej części wstępu Autorka scharakteryzowała pojęcie stresu oksydacyjnego i jego znaczenie w patogenezie miażdżycy oraz rolę czynników aktywności antyoksydacyjnej osocza w zapobieganiu następstwom tego stresu. Ze względu na rolę błon erytrocytarnych w tworzeniu blaszki miażdżycowej ostatni rozdział wstępu został poświęcony płynności błon erytrocytarnych.

Redakcja tego rozdziału wskazuje na doskonałe przygotowanie teoretyczne Autorki. Podobny wniosek wypływa z analizy 335 pozycji piśmiennictwa. Jest to literatura dobrze dobrana tematycznie, obejmująca także pozycje z ostatnich lat, podporządkowana celom pracy.

Materiał badany obejmował 82 kobiety, w tym 30 kobiet z rozpoznaną twardziną układową, 24 kobiety z toczeniem układowym oraz 28 kobiet wybranych losowo z populacji ogólnej, które stanowiły grupę porównawczą.

Przeprowadzono wielokierunkowe badania chorych obejmujące: badania podmiotowe i przedmiotowe pacjenta, podstawowe badania laboratoryjne, ultrasonograficzne badanie tętnic szyjnych oraz serca, holter EKG i ciśnienia tętniczego, oznaczano parametry stresu oksydacyjnego w erytrocytach (stężenie produktów peroksydacji lipidów, stężenie wolnych grup tiolowych w błonach erytrocytarnych, aktywność dysmutazy ponadtlenkowej, aktywność peroksydazy glutationowej, aktywność katalazy), całkowitą pojemność antyoksydacyjną osocza. Dokonano również pomiarów mikrolepkości dwuwarstwy lipidowej błon erytrocytarnych.

Obliczenia statystyczne przeprowadzono przy wykorzystaniu pakietu STATISTICA v. 10. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Zastosowane w pracy metody badawcze są nowoczesne a metody analizy statystycznej nie budzą zastrzeżeń.

W przeprowadzonych badaniach uzyskano wiele interesujących wyników. W czasie rocznej obserwacji u pacjentek zarówno z twardziną jak i z toczeniem wykazano istotnie wyższe stężenia białka CRP, u chorych z twardziną układową stwierdzono istotnie niższe stężenie cholesterolu HDL-a u pacjentek z toczeniem układowym częstsze zaburzenia gospodarki węglowodanowej. W grupie chorych kobiet z toczeniem w ciągu rocznej obserwacji odnotowano zwiększenie odsetka chorych z niekorzystnymi zaburzeniami rytmu dobowego ciśnienia a u pacjentek z twardziną układową zaobserwowano częstsze występowanie zaburzeń rytmu serca głównie pod postacią migotania przedsionków. W badaniu echokardiograficznym chorych zarówno z SSc jak i SLE w ciągu 12 miesięcy wykazano istotnie podwyższone wartości ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej jak i niższą frakcję wyrzutową lewej komory. Bardzo istotne wydaje się również spostrzeżenie wskazujące na utrzymywanie się zaburzeń równowagi oksydacyjno-redukcyjnej u pacjentek z twardziną układową a jednocześnie brak różnic w płynności błon erytrocytarnych względem grupy porównawczej w obu grupach badanych pacjentek.

Wyniki badań z poszczególnych problemów badawczych zostały wnikliwie i obszernie przedyskutowane w liczącej 52 strony dyskusji. Doktorantka dokonała oceny i próby interpretacji otrzymanych wyników w konfrontacji z wynikami badań opublikowanymi przez innych autorów.

Wnioski wysunięte przez Autorkę odpowiadające uzyskanym wynikom badań własnych zostały sformułowane prawidłowo.

Należy podkreślić, że wyniki uzyskane przez Doktorantkę stanowią cenny wkład w badania nad etiopatogenezą i przebiegiem klinicznym twardziny układowej i tocznia rumieniowatego ze szczególnym uwzględnieniem oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u tych chorych i znacznie wzbogacają naszą wiedzę na temat współczesnych poglądów na te zagadnienia.

Z obowiązku recenzenta chciałbym przedstawić uwagi, które nasunęły mi się podczas czytania pracy, otóż uważam, iż materiał badany oraz dokładna jego charakterystyka powinien zostać przedstawiony przed metodyką badań w podrozdziale „Materiał badany” a nie w rozdziale „Wyniki badań”. Podobna uwaga dotyczy wydzielonego rozdziału 5-go pracy pt. „Kryteria oraz program badania”, który również powinien znaleźć się w rozdziale „Materiał i Metody badań”

Uwagi te nie umniejszają merytorycznej wartości pracy.

Podsumowując praca wywiera bardzo korzystne wrażenie zarówno pod względem merytorycznym jaki edytorskim. Uzyskane wyniki mają cenne wartości praktyczne. Sposób przeprowadzenia badań, rzeczowa dyskusja i przedstawione wnioski świadczą o dojrzałości fachowej Autorki oraz możliwościach samodzielnego prowadzenia badań.

W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Panu Dziekanowi i Wysokiej Radzie Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o przyjęcie rozprawy lek. med. Katarzyny Dworniak za odpowiadającą wymogom prac doktorskich i dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KATEDRA DERMATOLOGII
i Chorób Wydzielniczych
i Chorób Infekcyjnych
Dermatologia, Onkologia i Onkogenetyka
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
prof. dr hab. n. med. Andrzej Kozłowski