

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarz Anny Witkowskiej pt. „Ocena dynamiki zmian stężeń interleukiny IL-37, interleukiny IL-23 i interleukiny IL-33 u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym”.

Choroba niedokrwienna serca jest jedną z najczęstszych przyczyn zachorowalności i śmiertelności. W ogromnej większości przypadków wtórne do obecności zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych upośledzenie przepływu krwi stanowi główną przyczynę choroby niedokrwiennej serca. Wśród czynników ryzyka choroby wieńcowej możemy wyodrębnić klasyczne, do których zaliczane są nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, palenie tytoniu, cukrzyca, otyłość i inne. Czynniki te odpowiadają za proces powstawania blaszki miażdżycowej, która jest elementem sprawczym w ponad 98% przypadków choroby wieńcowej. Prędkość z jaką procesy te postępują uzależniona jest nie tylko od czasu trwania jak i natężenia narażenia na dany czynnik, ale także od trudnych do jednoznacznego zdefiniowania własności osobniczych. Patogeneza choroby wieńcowej, jej związek z blaszką miażdżycową, a w szczególności jej anatomia i destabilizacją są dość dobrze poznane. Wciąż stosunkowo mało wiemy na temat procesu zapalnego toczącego się w naczyniu w trakcie ostrego zespołu wieńcowego, w szczególności w następstwie tzw. uszkodzenia reperfuzyjnego. W klasycznym modelu, który może odpowiadać większości przypadków zawału serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI), do martwicy mięśnia sercowego prowadzi zamknięcie tętnicy wieńcowej ograniczając dopływ krwi do tzw. obszaru zawałowego. Martwica mięśnia sercowego dokonuje się stopniowo w ciągu kilku godzin, a dolegliwości stenokardialne – spoczynkowe zwykle pojawiają się przy 80% lub większym zwężeniu światła. Stąd dążenie do jak najszybszego przywrócenia prawidłowego przepływu krwi przez naczynie wieńcowe, co może zapobiec wytworzeniu się martwicy mięśnia sercowego, a także

znacznie ograniczyć obszar niedokrwienia. Taki przebieg wyjaśnia także dlaczego u pacjentów z zawałem STEMI interwencja ta musi być wykonana jak najszybciej. Uszkodzenie mięśnia może wynikać także z przewlekłego ograniczenia przepływu, a także z zespołu reperfuzyjnego będącego zjawiskiem wtórnym do przywrócenia przepływu w naczyniu wieńcowym. W badaniach prowadzonych na modelach zwierzęcych wyodrębnia się 4 klasyczne typy uszkodzenia reperfuzyjnego. Są to: ogłuszony mięsień sercowy, zjawisko braku powrotu przepływu (no reflow phenomenon), letalne uszkodzenie reperfuzyjne i arytmie reperfuzyjne. Prac oceniających proces zapalny toczący się w takim naczyniu jak i jego znaczenie rokownicze brakuje w światowym piśmiennictwie.

Z powyższych powodów uważam, że podjęcie powyższego tematu było słuszne. Celem pracy jest ocena dynamiki zmian stężeń IL-33, IL-37, IL-23, sST2 w surowicy pacjentów z ACS poddanych PPCI w ciągu 3 miesięcy od wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego, a także korelowano z różnymi czynnikami klinicznymi.

Do badania zakwalifikowano 40 osób hospitalizowanych w trybie nagłym w WSS im. Biegańskiego z powodu ACS (STEMI/NSTEMI/UA) poddawanych PPCI w Pracowni Hemodynamiki w latach 2016-2019. Wszyscy pacjenci przeszli implantację stentu antymitotycznego. Istotne jest, że z badania wyłączono pacjentów z czynnikami mogącymi wpłynąć na interpretację parametrów immunologicznych, takich jak aktywna choroba nowotworowa, choroby autoimmunologiczne w tym choroby tkanki łącznej, z wyjątkiem choroby Hashimoto, chorych w trakcie leczenia immunosupresyjnego, w tym przyjmujących doustnie glikokortykosterydy czy terapię biologiczną, chorych z niedoborami odporności czy z ciężkim stanem zapalnym, ciężką niewydolnością nerek (stadium 5 wg KDIGO), marskością wątroby. Ocenie poddano stężenia cytokin oznaczanych metodą ELISA, a ekspresję mRNA metodą Real Time PCR w próbkach krwi pełnej pobranej z żył obwodowych.

Przedłożona do oceny praca obejmuje łącznie z pozycjami literatury i indeksami 85 stron. Piśmiennictwo, liczące 178 pozycji, głównie anglojęzycznych, zawiera najistotniejsze i najnowsze doniesienia dotyczące prezentowanego zagadnienia. W tekście pracy znajduje się 15 zestawień tabelarycznych i 15 klarownych rycin znakomicie ułatwiających zrozumienie zarówno podstaw teoretycznych jak i doskonale prezentujących uzyskane wyniki.

Układ rozprawy jest typowy dla prac doktorskich. W obszernym wstępie w oparciu o dobrze i celowo dobrane piśmiennictwo, Doktorantka zaprezentowała należyłą wiedzę z obranego tematu, omówiła zarówno epidemiologię, patofizjologię ale także postępowanie terapeutyczne i diagnostyczne. Przedstawiona została współczesna wiedza w oparciu o badania przedkliniczne i kliniczne na temat roli cytokin w patofizjologii zawału, a w szczególności procesu uszkodzenia reperfuzyjnego.

Lektura wstępu sugestywnie prowadzi czytelnika do rozdziału „Cele pracy”, uzasadniając celowość podjęcia badań będących tematem rozprawy. Rozdział „Metody” prezentuje prawidłowy schemat doboru grupy badanej.

Doktorantka opierając się na uzyskanych wynikach stwierdza, że u pacjentów ze STEMI obserwuje się większą, przeciwną dynamikę zmian stężeń IL-33 i IL-37 w ciągu 3 miesięcy od wystąpienia incydentu niż u chorych z NSTEMI+ dusznicy niestabilnej. U pacjentów STEMI Doktorantka obserwowała większe nasilenie odpowiedzi immunologicznej wyrażonej przez stężenie IL-33, sST2, IL-37, zarówno w momencie wystąpienia ACS i po 3 miesiącach od PPCI. Doktorantka sugeruje także, że stężenie IL-33 w surowicy bezpośrednio przed wykonaniem PPCI mogą wskazywać na rolę tej interleukiny jako alarminy uszkodzenia niedokrwionego, a stężenia wyższe niż 118.36 pg/ml są sugerowanym przez Doktorantkę dodatnim predyktorem wystąpienia STEMI. Obserwowany wzrost ekspresji mRNA IL-23 w komórkach jednojądrowych krwi

obwodowej u chorych po 3 miesiącach od ACS, bez tożsamego wzrostu IL-23 w surowicy, nasuwa przypuszczenie o mechanizmach obronnych, które zapobiegają niekorzystnej nadmiernej syntezie IL-23.

W obszernej dyskusji Doktorantka trafnie konfrontuje otrzymane wyniki z danymi z literatury. Praca poprawna edytorsko, znajdują się w niej pojedyncze błędy literowe. W tekście pracy pojawia się nieistniejące cytowanie nr 234. Sugerowałbym używać w tekście pracy raczej określenia „martwica”, a nie „nekroza”.

Uszkodzenie reperfuzyjne jest przede wszystkim uzależnione od charakteru zmiany, stopnia zwężenia naczynia, jego średnicy itd. Można też w takiej sytuacji interweniować farmakologicznie. Z tego względu dla zaspokojenia ciekawości recenzenta prosiłbym o ustosunkowanie się do poniższych pytań:

- jaki był przepływ w naczyniu wieńcowym przed PPCI i po? Ocena w skali TIMI jest standardem podczas opisywania zmian w naczyniach wieńcowych.
- czy występowały różnice w przepływie w naczyniach w ocenianych grupach pacjentów? Czy plastyki dotyczyły naczyń „dużych” o średnicy powyżej 3 mm czy raczej małych.
- jak często wystąpiły powikłania w postaci no reflow phenomenon, dyssekcja naczynia, ostra zakrzepica w stencie?
- czy implantowane stenty antymitotyczne były we wszystkich przypadkach identyczne? Mam tu na myśli rodzaj stentu (niskoprofilowe?), rodzaj cytostatyku. Badanie było prowadzone przez 4 lata i z tego względu asortyment stentów dostępnych w pracowni mógł ulegać zmianie.
- jakie były czasy od początku bólu do interwencji (tzw door-to-balloon time oraz onset-to-needle time). Czy były porównywalne w grupach.

- czy wliczano do zawałów zawały okołoproceduralne?
- u jakiego odsetka pacjentów rozpoznawano przelekłą chorobę nerek, zaostrzenia wywołane stosowaniem środków cieniujących. A może ci pacjenci byli z badania wykluczeni?
- czy w ramach dożylniej okołozabiegowej antykoagulacji stosowano heparynę niefrakcjonowaną czy może biwalirudynę? Czy stosowano inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa?

Praca ma istotne walory poznawcze, a wnioski wynikające z pracy mają wartość praktyczną i przyczyniają się do wzbogacenia wiedzy na temat roli cytokin w patomechanizmie zawału i uszkodzenia reperfuzyjnego. Temat pracy stanowczo zasługuje na dalsze kontynuowanie. Szczególnie istotne byłoby rozszerzenie badanej grupy, a także przeprowadzenie oceny zależności występowania zmian w układzie immunologicznym w zależności od obecności różnych czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, a także zróżnicowanie w zależności od stosowanego inhibitora receptora P₂Y₁₂. Warto zwrócić także uwagę na uprzednią aktywność fizyczną pacjenta.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668, Dz. U. z 2022 r. poz. 574 ze zm.). W tym przekonaniu mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lekarz Anny Witkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wobec innowacyjności i dużej wartości merytorycznej pragnę wystąpić z wnioskiem o wyróżnienie pracy.



429592E
 prof. dr hab. med.
Grzegorz Grześk
 specjalista kardiologii,
 farmakologii klinicznej
 i chorób wewnętrznych,

