

**Katedra i Klinika Reumatologii
i Układowych Chorób Tkanki Łącznej
Uniwersytet Medyczny
Lublin 20-090**
ul. Jaczewskiego 8
tel. (81) 72-44790
fax. (81) 7244515
kierownik:
Prof. dr hab. Maria Majdan



**Department of Rheumatology
and Connective Tissue Diseases
Medical University
Poland, Lublin 20-090**
ul. Jaczewskiego 8
tel. (81) 7244790
fax. (81) 7244515
Head:
Maria Majdan M.D., Ph. D.

Recenzja rozprawy doktorskiej na stopień doktora nauk medycznych
lek. med. Ewy Klimek, zatytułowanej

**„Evaluation of endothelial function and skin microcirculation in the early phase of
chronic inflammation in inflammatory arthritis”**

**“Ocena funkcji śródbłónka oraz mikrokrażenia skórnoego we wczesnej fazie
przewlekłego stanu zapalnego w zapalnych chorobach stawów”**

Promotorem pracy jest dr hab. Anna Skalska,
promotorem pomocniczym dr n.med. Beata Kwaśny-Krochin.
Pracę wykonano w Katedrze Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Charakterystyka formalna rozprawy.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska ma formę spójnego tematycznie zbioru trzech prac naukowych opublikowanych w recenzowanych, anglojęzycznych czasopismach medycznych.:

1. **Klimek E, Skalska A, Kwaśny-Krochin B**, Surdacki A, Sulicka J, Korkosz M, Fedak D, Kierzkowska I, Wizner B, Grodzicki TK. Differential Associations of Inflammatory and Endothelial Biomarkers with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis of Short Duration. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 681635. (IF 3,236)
2. **Klimek E**, Mikołajczyk T, Sulicka J, **Kwaśny-Krochin B**, Korkosz M, Osmenda G, Wizner B, Surdacki A, Guzik T, Grodzicki TK, **Skalska A**. Blood Monocyte Subsets and Selected Cardiovascular Risk Markers in Rheumatoid Arthritis of Short Duration in relation to Disease Activity. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 736853. (IF 1,579)

3. **Klimek E**, Sulicka J, Gryglewska B, **Skalska A**, **Kwaśny-Krochin B**, Korkosz M, Grodzicki TK. Alterations in skin microvascular function in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Clin Hemorheol Microcirc 2017; 65: 77-91. (IF 1,679)

Autorka dołączyła do pracy doktorskiej egzemplarze 3 opublikowanych prac oryginalnych. We wszystkich tych pracach, wchodzących w skład spójnego tematycznie zbioru, Doktorantka jest pierwszym autorem, współautorami prac są promotor i promotor pomocniczy. Doktorantka załączyła oświadczenia wszystkich współautorów, którzy określili swój udział w poszczególnych pracach i wyrazili zgodę na wykorzystanie publikacji jako części rozprawy doktorskiej lek. med. Ewy Klimek oraz potwierdzili jej wkład indywidualny w poszczególnych pracach. Ta część rozprawy nie budzi zastrzeżeń formalnych.

Łączna punktacja czynnika oddziaływania Impact Factor trzech prac stanowiących cykl monotematyczny wynosi 6,494 i zasługuje na uznanie.

Struktura przesłanej do recenzji rozprawy doktorskiej nie budzi zastrzeżeń. Na wstępie przedstawiono wykaz skrótów użytych w tekście, co istotnie ułatwia czytanie pracy. Kolejne rozdziały są typowe dla rozprawy doktorskiej, a tworzą ją: wprowadzenie, cele pracy, publikacje składające się na dysertację (załączone 3 artykuły), podsumowanie metodologii oraz wyników badań składających się na dysertację, omówienie wyników badań, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo. Na końcu zostały zamieszczone oświadczenia współautorów poszczególnych publikacji, zgodnie z wymogami dla tego typu prac.

Charakterystyka merytoryczna.

Tytuł pracy jest adekwatny do zawartości merytorycznej rozprawy.

We wprowadzeniu autorka przedstawia w sposób zwięzły i konkretny problem zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), omawia w sposób ciekawy i przejrzysty aktualny stan wiedzy o miażdżycy jako chorobie zapalnej, a następnie bardziej szczegółowo opisuje wpływ przewlekłego stanu zapalnego na funkcję śródbłónka. Kolejne części wprowadzenia obejmują przedstawienie wybranych metod oceny funkcji śródbłónka (biochemicznych, reaktywności dużych naczyń, reaktywności mikrokrażenia skórniego) oraz subklinicznych markerów miażdżycy. Treść tej części rozprawy jest interesująca, wprowadza w problematykę dalszych części dysertacji oraz wskazuje na bardzo dobre przygotowanie teoretyczne Doktorantki do podjęcia próby rozwiązania problemu w warunkach klinicznych.

Cele pracy zostały sformułowane precyzyjnie i są spójne z tematem dysertacji oraz z tematami poszczególnych publikacji. Jedynie w odniesieniu do celu 1. – analiza dysfunkcji śródbłonna naczyniowego- bardziej właściwe w mojej opinii byłoby sformułowanie tego celu jako ocena funkcji śródbłonna naczyniowego, gdyż takie określenie nie sugeruje późniejszych wyników badań.

W kolejnej części pracy przedstawiono artykuły opublikowane w czasopismach anglojęzycznych, składające się na dysertację. Wszystkie prace wchodzące w skład rozprawy doktorskiej zostały już opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych i były wcześniej poddane wnikliwej analizie przez niezależnych recenzentów oraz zostały przez nich pozytywnie ocenione. Dlatego wartość merytoryczna publikacji nie podlega dyskusji i dalszej ocenie.

W rozdziale podsumowującym metodologię oraz wyniki badań składających się na dysertację, w sposób syntetyczny opisano populację badaną, metodykę badań i analizę statystyczną, które zostały wykorzystane do przeprowadzenia i interpretacji badań oraz przedstawiono opublikowane wyniki badań oryginalnych, stanowiących podstawę dysertacji. Doktorantka zaprezentowała wyniki badań dotyczących:

1. oceny procesu aktywacji śródbłonna naczyniowego u chorych na RZS, o krótkim czasie trwania, nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby, w odniesieniu do aktywności choroby i tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego; badania porównawcze markerów zapalnych i markerów aktywacji śródbłonna przeprowadzono u 29 chorych na RZS i 29 zdrowych osób
2. analizy ilości i aktywności monocytów u chorych na RZS o krótkim czasie trwania, nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby, w odniesieniu do nasilenia aktywności choroby, tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i subklinicznych cech miażdżycy; badania przeprowadzono u 27 chorych na RZS i 22 zdrowych osób
3. wpływu stanu zapalnego i aktywności choroby na funkcję mikrokrażenia skórniego u łącznie 75 chorych na RZS i ZZSK o krótkim czasie trwania; w porównaniu z grupą 26 zdrowych osób.

W pracy 1. i 2. zwraca uwagę określenie aktywności RZS według wskaźnika DAS28. W prezentowanych pracach chorzy z aktywnością RZS o wartości DAS28 2,6- 5,1 są zaliczani do grupy z niską aktywnością. Tymczasem w tym zakresie wartości DAS28 mieści się mała (niska) i umiarkowana aktywność choroby, co w warunkach klinicznych wpływa na dalsze postępowanie terapeutyczne. W mojej opinii bardziej właściwe byłoby wyróżnienie grup

chorych na RZS z wysoką aktywnością choroby ($DAS28 > 5,1$) oraz małą/umiarkowaną aktywnością choroby ($DAS28 \leq 5,1$). Grupy chorych oceniane w tych pracach są stosunkowo niewielkie, jednak może to mieć związek z założeniem badania, aby oceniać chorych we wczesnej postaci choroby, bez leczenia modyfikującego przebieg choroby.

W pracy 3. zwraca uwagę łączna ocena dwóch grup chorych (RZS i ZZSK), gdyż są to choroby o innej patogenezie. Sami autorzy rozpatrywali ten aspekt, jednak podkreślali, że analizując grupy oddzielnie (dla RZS i ZZSK) uzyskali podobne wyniki jak prezentowane ostatecznie dla całej grupy chorych na zapalenia stawów.

Omówienie wyników badań zawiera zwięzłe podsumowanie uzyskanych wyników oraz dyskusję z wynikami znanymi z literatury.

Wnioski zostały przedstawione w sposób jasny, zwięzły i odpowiadają założonym celom rozprawy doktorskiej.

Piśmiennictwo obejmuje 85 pozycji prawidłowo dobranych pod względem merytorycznym. Większość pozycji piśmiennictwa opublikowano w latach 2006-2016 co świadczy o aktualności tematu rozprawy.

Podsumowanie recenzji.

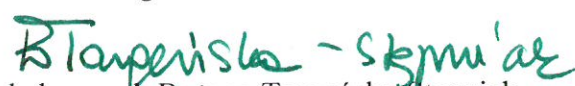
Uważam, że temat pracy doktorskiej jest interesujący i istotny z punktu widzenia klinicznego, szczególnie biorąc pod uwagę, że dotyczy chorych na zapalenia stawów o krótkim czasie trwania, a są to często ludzie młodzi, aktywnie uczący się lub pracujący. Dobór metod badawczych był właściwy, Doktorantka prawidłowo przeprowadziła analizę zebranych danych i dokonała interpretacji wyników. Uwagi zawarte w recenzji nie wpływają na pozytywną merytoryczną ocenę pracy.

Całość wykonanych badań i opublikowanych prac oceniam wysoko, zostały wykonane w oparciu o profesjonalny warsztat badawczy, z właściwą starannością i konsekwencją.

Oceniając całość pracy należy podkreślić jej edytorską staranność wykonania i przejrzystość układu oraz poprawność językową, dzięki czemu czyta się ją z dużą przyjemnością.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca zatytułowana „Evaluation of endothelial function and skin microcirculation in the early phase of chronic inflammation in inflammatory arthritis” autorstwa lek. med. Ewy Klimek spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim. W związku mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie wniosek o dopuszczenie lek. med. Ewy Klimek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Lublin, 31.07.2017 r.


dr hab.n.med. Bożena Targomska-Śtepińska

Dr hab. n. med.
BOŻENA TARGOMSKA-ŚTEPIŃSKA
Specjalista Chorób Wewnętrznych
Specjalista Reumatolog
27 17 66 1