

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Życińska

Warszawa 17.06.2021

Klinika Reumatologii, Chorób Tkanki Łącznej i Chorób Rzadkich

Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

Ul. Wołoska 137, Warszawa

katarzyna.zycinska@cskmswia.pl

OCENA

Dorobku naukowego, aktywności dydaktyczno-organizacyjnej oraz osiągnięcia naukowego-cyklu prac naukowych pod wspólnym tytułem:

" Znaczenie postępu w procedurach diagnostycznych i leczniczych dla poprawy rokowania u chorych na pierwotne systemowe zapalenia naczyń związane z przeciwciałami cytoplazmatycznymi (ANCA)" dr n. med. Justyny Fijołek w związku z ubieganiem się Kandydatki o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie.

Formalna droga naukowa i zawodowa dr n. med. Justyny Fijołek rozpoczęła się w 1998 roku po uzyskaniu dyplomu ukończenia studiów medycznych w Akademii Medycznej w Warszawie. Następnie losy zawodowe i naukowe Kandydatki wiązały Ją z następującymi Ośrodkami: W latach 1998-1999-Centralny Szpital Kliniczny Wojskowej Akademii Medycznej (obecnie Wojskowy Instytut Medyczny z Centralnym Szpitalem Klinicznym Ministerstwa Obrony Narodowej), Warszawa, ul. Szaserów 128 a następnie w latach 2000-2004: III Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa, ul. Płocka 26, w której również realizowała studia doktoranckie.

Od 2004 i obecnie pracuje w III Klinice Chorób Płuc (aktualna nazwa: III Klinika Chorób Płuc i Onkologii), Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa, ul. Płocka 26 na stanowisku adiunkta.

W poczet dotychczasowych osiągnięć zawodowych Kandydatki należy zaliczyć uzyskanie specjalizacji drugiego stopnia w zakresie chorób wewnętrznych (CMKP) a następnie w 2011 roku specjalizację w dziedzinie chorób płuc pod kierunkiem Prof. dr hab. n. med. Elżbiety Wiatr (Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi). Kontynuacją zainteresowań naukowych Kandydatki było uzyskanie w 2004 roku stopnia naukowego doktora nauk medycznych w rozprawie doktorskiej pt: „**Czy istnieje związek pomiędzy ekspresją białek p53 i HER-2/neu a rodzajem odpowiedzi na chemioterapię u chorych na nie drobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania IIA – IIIA**” - promotor: Prof. dr hab. med. Elżbieta Wiatr (Rada Naukowa Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie).

Omówienie osiągnięć o których mowa w art.219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r o nadaniu stopnia doktora habilitowanego (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.):

Przedstawiona do oceny aplikacja składa się z 5 oryginalnych artykułów opublikowanych w latach 2016-2020 w recenzowanych i impaktowanych czasopismach naukowych pod zbiorczym tytułem:

„Znaczenie postępu w procedurach diagnostycznych i leczniczych dla poprawy rokowania u chorych na pierwotne systemowe zapalenia naczyń związane z przeciwciałami przeciwcypoplazmatycznymi (ANCA)”

O łącznej wartości bibliometrycznej **IF: 11.772; punkty KBN/MNiSW: 18.**

Uzasadnienie wyboru tematu:

Pierwotne systemowe zapalenia naczyń związane z przeciwciałami przeciwcypoplazmatycznymi - ANCA (AAV) to grupa chorób bardzo rzadkich, rozpoznawanych od połowy XX wieku. Zgodnie z ostatnią klasyfikacją należą do nich: ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA), eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA). Etiologia ich jest nieznana, a istotą jest naciekanie ścian naczyń przez różne postaci leukocytów, co prowadzi do ich uszkodzenia, a konsekwencją jest niedokrwienie i martwica narządów zaopatrywanych przez te naczynia. Choroby te charakteryzują się różnorodnością objawów, co stanowi wyzwanie diagnostyczne. Początkowo definiowano je w badaniach autopsyjnych (GPA, EGPA), co świadczy o burzliwym i tragicznym przebiegu (średnia czasu przeżycia tych chorych wynosiła 6 miesięcy, a 80% umierało w ciągu roku). W latach 70-tych XX wieku ustalono, że w chorobach tych nie ma pojedynczego testu, ani cechy klinicznej czy patomorfologicznej, która byłaby absolutnie wystarczająca diagnostycznie. Okazało się, że dopiero zestaw charakterystycznych cech zarówno klinicznych jak i patomorfologicznych umożliwia potwierdzenie bądź wykluczenie rozpoznania AAV. Podejmowane próby leczenia wykazały nieskuteczność antybiotykoterapii,

natomiast poprawę uzyskiwano po glikokortykosteroidach (GKS). Wykrycie przeciwciał przeciwcytoplazmatycznych (ANCA) dodatkowo przemawiało za udziałem zjawisk autoimmunologicznych w etiopatogenezie schorzenia. Wdrożenie GKS, a następnie cyklofosfamid (CFM) spowodowało drastyczną poprawę rokowania – obecnie remisję uzyskuje się u ponad 80% chorych. Niestety, choroba charakteryzuje się wysokim odsetkiem nawrotów po remisie. Tak więc gromadzenie obserwacji i doświadczeń w coraz liczniejszych grupach chorych na GPA i EGPA pozwoli na własne analizy postępowania w tych chorobach dla populacji polskich pacjentów.

Poniżej przedstawiam szczegółową analizę poszczególnych publikacji wchodzących w skład cyklu prac zgłoszonego do oceny.

Publikacja 1

Fijołek J, Wiatr E, Gawryluk D, Nowicka U, Matuszewicz-Boros MM, Kober J, Piotrowska - Kownacka D, Roszkowski - Śliż K. The significance of cardiac magnetic resonance imaging in detection and monitoring of the treatment efficacy of heart involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2016;33:51-58., **IF: 1.575; punkty KBN/MNiSW: 20**

W pracy tej określono znaczenia rezonansu magnetycznego w wykrywaniu, jak i obiektywnym monitorowaniu skuteczności leczenia u chorych na EGPA przebiegającą z zajęciem serca. Praca obejmowała grupę 33 chorych na EGPA z zajęciem tego narządu wyodrębnionych spośród 54 chorych zidentyfikowanych w ciągu 10 lat obserwacji. Zajęcie serca jest jedną z najbardziej poważnych manifestacji narządowych w EGPA. Występuje ono u 25-60% chorych, a u ponad 30% -50% pacjentów może być przyczyną zgonu. Najczęstsze manifestacje kliniczne to zapalenie mięśnia sercowego (nierzadko prowadzące do kardiomiopatii i przewlekłej niewydolności serca, czy zaburzeń rytmu), zapalenie osierdzia oraz niewydolność zastawkowa. Przebieg kliniczny jest różnorodny począwszy od objawów łagodnych po ciężkie objawy zagrażające życiu. Czasami przebieg jest bezobjawowy, co przy jednoczesnej nieobecności zmian w podstawowych badaniach kardiologicznych (takich jak EKG, czy stężenie troponiny – TSTAT i/lub natriuretycznego peptydu przedsionkowego - BNP) może powodować przeoczenie tej niekorzystnej rokowniczo manifestacji narządowej. W pracy wykazano, że rola RM serca w diagnostyce chorych na EGPA, także w populacji polskiej, jest uzasadniona, a szczególnie interesującym aspektem było wykazanie jego przydatności w monitorowaniu skuteczności leczenia, co dotychczas nie było analizowane w szerszym ujęciu. Badanie składało się z części retrospektywnej i prospektywnej i obejmowało 33 chorych. Do części prospektywnej włączono 21 chorych, u których badanie RM serca wykonano na początku diagnostyki (przed wdrożeniem leczenia) i po roku terapii; do części retrospektywnej

włączono pozostałych 12 chorych, u których nie wykonano wstępnego RM (badanie nie było powszechnie dostępne), a rozpoznanie zajęcia serca ustalono w oparciu o obraz kliniczny i wyniki podstawowych testów kardiologicznych – u tych chorych badanie RM wykonano po zakończeniu leczenia (2-5 lat). Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, kryterium radiologicznym rozpoznania ostrego zapalenia mięśnia serca było współistnienie dwóch cech w obrazie RM: wzmożenie sygnału w obrazach T2-zależnych (świadczące o ostrym obrzęku mięśnia serca) i obecność obszarów późnego wzmocnienia kontrastowego (LGE); izolowaną obecność LGE – zgodnie z kryteriami - interpretowano jako zmiany pozapalne. Dodatkowo w RM oceniano zaburzenia perfuzji, frakcję wyrzutową lewej komory (EF; obniżenie <50% klasyfikowano jako niewydolność serca), obecność płynu w worku osierdziowym, obecność skrzepin, funkcję zastawek. Kryterium odpowiedzi na leczenie było zmniejszenie lub całkowite ustąpienie co najmniej jednego z patologicznych obszarów (w obrazach T2 – zależnych i/lub LGE), przy czym ewolucję zmian w kierunku izolowanych obszarów LGE interpretowano jako zmiany pozapalne (zgodnie z wytycznymi) i także klasyfikowano jako odpowiedź na leczenie. Dodatkowo brano pod uwagę zmniejszenie/ustąpienie zaburzeń perfuzji, poprawę funkcji skurczowej (wzrost EF) i geometrii lewej komory oraz poprawę kliniczną. W przypadkach nasilenia obszarów patologicznych w kontrolnym RM rozpoznawano progresję choroby, natomiast gdy wielkość zmian była porównywalna do badania wstępnego, odpowiedź na leczenie określano jako stabilizację choroby. Ze względu na obecność niekorzystnego czynnika rokowniczego (w postaci zajęcia serca), zgodnie z zaleceniami, większość chorych (21/33) była leczona immunosupresyjnie cyklofosfamidem w skojarzeniu z prednizonem, pozostałych 12 chorych było leczonych steroidami w monoterapii (część z nich nie wyrażała zgody na leczenie immunosupresyjne). Dodatkowo chorzy otrzymywali wspomagające leczenie kardiologiczne. Spośród wszystkich 33 chorych na EGPA włączonych do badania, jedynie 42% (14/33) miało objawy kliniczne zajęcia serca. U 5 chorych (15%) obserwowano ciężkie, zagrażające życiu objawy kardiologiczne (nagłe zatrzymanie krążenia - 2 chorych, obrzęk płuc - 1 chory, wstrząs kardiogeny - 1 chory, zawał serca - 1 chory). Zaburzenia w podstawowych testach kardiologicznych stwierdzono jedynie u nieco ponad połowy chorych. Przeprowadzona analiza wykazała cechy uszkodzenia serca w badaniu RM u wszystkich 33 chorych, przy czym zmiany aktywne świadczące o ostrym zapaleniu narządu stwierdzono u wszystkich 21 chorych włączonych do prospektywnej części badania oraz aż u 8 spośród 12 chorych badanych retrospektywnie (po leczeniu). U pozostałych 4 chorych w obrazie RM dominowały izolowane obszary typu LGE świadczące o pozapalnym włóknieniu. Przedstawiona do oceny praca stanowi ważny wkład Kandydatki do diagnostyki EGPA z zajęciem układu sercowo-naczyniowego.

Publikacja 2

Fijolek J, Wiatr E, Gawryluk D, Martusewicz-Boros MM, Orłowski TM, Dziedzic D, Polubiec – Kownacka M, Oniszh K, Langfort R, Roszkowski – Śliż K. Intratracheal dilation-injection technique in the treatment of granulomatosis with polyangiitis patients with subglottic stenosis. *J Rheumatol.* 2016;43:2042-2048. **IF: 3.150; punkty KBN/MNiSW: 30**

To kolejna publikacja w cyklu prezentująca postęp, jaki dokonał się w leczeniu chorych na GPA przebiegającą ze zwężeniem tchawicy w odcinku podgłośniowym (SGS). Częstość zajęcia dróg oddechowych w GPA szacowana jest na 15-55%, przy czym lokalizacja zmian w odcinku podgłośniowym tchawicy jest znacznie rzadsza i występuje u 16-23% chorych. Do objawów istotnego zwężenia podgłośniowego należą duszność, świszczący oddech, stridor, kaszel, chrypka. Czasami choroba przebiega łagodnie, a objawy mylnie przypisywane są astmie oskrzelowej. W większości jednak przypadków, przebieg jest ciężki i zagrażający życiu, wymagający szybkiej interwencji. Do niedawna chorych tych poddawano okaleczającej tracheostomii ratującej życie. Wprowadzenie bronchoskopii „sztywnej” z poszerzaniem i ostrzykiwaniem ścian tchawicy długodziałającym glikokortykosteroidem (intratracheal dilation-injection technique; IDIT), otworzyło nowe możliwości leczenia tych chorych. Głównym celem przedstawianej pracy była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa IDIT w leczeniu SGS u chorych na GPA; dodatkowo analizowano związek czasowy między ujawnieniem się SGS i rozpoznaniem GPA, z pojawieniem się innych objawów narządowych oraz skuteczność leczenia immunosupresyjnego. Retrospektywną analizą objęto 34 chorych z rozpoznaniem SGS (mediana wieku 45 lat) wyodrębnionych spośród 250 chorych na GPA zidentyfikowanych w czasie 26 lat obserwacji (1989 – 2015). Kryterium istotnego klinicznie SGS stanowiły objawy kliniczne (głównie duszność, stridor) oraz istotne zwężenie tchawicy (światło <8 mm) zarówno w badaniu obrazowym (tomografia komputerowa), jak i endoskopowym. Chorzy z izolowanym zajęciem tchawicy (SGS), bez innych objawów narządowych GPA, byli kwalifikowani w pierwszej kolejności do IDIT, jako jedyne go leczenia. Wszyscy chorzy włączeni do badania byli leczeni IDIT: w 13 przypadkach była to jedyna forma leczenia (chorzy z izolowaną postacią SGS), natomiast w pozostałych 21 przypadkach leczenie miejscowe było skojarzone z systemowym leczeniem immunosupresyjnym (u 17 chorych z powodu wielonarządowej aktywnej postaci GPA, u 4 chorych leczenie immunosupresyjne wdrożono z powodu braku długoterminowej poprawy po leczeniu miejscowym – byli to chorzy na GPA ograniczoną do SGS). U wszystkich chorych obserwowano natychmiastową poprawę kliniczną (ustąpienie duszności) po IDIT. Przeprowadzona analiza wykazała, że mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (czyli nieobecności objawów klinicznych SGS) wynosiła aż 37 miesięcy (2 tygodnie – 14 lat), natomiast mediana odstępu czasowego pomiędzy poszczególnymi sesjami leczenia miejscowego wynosiła 5 miesięcy (3 tygodnie – 3 lata). Większość chorych (28/34; 82,3%) wymagała nie więcej niż 4 sesji leczenia, a u połowy

(19/34; 56%) wystarczała jedynie 1 sesja do uzyskania długoterminowej poprawy. Analiza porównawcza tych chorych z chorymi wymagającymi więcej niż 1 sesji leczenia wykazała istotnie częstsze inne manifestacje narządowe w grupie leczonej wieloma sesjami (79% v 13%; $p=0.00055$) oraz większą aktywność choroby mierzoną przy pomocy skali BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score; $p=0.054$). Liczba sesji nie korelowała z wiekiem, płcią ani z czasem wystąpienia SGA. W przedstawianej pracy analizowano też skuteczność IDIT w poszczególnych grupach chorych zdefiniowanych w oparciu o rodzaj stosowanego leczenia. Najdłuższą medianę czasu utrzymywania się odpowiedzi (40 miesięcy; 2 tygodnie – 12 lat) obserwowano wprawdzie w grupie 17 chorych leczonych w sposób skojarzony z powodu aktywnej wielonarządowej GPA, ale jednocześnie byli to chorzy o najdłuższym okresie obserwacji (2 tygodnie – 20 lat; mediana 7 lat), co mogło mieć wpływ na prezentowane wyniki. Dodatkowym istotnym aspektem pracy była ocena bezpieczeństwa IDIT. U zdecydowanej większości chorych zabieg poszerzania i ostrzykiwania tchawicy przebiegał bez powikłań. Jedynie w 2 przypadkach (6%) obserwowano ograniczone pęknięcie błony śluzowej tchawicy, niewymagające dodatkowych procedur chirurgicznych. Wprawdzie pięciu spośród 34 chorych (15%) było poddanych ratującej życie tracheostomii, ale zabiegi te były wykonywane poza naszym ośrodkiem, przed wdrożeniem leczenia miejscowego. Należy podkreślić, że w trakcie obserwacji w naszym ośrodku żaden chory leczony IDIT nie wymagał tego okaleczającego zabiegu. Omówiona publikacja przedstawia własne doświadczenia dotyczące leczenia SGS u chorych na GPA. Wykazała, że IDIT jest ważną i bardzo efektywną metodą leczenia SGS, która w przypadkach izolowanego zajęcia tchawicy, powinna być metodą pierwszego wyboru. Oprócz wysokiej skuteczności, leczenie to stwarza możliwość ochrony chorego przed leczeniem immunosupresyjnym i jego powikłaniami, pozwala też na uniknięcie okaleczającego zabiegu tracheostomii. IDIT powinna być także stosowana u chorych na wielonarządową postać GPA rozwijających objawy istotnego klinicznie SGS (wówczas w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym), szczególnie że skuteczność leków cytotoksycznych w leczeniu SGS jest wciąż wątpliwa. Jest to metoda bezpieczna, ale powinna być wykonywana w specjalistycznych ośrodkach posiadających zarówno zaplecze torakochirurgiczne, jak i doświadczenie w leczeniu zapaleń naczyń. Opublikowana praca jest jedną z największych liczbowo analiz tego zagadnienia na świecie i stanowi cenne źródło informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa leczenia miejscowego (IDIT) w polskiej populacji chorych na GPA, w tej tak rzadkiej manifestacji narządowej. Od czasu wprowadzenia do leczenia steroidów systemowych, a zwłaszcza CFM, rokowanie w pierwotnych zapaleniach naczyń uległo zdecydowanej poprawie (około 80% odpowiada na leczenie indukcyjne). Istotnym problemem klinicznym są jednak nawroty choroby występujące nawet u połowy chorych. To sprowokowało poszukiwanie czynników wpływających na aktywację choroby. Istnieją doniesienia podnoszące rolę antygenów koagulazo-dodatniego gronkowca złocistego oraz

przeciwciał ANCA w promowaniu aktywności zapalenia naczyń (GPA), jednak dane te nie są jednoznaczne.

Publikacja 3.

Fijołek J, Wiatr E, Petroniec V, Augustynowicz – Kopeć E, Bednarek M, Gawryluk D, Martusewicz – Boros MM, Modrzewska K, Radzikowska E, Roszkowski – Śliż K. The presence of staphylococcal superantigens in nasal swabs and correlation with activity of granulomatosis with polyangiitis in own material. Clin Exp Rheumatol. 2018;36 (suppl. 111):40-45. **IF: 3.238; punkty KBN/MNiSW: 25**

Zagadnienie korelacji pomiędzy infekcją bakteryjną a rozwojem i/lub aktywnością GPA jest tematem dyskusji od wielu lat. Szczególne znaczenie przypisywane jest koagulazo-dodatniemu gronkowcowi złocistemu, zwłaszcza, że aż około 60-70% chorych na GPA jest nosicielami tej bakterii w nosie, w porównaniu z jedynie 20-30% zdrowej populacji. Mechanizm niekorzystnego wpływu gronkowca na przebieg GPA nie jest znany, ale szczególna rola przypisywana jest nie tyle samej bakterii, co jej superantygenom (SAg). Superantygeny różnią się od zwykłych białek antygenowych, przede wszystkim swoją znacznie większą aktywnością w stosunku do natywnych limfocytów, wywołując kaskadę zjawisk zapalnych, skutkującą aktywacją śródbłonna naczyniowego. Dodatkowo, aktywują one limfocyty B do produkcji ANCA oraz stymulują autoreaktywne limfocyty T uczestniczące w inicjowaniu ziarniniakowego zapalenia oraz aktywacji zapalenia naczyń. Dotychczas, zidentyfikowano trzy klasy SAg: enterotoksyny gronkowcowe typu A,B,C,D (SEA, SEB, SEC, SED), toksyny złuszczające (exfoliative toxins; ET) i toksynę wstrząsu toksycznego 1 (toxic-shock syndrome toxin 1; TSTST-1). Głównym celem podjętego badania była ocena korelacji pomiędzy obecnością koagulazo-dodatniego gronkowca złocistego i jego SAg w wymazach z nosa a aktywnością GPA w populacji naszych chorych. Badanie miało charakter prospektywny. U kolejnych 150 chorych na GPA w ciągu 7 lat obserwacji (2009-2016) wykonywano posiewy wymazów z nosa w kierunku gronkowca złocistego podczas każdej hospitalizacji lub wizyty lekarskiej, niezależnie od aktywności choroby, którą oceniano w oparciu o BVAS. W przypadku posiewów dodatnich, badanie poszerzano o poszukiwanie i typowanie SAg. W grupie chorych bez cech aktywności GPA (BVAS=0) znajdowali się głównie chorzy po lub w trakcie podtrzymującego leczenia immunosupresyjnego, będący w klinicznej remisji choroby, podczas gdy do grupy aktywnej GPA należeli chorzy wykazujący nawrót lub progresję choroby, jak i chorzy z nowo rozpoznaną GPA (BVAS≥1). Przypadki cechujące się powolną progresją zmian w płucach w badaniach radiologicznych, którym nie towarzyszyły objawy kliniczne, także były klasyfikowane jako aktywne zapalenie naczyń. U chorych na GPA ograniczoną do SGS wskaźnikiem aktywności choroby był nawrót objawów klinicznych wymagający interwencji

bronchoskopowej (IDIT). Zgodnie z wytycznymi, w leczeniu indukcyjnym stosowano cyklofosfamid w skojarzeniu z kortykosteroidami systemowymi, a następnie azatioprynę lub metotreksat w celu podtrzymania remisji. Długość leczenia wynosiła od 18 do 24 miesięcy. Chorzy na ciężką i/lub nawrotową postać GPA byli leczeni rytuksymabem, natomiast u chorych na ograniczoną do SGS postać choroby, stosowano leczenie miejscowe (IDIT). Część chorych dodatkowo była stosowała kotrimoksazol w dawkach profilaktycznych (profilaktyka pneumocystodozy), część zaś otrzymywała miejscowe leczenie mupirocyną.

W analizie uwzględniono także wpływ stosowanych leków przeciwbakteryjnych (kotrimoksazol i/lub mupirocyna) na aktywność GPA. Spośród 362 epizodów, leki te były stosowane w 142 epizodach (39,2%), w tym sam kotrimoksazol (w dawce profilaktycznej) - w 86 epizodach (23,8%), mupirocyna w 19 (5,2%) i stosowanie obu preparatów w 37 epizodach (60,8%). Analiza wykazała protekcyjny wpływ profilaktyki kotrimoksazolem na przebieg GPA. W grupie chorych stosujących ten chemioterapeutyk częstość aktywnych epizodów choroby była istotnie niższa w porównaniu z chorymi, którzy go nie otrzymywali (24,6% vs 75,4%; $p=0.009$). W przypadku monoterapii mupirocyną (stosowaną miejscowo) nie obserwowano takiej zależności, a u chorych stosujących oba preparaty (kotrimoksazol + mupirocyna) efekt protekcyjny zależał od kotrimoksazolu. Uzyskane wyniki potwierdzono w dodatkowo przeprowadzonej analizie z wykorzystaniem modelu regresji logistycznej, w której badano wpływ różnych czynników na aktywność GPA. Dwa z nich: ograniczona do SGS postać GPA oraz obecność ANCA były istotnie związane z aktywnym zapaleniem naczyń (OR 1.84; $p=0.05$; OR 1.42; $p=0.0034$). Omówiona publikacja wnosi istotny wkład do badań analizujących wpływ nosicielstwa gronkowca złocistego i jego SAg u chorych na GPA, szczególnie że zagadnienie to wciąż pozostaje kontrowersyjne. Wartością podnoszącą walory pracy jest liczebność grupy, jej homogenność (wszyscy chorzy rasy kaukaskiej, równy rozkład płci), jak i prospektywny projekt badania. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej korelacji pomiędzy ekspresją SAg a aktywnością GPA, co ma ważne znaczenie kliniczne, także przy podejmowaniu decyzji dotyczącej leczenia eradykacyjnego – często nieskutecznego - u tych chorych. Jednocześnie podkreśliła znaczenie przewlekłej profilaktyki kotrimoksazolem jako istotnego czynnika korzystnie wpływającego na podtrzymanie remisji zapalenia naczyń, obok profilaktyki przeciw pneumocystodozie.

Publikacja 4.

Fijołek J, Wiatr E, Petroniec V, Augustynowicz – Kopeć E, Bednarek M, Gawryluk D, Roszkowski – Śliż K. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and their relationship with disease activity and presence of staphylococcal superantigens in nasal swabs in patients having granulomatosis with polyangiitis: results of a study involving 115 patients from a single center. Clin Rheumatol. 2019;38:3297-3305. IF: **2.394**; punkty KBN/MNiSW: **70**

Publikacja ta jest kontynuacją poprzedniego badania, a jej głównym celem była ocena korelacji pomiędzy obecnością przeciwciał ANCA a aktywnością choroby i ekspresją SAg gronkowca złocistego w wymazach z nosa u chorych na GPA. Inspiracją do przeprowadzenia badania były wcześniejsze doniesienia, według których przetrwała obecność ANCA i ekspresja SAg w wymazach z nosa były związane z aktywnością zapalenia naczyń, jak i korelowały ze sobą. Jednym ze zjawisk prowadzących do aktywacji ANCA może być zjawisko mimikry molekularnej, w założeniu której proteina 3 – antygen docelowy ANCA – wykazuje homologię z białkami gronkowca złocistego, co indukuje produkcję przeciwciał anti-PR3, prowadząc do rozwoju ANCA i aktywacji zapalenia naczyń. Z drugiej strony, chociaż znaczenie ANCA w rozwoju GPA jest szeroko udokumentowane, ich rola w monitorowaniu aktywności choroby wciąż pozostaje nieustalona. Do badania włączono 115 chorych na GPA obserwowanych w latach 2009-2016, z pozytywnym wynikiem posiewu wymazu z nosa w kierunku koagulazo-dodatniego gronkowca złocistego. Aktywność choroby oceniano według skali BVAS podczas każdej wizyty lub hospitalizacji, referowanej dalej jako epizody. U chorych na GPA ograniczoną do SGS wskaźnikiem aktywności choroby było nasilenie objawów klinicznych, wymagające interwencji torakochirurgicznej (IDIT). Zgodnie z rekomendacjami, w leczeniu indukcyjnym stosowano cyklofosfamid w skojarzeniu z prednizonem, po czym wdrażano leczenie podtrzymujące azatiopryną lub metotreksatem. Długość leczenia wynosiła 18-24 miesięcy. Chorzy na ciężką i nawrotową postać choroby otrzymywali rituximab, natomiast w przypadkach ograniczonych do SGS stosowano głównie leczenie miejscowe. Część chorych otrzymywała profilaktykę kotrimoksazolem, u części zaś stosowano dodatkowo miejscowo mupirocynę. U wszystkich chorych wykonywano badania serologiczne w kierunku ANCA podczas każdego epizodu. Badania wykonywano dwuetapowo: w pierwszej kolejności metodą immunofluorescencji (IF), a następnie metodą ELISA identyfikującą i określającą stężenie PR3- oraz MPO - ANCA. Wartości stężeń >20j interpretowano jako test dodatni. Również podczas każdego epizodu pobierano wymazy z nosa na posiewy w kierunku koagulazo-dodatniego gronkowca złocistego wraz z oceną jego enterotoksyczności (SAg). U 98/115 chorych (85,2%) zapalenie naczyń miało postać uogólnioną, u 17 (14,8%) – choroba była ograniczona do SGS. Analizowano łącznie 362 epizody, spośród których większość stanowiły epizody nieaktywnej GPA (244/362; 67,4%), podczas gdy chorobę aktywną

rozpoznano podczas 118 epizodów (32,6%). Przeciwciała ANCA wykryto w ponad połowie epizodów (215/362; 59,4%): w 83 epizodach aktywnej GPA (70,3%) i aż w 132 epizodach nieaktywnej GPA (54,1%). W całym materiale dominowały PR3-ANCA (skierowane przeciwko proteinazie 3), podczas gdy MPO-ANCA (skierowane przeciwko mieloperoksydazie) stwierdzono jedynie w 7 epizodach (u 3 chorych). W 147 epizodach (40,6%) nie stwierdzono przeciwciał ANCA: w 112 epizodach nieaktywnej GPA (112/244; 45,9%) oraz aż w 35 epizodach aktywnej GPA (35/118; 29,7%). Co ciekawe, u ¼ chorych (29/115) nigdy nie wykryto ANCA w czasie 7 lat obserwacji, a u prawie 50% chorych (57/115) przeciwciała te były stale obecne niezależnie od aktywności choroby. U kolejnej ¼ status ANCA był zmienny podczas poszczególnych epizodów. Drugim aspektem pracy była ocena korelacji pomiędzy ekspresją SAg w wymazach z nosa a stężeniem ANCA. Jak już wspomniano w omówieniu poprzedniej publikacji (publikacja nr 3), obecność przynajmniej jednego SAg w wymazach z nosa stwierdzono w 126 spośród 362 próbek (34,8%) pochodzących od 56 chorych (56/115; 48,7%). Najczęściej identyfikowanym SAg był SEA (73/126; 60%), najrzadziej – SEB (8/126; 6,3%). Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej korelacji pomiędzy ekspresją SAg w wymazach z nosa a stężeniem ANCA u chorych na GPA, chociaż gdy analizowano poszczególne typy SAg, stężenie ANCA w surowicy było istotnie wyższe w grupie chorych wykazujących ekspresję SEB ($p=0.031$). Co ciekawe, średnie stężenie ANCA wzrastało wraz z liczbą typów SAg wykrywanych w pojedynczej próbce, ale zależność ta nie była istotnie statystycznie. Przedstawiona praca stanowi ważne uzupełnienie wiedzy na temat korelacji pomiędzy obecnością przeciwciał ANCA w surowicy a aktywnością GPA w polskiej populacji chorych. Wykazała istotny związek między tymi czynnikami i jako pierwsza zdefiniowała progową wartość stężenia ANCA (≥ 138 j) wskazującą na aktywność choroby. Jednocześnie podkreśliła ich ograniczoną rolę w monitorowaniu aktywności choroby, co ma duże znaczenie praktyczne gdyż oznacza, że przeciwciała te nie mogą być jedynym czynnikiem decydującym o wdrożeniu czy eskalacji leczenia zapalenia naczyń. Przedstawione badanie jest też pierwszym badaniem analizującym kliniczną korelację pomiędzy ekspresją SAg gronkowca złocistego w wymazach z nosa a stężeniem ANCA w surowicy u chorych na GPA.

Publikacja 5.

Fijolek J, Wiatr E. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) – their role in pathogenesis, diagnosis, and treatment monitoring of ANCA – associated vasculitis. *Centr Eur J Immunol.* 2020;45:218-227. **IF: 1.415; punkty KBN/MNiSW: 40**

Publikacja ta jest pracą poglądową i stanowi podsumowanie dotychczasowych danych dotyczących AAV. Inspiracją do napisania pracy był ogromny postęp, jaki dokonał się w ostatnich latach w zakresie wiedzy na temat przeciwciał ANCA i ich znaczenia w tych

jednostkach chorobowych. W pracy zawarto przegląd ostatnich badań i piśmiennictwa na temat roli ANCA w diagnostyce i monitorowaniu zapaleń naczyń z uwzględnieniem ich udziału w patogenezie tych chorób.

Wnioski, kliniczne i praktyczne znaczenie cyklu publikacji

Zasadniczym atutem przedstawionych prac jest wykazanie roli i wykorzystania nowych technik i testów diagnostycznych w rozpoznawaniu i leczeniu bardzo rzadkich chorób systemowych EGPA i GPA, a ten proces wymaga wielokierunkowego i wielospecjalistycznego działania (aspekt reumatologiczny, pulmonologiczny czy nefrologiczny). Niektóre z nich (np. poszerzanie i ostrzykiwanie podstrunowe tchawicy w stanach bezpośredniego zagrożenia życia) zostały wprowadzone i są wykonywane tylko w naszym ośrodku. Inne badania, jak RM serca, badanie ANCA czy zjawisko obecności SAg gronkowca złocistego, wykonywane w różnych sytuacjach klinicznych w dużych grupach chorych stanowią przyczynek do dyskusji, o czym świadczy cytowanie przedstawionych prac na łamach piśmiennictwa międzynarodowego. Kandydatka sformowała konkretne wnioski wypływające z cyklu przedstawionych prac co oceniam wysoko merytorycznie:

1. Rezonans magnetyczny jest czułą i nieinwazyjną metodą wykrywającą zajęcie serca u chorych na EGPA. Powinien być wykonywany na początku diagnostyki u wszystkich chorych, niezależnie od objawów klinicznych, czy obecności zaburzeń w podstawowych testach kardiologicznych. Pozwala wyodrębnić chorych wymagających leczenia immunosupresyjnego, co może realnie wpłynąć na poprawę ich rokowania. Jest też badaniem przydatnym w obiektywnym monitorowaniu skuteczności leczenia (w tym pozapalnego włóknienia) i przyczynia się do zidentyfikowania chorych o niepewnym rokowaniu, z utrzymującymi się radiologicznymi cechami zapalenia serca, pomimo uzyskania klinicznej remisji choroby. Badanie powinno być przeprowadzane i interpretowane przez doświadczonego radiologa specjalizującego się w ocenie patologii serca w rezonansie magnetycznym.
2. Podgłośniowe zwężenie tchawicy (SGS) jest rzadką manifestacją narządową GPA, której częstość występowania wzrasta wraz z dłuższym czasem przeżycia chorych. Może pojawić się na każdym etapie choroby, także w okresie klinicznej remisji. Najbardziej efektywną metodą leczenia jest leczenie miejscowe w postaci poszerzania i ostrzykiwania ścian tchawicy steroidem systemowym podczas bronchoskopii "sztywnej". Oprócz wysokiej skuteczności, leczenie to stwarza możliwość ochrony chorego przed toksycznym leczeniem immunosupresyjnym oraz pozwala uniknąć okaleczającej tracheostomii. Metoda ta powinna być też

stosowana u chorych na wielonarządową postać GPA, rozwijających objawy istotnego klinicznie SGS (wówczas obok leczenia immunosupresyjnego) szczególnie, że skuteczność leków cytotoksycznych w leczeniu SGS jest wciąż wątpliwa. Jest to leczenie bezpieczne, lecz powinno być przeprowadzane w doświadczonych ośrodkach posiadających zaplecze torakochirurgiczne i anestezyjologiczne.

3. Zagadnienie korelacji pomiędzy ekspresją SAg gronkowca złocistego w wymazach z nosa u chorych na GPA a aktywnością choroby, pozostaje wciąż kontrowersyjne. W przedstawionym badaniu nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy tymi czynnikami, chociaż zaobserwowano częstsze występowanie TSST-1 i SED w aktywnej postaci choroby, co wiązało się też z bardziej agresywnym jej przebiegiem klinicznym. Jednocześnie wykazano, że stosowanie profilaktyki kotrimoksazolem jest czynnikiem istotnie wpływającym na podtrzymanie remisji GPA.
4. Przeciwciała ANCA są ważnym markerem aktywności GPA, ale ich znaczenie musi być rozpatrywane w kontekście klinicznym. W przedstawionym badaniu potwierdzono istotną korelację zarówno pomiędzy obecnością, jak i wysokością stężenia ANCA w surowicy a aktywnością choroby. Po raz pierwszy zidentyfikowano też progową wartość stężenia ANCA (≥ 138 j) wskazującą na aktywną GPA. Coraz większą rolę przypisuje się antygenom docelowym ANCA – PR3 oraz MPO, co dokładnie przedyskutowano w pracy poglądowej. Duża liczba testów wykonanych w analizowanej przez nas grupie chorych dotyczyła jednak głównie PR3-ANCA, co pozwoliło wychwycić ich rolę przede wszystkim w przewidywaniu progresji.
5. Korelacja pomiędzy stężeniem przeciwciał ANCA a ekspresją SAg gronkowca złocistego w wymazach z nosa u chorych na GPA pozostaje kontrowersyjna. W przedstawionym badaniu nie wykazano istotnego związku pomiędzy tymi czynnikami, chociaż zaobserwowano wzrastanie średniego stężenia ANCA wraz z większą liczbą SAg w wymazach z nosa. Wprawdzie indywidualna analiza poszczególnych typów SAg wykazała istotnie wyższe stężenie tych przeciwciał u chorych wykazujących obecność SEB, ale wobec sprzecznych spostrzeżeń w różnych ośrodkach, wyniki te należy traktować z dużą ostrożnością.

Wyniki zaprezentowanych badań mają istotne znaczenie kliniczne. Przedstawiają możliwość wykorzystania nowych metod diagnostycznych i leczniczych u chorych na systemowe zapalenie naczyń, co w sposób realny wpływa na poprawę ich rokowania. Przyczyniają się do rozpowszechnienia i wzbogacenia aktualnej wiedzy na temat znaczenia przeciwciał ANCA i

ich interpretacji w codziennej praktyce lekarskiej. Ponadto należy podkreślić, że zarówno EGPA czy GPA jest chorobą diagnozowaną czy leczoną przez wielodyscyplinarne zespoły lekarskie.

Ocena dorobku poza wyżej wskazanymi publikacjami:

Kandydatka jest autorką lub współautorką: 10 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych (w tym 7 jako pierwszy autor) 16 prac kazuistycznych (w tym 15 jako pierwszy autor), 3 prac poglądowe (w tym 2 jako pierwszy autor), 1 rozdziału w monografii. **Całkowity Impact Factor**, po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, wynosi **17.591**. Punkty KBN/MNiSW: **462** (w tym 445 po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych). Index Copernicus: **907.76** (w tym 885.38 po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych). Całkowita liczba cytowań (z bazy Web of Science) z dnia 6.10.2020 roku = **63** (bez autocytowań 59), Index Hirscha – **4**

Kandydatka jest kierownikiem 5 projektów naukowych

1. Optymalizacja badań diagnostycznych i metod leczenia pierwotnych zapaleń naczyń. Analiza skuteczności leczenia w zespole Churga Strauss (w temacie badawczym: Badania nad ulepszeniem metod rozpoznawania i leczenia chorób śródmiąższowych płuc).
2. Rola rezonansu magnetycznego w wykrywaniu i monitorowaniu skuteczności leczenia zajęcia serca u chorych na eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (w temacie badawczym: Badania nad ulepszeniem metod rozpoznawania i leczenia chorób śródmiąższowych płuc).
3. Ocena skuteczności leczenia miejscowego podgłośniowego zwężenia tchawicy u chorych na ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) (w temacie badawczym: Optymalizacja działania diagnostycznego i leczniczego w schorzeniach tchawicy i dużych oskrzeli).
4. Zadanie badawcze: Analiza przyczyn eozynofilii u chorych kierowanych do Kliniki Pulmonologii (w temacie badawczym: Badania nad ulepszeniem metod rozpoznawania i leczenia chorób śródmiąższowych płuc).
5. Zadanie badawcze: Ocena czynników prognostycznych u chorych na eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA)

Jest także członkiem zespołu badawczego w 21 innych projektach o następującej tematyce:

1. Ocena stężeń wybranych czynników pro- i antyangiogennych oraz ocena aktywności angiogennej guza u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca leczonych metodą skojarzoną.
2. Weryfikacja histologiczna zajęcia węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia u chorych operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca z kliniczną oceną zaawansowania N1.
3. Ocena aktywności prozapalnych interleukin w BAL-u chorych na samoistne organizujące się zapalenie płuc oraz ich związek z odpowiedzią na leczenie klarytromycyną.
4. Zajęcie serca w przebiegu sarkoidozy.
5. Optymalizacja badań diagnostycznych i metod leczenia pierwotnych zapaleń naczyń.
6. Ocena efektów leczenia chorych na alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.
7. Diagnostyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych (kandydozy, aspergilozy) u chorych hospitalizowanych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc z zastosowaniem metod klasycznych, serologicznych i molekularnych.
8. Ocena zmian w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych na histiocytozę z komórek Langerhansa w badaniu metodą rezonansu magnetycznego.
9. Ocena stężeń VGF-D u chorych na choroby torbielowate płuc.
10. Samoistne włóknienie płuc – aspekty kliniczne i prognostyczne, w tym rola wybranych biomarkerów.
11. Analiza wyników otwartych biopsji płuc w chorobach śródmiąższowych.
12. Śródmiąższowe zapalenia płuc z cechami autoimmunologicznymi, niespełniające kryteriów chorób tkanki łącznej.
13. Sarkoidoza wielonarządowa ze szczególnym uwzględnieniem zajęcia serca.
14. Analiza odpowiedzi na leczenie syrolimusem u chorych na LAM.
15. Analiza leczenia cytoredukcyjnego u chorych na histiocytozę z komórek Langerhansa.
16. Ocena przydatności klinicznej materiału z BAL w diagnostyce ostrych zakażeń HHV5 z zastosowaniem metody immunofluorescencji pośredniej vs real-time PCR.

17. Ocena skuteczności leczenia opartego o rytuksymab chorych z nawrotową ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA) w porównaniu do innych schematów terapeutycznych.
18. Identyfikacja chorych na mykobakteriozę wywołaną gatunkiem *Mycobacterium chimaera*.
19. Ocena zmian w obrębie przysadki i podwzgórza w badaniu rezonansu magnetycznego u chorych na histiocytozę z komórek Langerhansa.
20. Poszukiwanie biomarkerów klinicznych, biochemicznych i genetycznych w ocenie idiopatycznego włóknienia płuc i efektu leczenia antyfibrotycznego.
21. Porównanie częstości wykrywania poszczególnych chorób śródmiąższowych z zastosowaniem metod inwazyjnych w latach 1998-2009

Uwagi Recenzentki:

1. Od 2004 roku, tj. od uzyskania stopnia dr n. med. Kandydatka opublikowała prace o wartości **IF-17,581** punktów, z czego **15,027** to prace wskazane w cyklu publikacji dotyczące chorych z pierwotnym układowym ANCA dodatnim zapaleniem naczyń EGPA i GPA.
2. Dorobek naukowy poza wskazanymi publikacjami wynosi **IF=2,554**
3. Rada Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc zapewne posługuje się własnymi kryteriami dorobku naukowego
4. Kandydatka nie kontynuuje tematu naukowego swojej pracy Doktorskiej dotyczącego zaawansowanego raka płuca
5. W zestawieniach tematycznych projektów badawczych brak informacji czy są to projekty krajowe czy międzynarodowe, jak również jakie są źródła finansowania projektów (NCBIR, MNISW, ABM)?
6. Należy rozważyć pogłębienie praktyk naukowo-badawczych i nabycie doświadczenia również w Ośrodkach zagranicznych (Kandydatka wskazała jeden ośrodek)
7. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, w jaki sposób Kandydatka wypełnia swoje zadania zawodowe i lecznicze, podczas sprawowania opieki nad pacjentami a wypełnia jest w sposób niezwykle sumienny, rzetelny, merytoryczny i wysoce deontologiczny.

Wniosek końcowy:

Po wnikliwej analizie dorobku naukowego, w tym cyklu prac z zakresu badań nad GPA stwierdzam, że Kandydatka wniosła istotny, znaczący i wysoce oryginalny wkład do współczesnej wiedzy z zakresu pulmonologii i reumatologii, szczególnie w badaniach diagnostycznych oraz w ocenie przydatności klinicznej przebiegu leczenia pacjentów z ANCA-dodatnimi zapaleniami naczyń. Biorąc pod uwagę dotychczasową aktywność leczniczą, naukową i publikacyjną dr n. med. Justyny Fijołek, jestem przekonana, że Kandydatka rokuje dalszy harmonijny rozwój naukowy. W związku z powyższym oraz z pozytywną oceną, wnioskuję o dopuszczenie dr n. med. Justyny Fijołek do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie.

Recenzentka

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Życińska

KIEROWNIK
KLINIKI REUMATOLOGII, CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ
I CHOROBY RZĄDKICH
Centralnego Szpitala Klinicznego
MSWiA w Warszawie

prof. dr hab. n. med. Katarzyna Życińska

Podstawa prawna:

1. Ustawa z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym 9DZ.U z 2017 r. poz.1789
2. Ustawa z dnia 20 lipca 2018r. prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U z 2018 r. poz. 1668, z późniejszą zmianą)