

Dr hab. n. med. Barbara Mackiewicz
Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Lublin 23.05.2022r.

OCENA

rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Anny Śniady pt.: „Charakterystyka kliniczna chorych na śródmiąższowe zapalenia płuc z cechami autoimmunologicznymi (IPAF, z ang. Interstitial pneumonia with autoimmune features) w materiale własnym”

Promotor: dr hab. n. med., Prof IGiChP Magdalena Martusewicz-Boros

Śródmiąższowe choroby płuc są niejednorodną grupą chorób, często o nieznannej etiologii, w których podstawowy proces patologiczny zajmuje przestrzeń między błoną podstawną nabłonka pęcherzyków płucnych a śród błonką kapilarów płucnych zajmując często również drobne drogi oddechowe i pęcherzyki płucne. Wspólną cechą chorób śródmiąższowych jest obraz zmian rozsianych w badaniu radiologicznym płuc. We wszystkich typach choroby jej początek jest podstępny, często trudno uchwytany. Chorzy zgłaszają: uporczywy, suchy kaszel oraz uczucie duszności pojawiającej się początkowo podczas wysiłku, a potem w czasie spoczynku. Duszność ta może się nasilać od miesięcy, a nawet lat. Wśród chorób śródmiąższowych wyróżnia się: choroby idiopatyczne, związane z narażeniem środowiskowym i zawodowym, wywoływane działaniem leków, infekcyjne, jak choćby COVID-19, uwarunkowane genetycznie, związane z chorobami układowymi tkanki łącznej oraz o podłożu immunologicznym. Stwierdzenie zmian rozsianych w badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej wymaga wdrożenia skomplikowanej procedury diagnostycznej, w skład której wchodzi między innymi: badania podmiotowe i przedmiotowe, obrazowe, badania czynnościowe płuc, badania immunologiczne, czasem badania inwazyjne celem pozyskania materiału do oceny patomorfologicznej oraz wieńcząca ten proces dyskusja wielospecjalistyczna.

Śródmiąższowe zapalenia płuc z cechami autoimmunologicznymi (IPAF) są chorobami o nieznannej etiologii, występujące z częstością od kilku do trzydziestu kilku procent wśród pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc. Charakteryzują się występowaniem zmian śródmiąższowych w badaniu TKWR i współtowarzyszących im zmian klinicznych,

serologicznych i/lub morfologicznych o podłożu autoimmunologicznym, które nie spełniają reumatologicznych kryteriów rozpoznania konkretnej, zidentyfikowanej choroby tkanki łącznej.

Mając powyższe aspekty na względzie należy przyjąć z uznaniem podjęcie się przez lek. med. Annę Śniady oceny charakterystyki klinicznej chorych z cechami autoimmunologicznymi (IPAF) w materiale własnym Oddziału 12 III Kliniki Chorób Płuc i Onkologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Przedstawiona do oceny rozprawa liczy 140 stron i składa się z 11 części: wykazu użytych skrótów, wprowadzenia, celu pracy, materiału i metod badania, wyników, dyskusji, wniosków, bibliografii, aneksu zawierającego spis tabel, streszczenia w języku polskim, streszczenia w języku angielskim. Praca jest ilustrowana 30 rycinami oraz 71 tabelami (8 w tekście i 63 w Aneksie). Dysertacja zawiera 158 pozycji prawidłowo dobranego oraz aktualnego piśmiennictwa.

We „Wprowadzeniu” (10 stron) Doktorantka w sposób szczegółowy przedstawia zagadnienia związane z tematem jej pracy. Kolejno przedstawia rys historyczny, definicję, epidemiologię, strukturę demograficzną oraz miejsce IPAF na tle innych chorób śródmiąższowych. Znaczącą uwagę poświęca diagnostyce tej choroby. Wstęp stanowi bardzo dobre wprowadzenie do tematu badań Autorki, jest wyczerpujący i jednocześnie zwięzły.

Następnie Doktorantka przedstawia „Cel pracy”: „Charakterystyka kliniczna chorych na śródmiąższowe zapalenia płuc z cechami autoimmunologicznymi (IPAF, z ang. Interstitial pneumonia with autoimmune features) w materiale własnym”. Tak postawiony cel pracy pozwolił na sformułowanie 2 zagadnień badawczych:

1. Wyodrębnienie i scharakteryzowanie grupy chorych spełniających kryteria rozpoznania IPAF.
2. Poszukiwanie czynników wpływających na przebieg choroby

W rozdziale „Materiał i metody” (10 stron) Doktorantka przedstawia proces doboru pacjentów, charakteryzuje grupę badanych chorych oraz przedstawia metodykę badań. Przedstawia plan badania podzielony na Analizę Dokumentacji Medycznej, w którym opisuje: badanie przedmiotowe i podmiotowe, badania obrazowe, badania patomorfologiczne, badania czynnościowe płuc, gdzie dokonuje podziału na podgrupy dotyczące potencjalnego niekorzystnego i korzystnego przebiegu choroby oraz badania serologiczne. Liczebność analizowanej grupy była wystarczająca do przeprowadzenia analiz statystycznych, a użyte w pracy metody statystyczne były dobrane właściwie. Dane opracowano w programie Statistica13 (Dell Inc. Tulsa, USA).

W rozdziale „Wyniki” (40 stron) Doktorantka podaje ogólną charakterystykę badanej grupy oraz wyniki dotyczące badania podmiotowego i przedmiotowego. Następnie przedstawia wyniki badań obrazowych analizując poszczególne wzorce radiologiczne z

wynikami badań czynnościowych płuc oraz obecnością i mianem przeciwciał ANA i czynnika reumatologicznego RF. Dominującym obrazem radiologicznym w badanej populacji było NSIP, drugim pod względem częstości był wzorzec UIP. Również wyniki badań patomorfologicznych koreluje z obecnością i mianem przeciwciał ANA. W podsumowaniu stwierdza, że wzorce NSIP i UIP korelowały z istotnie niższymi wartościami całkowitej pojemności płuc (TLC), a

W badaniach patomorfologicznych, które wykonano u 35 pacjentów, najczęstszym obrazem mikroskopowym był, podobnie jak w badaniach obrazowych, wzorzec NSIP.

W podrozdziale wyniki badań czynnościowych płuc doktorantka przedstawia wyniki badań spirometrycznych, pletyzmografii całego ciała i wskaźnika transferu płucnego dla tlenu węgla ukazując różnice tych badań dla badania wstępnego i badania końcowego. Zajęcie wielomiejscowe w obrębie klatki piersiowej pod postacią niewyjaśnionej choroby naczyń płucnych definiowanej jako iloraz $FVC\%TLC\% > 1,6$ i $TLC\% < 60\%$ stwierdzono u 15 osób co stanowi 23,4%.

W wynikach badań serologicznych doktorantka przedstawia miana przeciwciał ANA w badaniu wstępnym i ostatnim, analizuje miana wstępne, maksymalne i końcowe, a także podaje częstość poszczególnych typów fluorescencji w badanej grupie. Stwierdza stosunkowo częste występowanie przeciwciał SS-A (Ro), ds-DNA i RNP korelując ich obecność z badaniami czynnościowymi płuc. Oznaczenie czynnika reumatoidalnego RF wykonano u 27 osób i u 55,5% z nich stwierdzono jego obecność, w grupie tej zaobserwowano u 40% pacjentów wzorzec radiologiczny NSIP.

Doktorantka przedstawia częstość interwencji terapeutycznej u 2/3 badanych pacjentów: u 45% stosowano glikokortykosteroidy i/lub leki immunosupresyjne. Leczeniu poddano 79,5% pacjentów w wzorcu radiologicznym NSIP i 50% pacjentów z wzorcem UIP. Pacjenci, u których wdrożono leczenie prezentowali zdecydowanie gorszą czynność płuc w badaniu wyjściowym. Pacjenci z obrazem NSIP leczeni w sposób skojarzony odnosili korzyść wyrażającą się tendencją do poprawy w zakresie TL_{CO} i FVC oraz względną stabilizację w zakresie TLC. Natomiast osoby otrzymujące jedynie GKS cechowały się pogorszeniem w zakresie wszystkich wskaźników. Tendencję do pogorszenia wszystkich wskaźników wykazywali również pacjenci z UIP leczeni terapią skojarzoną, nikt w grupie UIP nie otrzymywał GKS w monoterapii.

Wyniki dotyczące założonych czynników ryzyka niekorzystnego rokowania wykazały statystycznie istotną różnicę tylko u pacjentów z ciężkim upośledzeniem TL_{CO} w zależności od wieku oraz znamienne częstsze występowanie homogennego typu świecenia w grupie ze spadkiem FVC. W grupie 24 pacjentów, którzy wykazywali obecność cech trzech domen serologicznej, morfologicznej i klinicznej u 5 osób wykazano złożone, niekorzystne czynniki rokownicze.

Wyniki dotyczące założonych czynników korzystnego rokowania pokazały niemal całkowitą nieobecność wzorca radiologicznego UIP w tej grupie pacjentów oraz istotnie statystycznie wyższymi początkowymi i maksymalnymi mianami przeciwciał ANA.

Wyniki swojej pracy doktorantka przedstawia w 69 tabelach (6 w tekście, 63 w Aneksie) i na 28 wykresach.

W kolejnym rozdziale „Dyskusja” (28 stron) Doktorantka obszernie przedstawia dane z literatury dotyczące charakterystyki pacjentów z rozpoznaniem śródmiąższowego zapalenia płuc z cechami immunologicznymi, częstości występowania tego schorzenia, kryteriów i trudności diagnostycznych w różnych prezentowanych w literaturze grupach na tle swoich własnych obserwacji. Omawia choroby współistniejące u pacjentów z rozpoznaniem IPAF. Opisuje obraz kliniczny tego schorzenia, podobieństwa i różnice u licznych autorów międzynarodowej literatury. Znaczną uwagę skupia na występowaniu poszczególnych wzorców radiologicznych obserwowanych w IPAF oraz bardzo szczegółowo przedstawia badania czynnościowe układu oddechowego, ich zmienność w badaniach początkowych i końcowych. Podsumowuje wyniki badań serologicznych. Szczegółowo analizuje możliwości leczenia oraz ocenia efektywność różnych terapii u pacjentów z IPAF, porównując je z danymi z literatury, sięgając do najnowszych zaleceń.

Wyniki swoich badań porównuje z danymi uzyskanymi w badaniach przedstawionych w piśmiennictwie i dyskutuje z podobieństwami i różnicami odnosząc się krytycznie do uzyskanych przez siebie wyników. Dyskusja wskazuje na dużą dojrzałość i wspaniałe więcży całość pracy.

Na zakończenie Doktorantka sformułowała 2 wnioski:

1. Chorzy spełniający kryteria rozpoznania IPAF najczęściej cechowali się śródmiąższowym zapaleniem o wzorcu NSIP z upośledzenia czynności płuc pod postacią obniżenia TL_{CO} , manifestacją kliniczną pod postacią objawów zapalenia stawów oraz sztywności porannej oraz obecnością przeciwciał ANA ($\geq$ w mianiel:320).
2. U pacjentów spełniających kryteria rozpoznania IPAF cechy takie jak wysokie miana przeciwciał ANA oraz brak zaburzeń architektoniki płuc o wzorcu UIP wiązały się z korzystniejszym przebiegiem choroby

Wnioski z otrzymanych wyników badań zostały sformułowane właściwie i konkretnie. Są odpowiedzią na założone cele pracy.

Zastosowane piśmiennictwo jest aktualne, zostało prawidłowo dobrane i ujęte w tekście.

Streszczenie w języku polskim i angielskim jest zrozumiałe i zawiera istotę wykonanej pracy.

Podsumowując, chciałabym zwrócić uwagę, iż Doktorantka podjęła się realizacji ciekawego, nośnego aktualnie w literaturze tematu występowania, rozpoznawania, monitorowania i leczenia śródmiąższowego zapalenia płuc z cechami immunologicznymi.

Wybór tematu badań, a także protokół badania i jego realizacja zasługują na uznanie, a sformułowane wnioski dają cenne informacje przydatne w pracy lekarzy klinicystów.

Oceniając bardzo dobrze przygotowaną przez Doktorantkę pracę, muszę podzielić się pewnymi uwagami. W rozdziale „Materiał i Metody”, w podrozdziale badania czynnościowe płuc Doktorantka podaje, że do analizy w czasie wykorzystano pierwsze i ostatnie dostępne u danego pacjenta badanie. Ale, jak sama zaznacza, czas obserwacji pacjentów wahał się między 3 miesiącami a 14 laty, a zatem czas obserwacji był bardzo różny u różnych pacjentów. Czy zatem można porównywać dane z badań czynnościowych układu oddechowego oraz ich zmienność w różnych przedziałach czasowych?. Jednocześnie na żadnym z przedstawionych wykresów prezentujących różnice w badaniach czynnościowych nie przedstawiono interwałów czasowych, opisano je tylko jako badanie wstępne i końcowe. Podobnie przedstawia się porównywanie zmienności w wynikach badań serologicznych. Kolejnym zastrzeżeniem jest przedstawienie wyników badań patomorfologicznych wspólnie dla wycinków uzyskanych na drodze biopsji transbronchialnej i na drodze biopsji otwartej. Wydaje się, że bardziej prawidłowe byłoby podzielenie uzyskanych materiałów z biopsji płuc na 2 grupy i omawianie wyników obrazów mikroskopowych w poszczególnych grupach.

Pewne zdziwienie budzi również zupełny brak badań płukania oskrzelowo-pęcherzykowego oraz wyników immunofenotypowania komórek zawartych w BALF w analizowanej grupie pacjentów.

Drobne błędy, które wymagają poprawienia przed oddaniem manuskryptu do druku to:

- Str. 24 limfoplazmatyczny – powinno być limfoplazmatycznego
- Str. 37 informacja na temat siatkówki, tęczówki i błony naczyniowej, czy u pacjentów rzeczywiście stwierdzono **objawy**, czy pacjenci tylko podawali, że mieli zapalenie siatkówki, tęczówki i naczyńówki.

Całość recenzowanej pracy oceniam wysoko, a jej konstrukcja świadczy, że Doktorantka potrafi samodzielnie rozwiązać problem naukowy i wykazuje się dużą wiedzą.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 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.)

Wobec powyższego, przedstawiam Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. med. Anny śniady do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Barbara Mackiewicz

