

dr hab. n. med. Katarzyna Górską

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

katarzyna.gorska@wum.edu.pl

Recenzja Rozprawy Doktorskiej

Tytuł: **Charakterystyka kliniczna chorych na śródmiąższowe zapalenia płuc z cechami autoimmunologicznymi (IPAF, z ang. interstitial pneumonia with autoimmune features) w materiale własnym.**

Autor: **lek. Anna Śniady**

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

Tematem recenzowanej rozprawy doktorskiej było kliniczne scharakteryzowanie chorych na śródmiąższowe zapalenie płuc z cechami autoimmunologicznymi w materiale własnym Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie.

Śródmiąższowe zapalenie płuc z cechami autoimmunologicznymi (IPAF - *interstitial pneumonia with autoimmune features*) jest terminem stosunkowo niedawno wprowadzonym do pulmonologii. I chociaż od wielu lat zwracano uwagę na pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc, prezentujących cechy sugerujące autoimmunologiczne tło procesu, jednak niespełniających kryteriów żadnej, zdefiniowanej choroby układowej tkanki łącznej, to dopiero w 2015 roku opublikowane zostało oficjalne stanowisko towarzystw ATS/ERS, w którym zaproponowano aktualnie obowiązującą nomenklaturę oraz kryteria diagnostyczne.

Na kryteria diagnostyczne IPAF składają się m.in. objawy kliniczne, określone cechy serologiczne oraz wzorce radiologiczne / histopatologiczne. Rozpoznanie IPAF w codziennej praktyce nie jest proste ani oczywiste. Sam termin IPAF oddający istotę zjawiska, nie stanowi rozpoznania klinicznego *per se*, nie jest wyszczególniony w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób, jest zagadnieniem budzącym liczne kontrowersje w gronie pulmonologów. Należy również przyznać, że IPAF pozostaje zagadnieniem nadal niewystarczająco poznany.

Chorzy z IPAF to bardzo niejednorodna grupa, w której rokowanie i przebieg kliniczny są niejednoznaczne, a postępowania w każdym przypadku musi być ustalane indywidualnie. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że u niewielkiej części pacjentów z IPAF można z czasem rozpoznać konkretną układową chorobę tkanki łącznej. Konieczne jest ciągłe monitorowanie takich chorych i współpraca w zespole wielospecjalistycznym, w tym z reumatologiem.

Szczegółowa ocena kliniczna, serologiczna oraz morfologiczna w diagnostyce IPAF są kluczowe. Lekarka Anna Śniady, zdecydowała się w swojej rozprawie doktorskiej na wyodrębnienie

z grupy chorych hospitalizowanych w latach 2004-2019 w Oddziale 12 III Kliniki Chorób Płuc i Onkologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie i na scharakteryzowanie tych, którzy spełnili kryteria rozpoznania IPAF. Kolejnym celem było poszukiwanie czynników wpływających na przebieg IPAF.

Podjęty przez doktorantkę tematyka jest bardzo aktualna, praktyczna i klinicznie użyteczna, ale, co należy podkreślić, trudna jednocześnie.

Przedstawiona do recenzji praca liczy 140 stron, ma tradycyjny układ rozdziałów: wprowadzenie, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, wykaz piśmiennictwa, aneks z tabelami przedstawiającymi wybrane wyniki, streszczenia w języku polskim i angielskim. Praca została napisana bardzo starannie i przejrzysto, a jej układ nie budzi większych zastrzeżeń. Prezentowane zagadnienia uatrakcyjniają: 28 rycin oraz 69 tabel (w tym 63 w aneksie).

Lekarz Anna Śniady w rozdziale WPROWADZENIE szczegółowo omówiła rys historyczny oraz problematykę IPAF, wskazując miejsce IPAF wśród chorób śródmiąższowych płuc, uwzględniając aktualne definicje i kryteria rozpoznania oraz dane epidemiologiczne. Autorka omówiła bardzo dokładnie trzy główne domeny brane pod uwagę w toku diagnostyki: kliniczną, serologiczną i morfologiczną, dyskutując ich zastosowanie w odniesieniu do codziennej praktyki klinicznej. W dalszej części wprowadzenia wskazała na te obszary dotyczące IPAF, które wymagają doprecyzowania i uzasadniają wybór tematyki recenzowanej pracy.

CELE doktorantka sformułowała w jasny i zrozumiały sposób.

Badanie miało charakter retrospektywny, uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. W części MATERIAŁ doktorantka przedstawiła schemat doboru pacjentów do badania, którzy zostali wyodrębnieni spośród osób hospitalizowanych w III Klinice Chorób Płuc i Onkologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w latach 2004-2019.

Grupę badaną składającą się z 64 chorych, którzy spełnili kryteria rozpoznania IPAF, zawężono ostatecznie do 53 u których dysponowano co najmniej dwiema obserwacjami, co umożliwiało dokonanie analiz zmian ocenianych parametrów w czasie. Wielkość grupy wynikała z ograniczenia się przez doktorantkę jedynie do przypadków z kompletną dokumentacją medyczną zawierającą dostępną analizę badań obrazowych płuc, serologicznych oraz kompletu badań czynnościowych układu oddechowego.

W pracy lek. Anna Śniady przyjęła poprawną metodologię statystyczną, która pozwoliła poprawnie wnioskować z zaobserwowanych wyników. W analizie odróżniono te wyniki, w których można zastosować testy parametryczne lub nieparametryczne. Zastosowano prawidłowe testy do oceny zmiennych jakościowych i ilościowych oraz oceny zależności między zmiennymi.

W rozdziale WYNIKI doktorantka szczegółowo opisała, ale również przedstawiła w kolejnych tabelach i na przejrzystych rycinach ogólną charakterystykę badanej grupy z uwzględnieniem analizy poszczególnych kryteriów klasyfikacyjnych IPAF. W dalszej części doktorantka starannie omówiła cechy kolejnych domen analizowanych w badanej grupie. Co warto zauważyć, doktorantka w części WYNIKI zwróciła uwagę również na te cechy, które na tę chwilę nie są uznane za

diagnostyczne w poszczególnych domenach, ale wydają się być istotne w obrazie klinicznym czy radiologicznym IPAF. Cennymi informacjami są te zawierające szczegółowe opisy wyników badań obrazowych, patomorfologicznych oraz czynnościowych układu oddechowego, z przedstawieniem zależności między nimi i uwzględnieniem zmienności czynności płuc w czasie. Jest to niewątpliwie mocna strona prezentowanego badania. Istotnymi, unikatowymi danymi są analizy odnoszące parametry czynnościowe płuc z początku i końca obserwacji do wzorców radiologicznych, danych klinicznych czy serologicznych. W rozdziale wyniki zostały zawarte również informacje na temat wybranych aspektów leczenia IPAF. W badanej grupie interwencję farmakologiczną pod postacią steroidów systemowych lub leków immunosupresyjnych podjęto u ponad dwóch trzecich chorych. Bardzo wartościowymi informacjami są analizy porównawcze chorych leczonych i tych nieleczonych oraz analizy zmienności parametrów czynnościowych płuc w czasie zależnie od faktu leczenia, zwłaszcza że jak do tej pory brak jest ustalonych wskazań czy schematów terapii IPAF. Doktorantka po zdefiniowaniu korzystnego i niekorzystnego rokowania IPAF podjęła się próby wyodrębnienia czynników rokowniczych.

W rozdziale DYSKUSJA autorka szczegółowo omówiła krytycznie najistotniejsze wyniki, odnosząc je do wyników dostępnych w aktualnej literaturze. Na uwagę zasługuje wskazanie przez autorkę ograniczeń pracy, które jest ważnym elementem pracy naukowej pokazującym krytyczne podejście badacza do prezentowanego projektu.

W części WNIOSKI lek. Anna Śniady sformułowała dwa punkty, które stanowią odpowiedź na wyznaczone cele. Autorka wskazuje, że chorzy spełniający kryteria rozpoznania IPAF najczęściej cechowali się śródmiąższowym zapaleniem płuc o wzorcu NSIP z upośledzeniem czynności płuc pod postacią obniżenia wskaźnika transferu płucnego dla tlenu węgla, manifestacją kliniczną pod postacią objawów zapalenia stawów i sztywności poranną oraz obecnością przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w mianie $\geq 1:320$. Wykazano, że wysokie miano przeciwciał ANA oraz brak zaburzeń architektury płuc o wzorcu UIP wiązały się z korzystniejszym przebiegiem IPAF, co może być użyteczne klinicznie w planowaniu opieki nad chorymi.

PIŚMIENNICTWO zawiera 158 pozycji. Uwzględniono najważniejsze publikacje, które odnoszą się do prezentowanej tematyki, w tym te najbardziej aktualne.

Poniżej wymieniałam główne uwagi, które nasunęły mi się podczas lektury rozprawy:

- ☐ Przyjęty system selekcji chorych do badania (przedstawiony na stronie 20), może powodować wyeliminowanie części pacjentów z IPAF i chorobami współistniejącymi. Miałabym prośbę o przedstawienie uzasadnienia dla wykluczania osób z chorobami współistniejącymi, w tym z chorobami kardiologicznymi, internistycznymi, infekcyjnymi, nowotworowymi? Co determinowało dobór kolejności czynników wykluczenia? Dlaczego selekcja grupy nie wychodziła od pacjentów z chorobami śródmiąższowymi płuc? Czy przy okazji tej pracy dokonano oceny częstości występowania IPAF w populacji chorych z ILD?

- ❑ Korzystając z retrospektywnego charakteru pracy czy uzyskano informację, ile osób z grupy IPAF w okresie 16-letniej obserwacji rozwinęło chorobę układową tkanki łącznej?
- ❑ W rozdziale METODY przy opisie podziału na podgrupy o potencjalnie niekorzystnym i korzystnym przebiegu choroby doktorantka napisała, że jako niekorzystny przebieg w odniesieniu do zmiany TL_{CO} przyjęto spadek o $\geq 15\%$ pomiędzy badaniem wstępnym i końcowym (nie określając czasu między badaniami), podczas gdy dla FVC przyjęty został spadek o $> 10\%$ w obserwacji 12 miesięcy. Czy przyjęte kryteria czasowe nie powinny być ujednolicone? Przy okazji chciałam zwrócić uwagę na pewien szczegół: w tekście wielokrotnie powtarzany jest zapis: „...spadek $TL_{CO}/FVC \geq 15/10\%$ ” - czy nie powinno być: „...spadek $TL_{CO}/FVC \geq 15/10\%$ ”? Jednocześnie po przedstawieniu przyjętych kryteriów w części wyniki niekonsekwentnie wpisywany jest znak „ $\geq$ ” zamiennie z „ $>$ ”.
- ❑ Na rycinach od V-3 do V-6 poza ogólną wartością p warto wskazać również p dla analiz międzygrupowych (np. test Dunna dla par) z zaznaczeniem na rycinach przynajmniej tych wartości p istotnych statystycznie. Podobna uwaga dotyczy rycin od V-19 do V-22.
- ❑ W rozdziale V.5.3 niespodziewanie znalazł się akapit dotyczący dwóch korelacji między wskaźnikiem transferu dla tlenu węgla z ANA. Zastanawiam się, dlaczego tylko te korelacje zostały przedstawione? Informacje na temat korelacji powinny zostać poprzedzone podtytułem, a nawet zdaniem wprowadzającym i zostać uzupełnione o informacje na temat innych korelacji (lub ich braku).

Poniżej wymieniono zauważone usterki redakcyjne lub propozycje drobnych modyfikacji:

- ❑ Korekty wymaga prezentacja wyników w Tabeli V-1: mało czytelne jest, dlaczego trzykrotnie z różnymi wartościami zawarta jest informacja o wieku w momencie diagnozy – bardziej jednoznacznie należy opisać, że dane dotyczą całej grupy / osobno kobiet / osobno mężczyzn. W tej samej tabeli pisząc, że 20,3% pacjentów miało w wywiadzie nikotynizm – warto uzupełnić informację o liczbę paczkolet oraz „%” dostępności informacji na temat obrazu patomorfologicznego.
- ❑ Przy rycinach V-13 i V-14 proszę dopisać wartość p zamiast umieszczać dane na końcu rozprawy w części Aneks.
- ❑ Doktorantka w części WYNIKI używa określenia: „pacjenci z nieco lepszą czynnością płuc” (np. str. 56), podczas gdy różnice są istotne statystycznie. I odwrotnie, kilkakrotnie używa określenia „trend do...” podczas gdy wartości p są znacznie powyżej 0,05 (np. strona 67, zdania z odniesieniem do tabel od IX-41 do IX-44 oraz tabel IX-52 i IX-53). Omawianie wyników powinno być oparte na analizach statystycznych i określaniu istotności lub braku istotności statystycznej.
- ❑ Brakuje legend użytych skrótów pod kolejnymi rycinami, które powinny być czytelne jako osobne byty.

- ❑ Na rycinie V-18 przedstawiony jest wykres kołowy dla czynnika reumatoidalnego – na rycinie dostępne są dane dla 64 chorych, z czego 37 osób nie miało wykonanych oznaczeń. Wobec tego proponuję zrezygnować z umieszczania w opisie ryciny informacji, że grupa liczy 27 osób ($n=27$). Proszę też poza danymi numerycznymi zawrzeć na rycinie dane odsetkowe.
- ❑ Brakuje konsekwentnego trzymania się przyjętej formy prezentacji wyników, które raz prezentowane są $n(\%)$ innym razem $\%(n)$.
- ❑ Zwracają uwagę również pojedyncze drobne błędy stylistyczne, m.in. str. 24 powinno być „...rozlanego nacieku limfoplazmatycznego...” zamiast „...limfoplazmatyczny...”, str. 58: „W badaniu końcowym mediany dla tych grupy...” – zamiast „...tych grup”, str. 94 „...z gorszym przeżyciem.”, zamiast „...z gorszą przeżyciem”, i inne. Wydaje się, że w podpisie pod ryciną V-7: wystarczy określenie: „...wg wzorca zaburzeń morfologicznych w HRCT” oraz inne, które podczas przygotowania pracy d

Przedstawione w niniejszej recenzji uwagi krytyczne, w głównej mierze mają charakter marginalny, polemiczny lub stylistyczny. Wymienione powyżej sugestie i uwagi krytyczne nie zmieniają mojej pozytywnej opinii o pracy.

WNIOSKI

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w rozporządzeniu ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora, tj.: stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, scharakteryzowania chorych na śródmiąższowe zapalenia płuc z cechami autoimmunologicznymi (IPAF) ze wskazaniem czynników ryzyka niekorzystnego przebiegu IPAF. Autorka wykazała się ogólną wiedzę teoretyczną w swojej dyscyplinie naukowej oraz umiejętnościami samodzielnego prowadzenia pracy badawczej. Praca jest istotnym dorobkiem naukowym, świadczy o umiejętności prowadzenia badań naukowych, szczegółowego analizowania wyników i wnioskowania a także o staranności w opisanu bardzo trudnych i kontrowersyjnych zagadnień. Wyniki tej pracy z pewnością mają szansę stać się przedmiotem licznych cytowań i dają podwaliny do planowania potrzebnych dalszych badań prospektywnych, optymalnie wieloośrodkowych.

Uważam, że przedstawiona mi do oceny praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Mam zatem zaszczyt przedstawić Radzie Naukowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc wnioski o przyjęcie rozprawy oraz dopuszczenie lek. Anny Śniady do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. Katarzyna Górka

Katarzyna Górka