



WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL MIEJSKI
im. J. STRUSIA
z ZAKŁADEM OPIEKUŃCZO-LECZNICZYM. SP ZOZ
z SIEDZIBĄ przy ul. SZWAJCARSKIEJ 3 61-285 POZNAŃ

NIP: 778-13-50-016 REGON: 000306331 KRS: 0000002025

KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII, REHABILITACJI
I CHOROŢ WEWNĘTRZNYCH

ODDZIAŁ REUMATOLOGII I OSTEOPOROZY

prof. dr hab. n. med. Piotr Leszczyński - Ordynator

☎ Dyrektor	61 877 95 33	Oddział Sekretariat	61 87 39 260
☎ Centr. Szwajcarska	61 873 90 00	☎ ZOL. ul.	61 858 57 69
		Grunwaldzka 16/18	61 858 57 90
www.szpital-strusia.poznan.pl		e-mail: dyrekcja@szpital-strusia.poznan.pl	



Poznań, 31.01.2022 r.

prof. dr hab. n. med. Piotr Leszczyński

Pracownia Chorób Metabolicznych Kości i Tkanki Łącznej

Katedra Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych

Wydział Lekarski Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Oddział Reumatologii i Osteoporozy, Wielospecjalistyczny Szpital im. J. Strusia

ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań, tel. Sekretariat: 61 87 39 260

Temat : Ocena pracy doktorskiej pt.: "Porównanie obrazu klinicznego chorych na ANCA – zależne zapalenie małych naczyń wymagających mniej lub bardziej agresywnego leczenia immunosupresyjnego"

lek. Mateusza Puchala

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Mateusza Puchala na temat „Porównanie obrazu klinicznego chorych na ANCA-zależne zapalenia małych naczyń wymagających mniej lub bardziej agresywnego leczenia immunosupresyjnego” jest w istocie poszerzonym, bardzo ciekawym studium klinicznym nad grupą pacjentów z zapaleniami naczyń (GPA, MPA i EGPA). Jest to imponujący dobrze opracowany materiał kliniczny rzadkich i trudnych jednostek chorobowych, zarówno z punktu widzenia klinicznego, jak i dociekań czysto naukowych. Obszar ten, którym zajmuję się zawodowo od wielu lat, nie jest do końca przebadany i jednoznaczny we wnioskach końcowych zarówno klinicznych jak i czysto badawczych. Mimo olbrzymiego postępu, co doktorant udokumentował bardzo dobrze w części teoretycznej swojej pracy, tego typu opracowanie naukowe jest zawsze wartościowym i interesującym elementem eksploracji obszaru układowych zapaleń naczyń.

Praca ma łącznie 137 stron w układzie klasycznym, aczkolwiek nietypowym. Po spisie treści następuje: spis tabel, spis rycin, potem wykaz stosowanych skrótów, następnie streszczenie i wnioski w języku polskim, angielskim oraz wprowadzenie, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja i wnioski (ponownie). Najczęściej spis tabel, rycin, streszczenia i wnioski znajdują się na końcu rozprawy. Układ jest jednak z pewnością zalecany i akceptowany przez Radę Dyscypliny Nauk Medycznych WUM. Dysertacja będąca analizą kliniczną i laboratoryjną 62 przypadków chorych z układowymi zapaleniami naczyń została dobrze zaprojektowana i wykonana zgodnie z przyjętymi normami dla pracy doktorskiej. Zawiera 45 dobrze graficznie przedstawionych tabel i 20 rycin. Została napisana ładnym, przystępnym i zrozumiałym językiem, co nie jest bez znaczenia dla czytającego i oceniającego rozprawę. Moją uwagę

Misja Szpitala:

**Ratujemy, diagnozujemy, leczymy i otaczamy fachową opieką
mając na uwadze przede wszystkim dobro naszych Pacjentów**

zwróciło zastosowanie skali BVAS, jako narzędzia, które jest bardzo istotnym elementem oceny klinicznej pacjentów, natomiast praktycznie bardzo mało stosowanym w rzeczywistości codziennej praktyki reumatologicznej. Projekt badania uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy WUM, co zostało odnotowane w tekście pracy z odpowiednią sygnaturą uchwały.

Część teoretyczna pracy składająca się z wprowadzenia i wstępu zajmuje aż 36 stron od 16 do strony 52. Ten fragment dysertacji jest napisany w sposób znakomity, syntetyczny i łatwy w zrozumieniu. Czyta się go z wielką przyjemnością ugruntowując i poszerzając wiedzę. Szczególne zainteresowanie recenzenta wzbudziła część historyczna dotycząca zmiany nazwy choroby Wegenera na ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA), a tych pacjentów w materiale badawczym było najwięcej ($n=44$). Oczywiście, jak zawsze bywa w tego typu rozprawach, część teoretyczna jest trochę za długa, ale podkreśla olbrzymią widzę piszącego oraz gruntowe przygotowanie kontekstu analizy czysto badawczej. Z formalnego punktu widzenia Tabela nr 3 zawiera dwa błędy edytorskie (s. 29), które dla niezorientowanych, mogą wprowadzać zamieszanie związane z punktacją klasyfikacyjną GPA wg kryteriów ACR/EULAR 2017 (polipy w nosie, liczba eozynofili we krwi obwodowej). Podobnie w Tabeli nr 6 prawdopodobnie doszło do pomyłki w cytowaniu pozycji piśmienniczej 44, 45 czy 46 dla kryteriów klasyfikacyjnych EGPA. Jest to niejednoznaczne dla czytającego. Należy podkreślić, że w tej części autor znakomicie zanalizował olbrzymi materiał badań naukowych, a także badań klinicznych dotyczących nowych leków wprowadzanych do terapii, potwierdzając tym samym, że jest bardzo zorientowany w tym temacie.

Część badawcza pracy składająca się z tekstu właściwego, tabel, rycin jest zamieszczona między stroną 53 a stroną 96 i jest poprzedzona postawieniem 5 pytań/celów badawczych. Jest to moim zdaniem bardzo istotne, gdyż cały czas brakuje wiarygodnych i dobrze skonstruowanych badań na ten temat i każda dodatkowa analiza jest wartością sama w sobie. W mojej opinii najciekawsze cele pracy to 1 i 5. Analiza obejmuje 62 chorych przede wszystkim na GPA ($n=44$), EGPA ($n=16$), MPA ($n=2$), u których stwierdzono ANCA-zależne zapalenie naczyń. Nie mogłem się jednak doszukać w pracy, czy rzeczywiście u wszystkich 100% chorych stwierdzano przeciwciała c-ANCA lub p-ANCA. Doktorant podzielił grupę chorych na grupę badawczą GB – agresywnie leczonych i grupę badawczą GN – leczonych mniej agresywnie zgodnie z przyjętymi kryteriami. W tekście nie wyjaśniono jednak co znaczą skróty GB i GN, podobnie takiej informacji nie znalazłem w wykazie skrótów. Ciekawe dlaczego takie skróty zastosowano w nazwach grup? Badanych chorych podzielono również na grupy badawcze w zależności od: stosowanego leczenia immunosupresyjnego, zająć płuc, zająć nerek, czy występowania nawrotów.

Autor poddał powyższy materiał licznym szczegółowym analizom statystycznym między poszczególnymi grupami, z zastosowaniem wielu zmiennych. Jednocześnie próbował je przedstawić w sposób jasny i zrozumiały, ale nie do końca się to w pełni udało. Recenzent czytając pracę musiał wracać do wcześniejszych partii tekstu, żeby wszystko należycie zrozumieć i wyciągnąć prawidłowe wnioski. Ciekawą obserwacją jest brak korelacji BVAS (ocenianej tylko w grupie GPA, ale największej) z decyzją kliniczną o najbardziej agresywnej terapii (CTX, RTX, pulsy kortykosteroidów). Podobnie takiej korelacji nie stwierdzono dla „standardowych praktycznie” laboratoryjnych markerów jak stężenie CRP czy szybkość opadania krwinek czerwonych (OB). Natomiast stężenie p-ANCA w grupie chorych na EGPA bardzo dobrze i istotnie koreluje z decyzją o bardzo intensywnej terapii (strona 59). Te obserwacje są w moim przekonaniu bardzo innowacyjne, co powinien doktorant w dyskusji na końcu dysertacji bardziej uwypuklić. Wynika z tego, że przypadku GPA niestety skala BVAS jest być może obecnie jedynym, ale nie do końca wiarygodnym narzędziem oceny aktywności choroby i skutecznym narzędziem do podjęcia decyzji tera-

Misja Szpitala:

Ratujemy, diagnozujemy, leczymy i otaczamy fachową opieką
mając na uwadze przede wszystkim dobro naszych Pacjentów

peutycznych. Natomiast wysokie stężenie p-ANCA może nosić miano laboratoryjnego markera aktywności EGPA, aczkolwiek wymaga to dalszych potwierdzeń na większych grupach pacjentów. Kolejną ciekawą informacją jest istotna statystycznie korelacja ($p=0,002$) ciężkości przebiegu zapalen naczyń z zajęciem płuc oraz płcią męską. Ponadto to stwierdzono istotną statystycznie korelację ($p=0,0003$) między zajęciem płuc, a wysoką punktacją w skali BVAS (ok. 17 punktów) oceniającej aktywność choroby w przypadku GPA (strony 66-67). Pozostałe liczne analizy w obu grupach badawczych wykazały oczekiwane i znane już wcześniej zależności: korelacja BVAS z zajęciem nerek, aktywnością zapalną (OB, CRP, inne), korelacja wysokiego stężenia c-ANCA z zajęciem nerek, a możliwość nawrotów choroby mimo intensywnego leczenia immunosupresyjnego jest możliwa u około 20% chorych.

Dyskusja nad wynikami znajduje się między stroną 97, a stroną 106. Jest ona raczej powtórzeniem wyników w kontekście i w porównaniu z innymi danymi dostępnymi w piśmiennictwie. Trochę brakuje mi w niej osobistego komentarza i spekulacji naukowej, a nie jedynie przedstawienia suchych faktów. Autor powinien bardziej uwidocznić w tej części pracy jej silne i innowacyjne elementy, co oczywiście częściowo zrobił pod koniec dyskusji na stronie 106. Jednocześnie brakowało mi podkreślenia i wypunktowania ograniczeń pracy, które zawsze mogą wpływać na wyciągnięte wnioski. W mojej opinii wyniki oraz ich wielostronne analizy bardzo dobrze charakteryzują grupę badaną pacjentów z uogólnioną postacią zapalenia małych naczyń. Potwierdzają one „kliniczną rację” agresywnego leczenia immunosupresyjnego, zróżnicowanego obrazu ANCA-zależnych zapaleń naczyń i braku jednoznacznych markerów laboratoryjnych choroby, przy niedoskonałościach (GPA) lub całkowitym braku obiektywnych narzędzi do oceny bieżącej aktywności choroby (EGPA, MPA).

Ostateczne wnioski z pracy doktorskiej są zamieszczone w dwóch miejscach dysertacji na stronie 13 i 107 i składają się z 5 punktów. Zasadniczo odpowiadają na zadane pytania badawcze, aczkolwiek zawsze można dyskutować nad ich ostatecznym najbardziej poprawnym i precyzyjnym sformułowaniem. Najbardziej interesujące dla recenzenta odpowiedzi na zakładany cel 1 i 5 pracy nie odbiegły od oczekiwanych i są raczej potwierdzeniem wcześniej znanych już faktów.

Piśmiennictwo jest wyjątkowo bogate, zawiera 134 zebranych pozycji zamieszczonych między stronami 121-137. Pełne przeanalizowanie literatury z pewnością zajęło autorowi sporo cennego czasu i potwierdza dobrą znajomość tematu układowych zapaleń naczyń. Bardzo istotne jest to, że doktorant cytuje nie tylko pozycje anglojęzyczne, jak to jest ostatnio w przyjętym zwyczaju naukowym, ale także istotne pozycje z piśmiennictwa krajowego. Doktorant nie „zapomniał” również zamieścić w zestawieniu prac swojego promotora, co czasami zdarza się i dlatego ten fakt jest godny pozytywnego podkreślenia dla autora. Cytowanie piśmiennictwa jest generalnie poprawne, ale nie do końca w opinii recenzenta konsekwentne w kontekście wymieniania wszystkich współautorów cytowanych prac. Ponadto w rozprawach doktorskich raczej unika się powoływania się na wcześniej opublikowane rozdziały zamieszczane w klasycznych podręcznikach.

Podsumowując należy stwierdzić, że praca doktorska została wykonana i napisana z należytą starannością, zaangażowaniem i olbrzymim nakładem pracy własnej autora. Będąc de facto studium i analizą kliniczną chorych na układowe zapalenia naczyń bierze pod uwagę różne możliwe aspekty oceny aktywności klinicznej oraz immunologicznej tej grupy chorych. Praca zawiera elementy oryginalnej myśli autora, a dyskusja jest wyrazem zaangażowania, dobrej znajomości przedmiotu pracy i warsztatu naukowego.

Rozprawa doktorska lek. Mateusza Puchaly spełnia wszystkie ustawowe wymogi pod względem merytorycznym jak: oryginalność podjętych badań, poprawność metodologiczna, znaczenie naukowe i praktyczne, a także poprawność formalno-językową. Autor zrealizował cele swojej pracy, która jest samodzielnym dorobkiem naukowym wykazującym dobrze ugruntowaną wiedzę i umiejętność prowadzenia badania naukowego. Wszystkie uwagi i komentarze zamieszczone w powyższej recenzji mają charakter dyskusyjny i są jedynie moją subiektywną opinią pozostającą bez wpływu na końcową bardzo dobrą ocenę przedstawionej rozprawy. **We wniosku końcowym można stwierdzić, że rozprawa spełnia wszystkie warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t. j. Dz. U. z 2021r., poz 478 ze zm.).** W związku z powyższą pozytywną oceną zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Mateusza Puchaly do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Misja Szpitala:

Ratujemy, diagnozujemy, leczymy i otaczamy fachową opieką
mając na uwadze przede wszystkim dobro naszych Pacjentów