

Prof. dr hab. n. med. Sławomir Teper  
Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach  
Ul. Panewnicka 65  
40-760 Katowice

Katowice, 31 maja 2024 r.

## **Recenzja**

**Pracy na stopień doktora nauk medycznych**

**Lek. Barbary Piekłarz**

### **OCENA PARAMETRÓW NACZYNIÓWKI Z UWZGLĘDNIENIEM WSKAŹNIKA NACZYNIOWEGO U PACJENTÓW Z TWARDZINĄ UKŁADOWĄ**

**Promotor: dr hab. n. med. Diana Anna Dmuchowska**

Twardzina układowa jest chorobą autoimmunologiczną związaną z uszkodzeniem małych naczyń i włóknieniem tkanek, a w jej wieloczynnikowych mechanizmach patogenetycznych nadal pozostaje wiele niejasności. Każda choroba autoimmunologiczna może stanowić wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Nieustannie poszukuje się markerów, które pozwolą zdiagnozować chorobę wcześniej oraz takich, które będą nadawać się do monitorowania leczenia. Zarówno dobór leków i ich dawkowanie, jak też tryb zakończenia/zawieszenia lub przynajmniej ograniczenia leczenia niezmiennie stawiają lekarza przed trudnymi decyzjami. W pewnej mierze bywają one podejmowane bardziej w oparciu o intuicję i wycofanie się niektórych objawów niż jednoznaczne biomarkery np. liczebność poszczególnych grup aktywowanych komórek układu immunologicznego. W tym kontekście ocena zmian łatwo dostępnych nieinwazyjnymu badaniu może budzić nadzieję na identyfikację biomarkerów o innym charakterze niż molekularny. Znamienne, że klasyfikacja morfologii kapilar pozwalająca na określić stan zaawansowania

choroby jest właśnie oparta o obserwację naczyń – badanie kapilaroskopowe wału paznokciowego.

Przedstawiona do oceny praca ma 85 stron i zawiera spis treści, życiorys, wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską wraz z ich omówieniem w osobnym rozdziale, zestawienie dorobku naukowego, wstęp, streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim, bibliografię oraz oświadczenia współautorów i uchwałę komisji bioetycznej. Natomiast sama treść rozprawy jest podzielona na następujące rozdziały – cel badań, materiał i metodologia, wyniki i wnioski.

Na cykl publikacji składają się dwie prace oryginalne napisane w języku angielskim i opublikowane w czasopismach posiadających współczynnik oddziaływania, a Doktorantka jest ich główną Autorką z deklarowanym wkładem na poziomie 51%:

1. **Pieklarz B**, Gińdzieńska-Sieškiewicz E, Zawadzka I, Bagrowska M, Daniluk J, Palewski M, Zonenberg A, Kowal-Bielecka O, Konopińska J, Dmuchowska DA. Macular choroidal thickness, volume, and vascularity index in patients with systemic sclerosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023 Dec 22. doi: 10.1007/s00417-023-06342-4. Epub ahead of print. PMID: 38133798. IF 2.900; MEiN 100 (praca oryginalna).
2. **Pieklarz B**, Gińdzieńska-Sieškiewicz E, Zawadzka I, Bagrowska M, Daniluk J, Sidorczyk P, Kowal-Bielecka O, Konopińska J, Dmuchowska DA. Peripapillary choroidal vascularity index and thickness in patients with systemic sclerosis. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Oct 16;10:1273438. doi: 10.3389/fmed.2023.1273438. PMID: 37915331; PMCID: PMC10617027. IF 3.900; MEiN 100 (praca oryginalna).

Łączny współczynnik oddziaływania wymienionych prac wynosi 6,8 oraz 200 pkt. ministerialnych, co samo w sobie wskazuje na dużą wartość naukową przedstawionej do oceny dysertacji. Łącznie Doktorantka jest pierwszym autorem sześciu prac naukowych i współautorem jeszcze trzech, co świadczy o dużym zaangażowaniu naukowym. Należy to zdecydowanie docenić. Aktywność tą uzupełnia czynny udział w zjazdach okulistycznych (5 doniesień zjazdowych, w jednym jako główna Autorka – w temacie dotyczącym rozprawy).

W krótkim trzystronicowym wstępie Doktorantka omówiła najważniejsze fakty dotyczące twardziny układowej. Ponadto przedstawiła informacje dotyczące optycznej koherentnej

tomografii, budowy naczyńówki oraz naczyńówkowego wskaźnika naczyńowego (ang. choroidal vascularity index, CVI).

Główny cel pracy Doktorantka określiła jako poznanie patogenez zmian zachodzących w obrębie naczyńówki oraz ocena ich powiązań z parametrami klinicznymi u pacjentów z twardziną układową.

Cel ten następnie uszczegółowiła w trzech podpunktach:

1. Ocena parametrów naczyńówki w plamce, z uwzględnieniem grubości, objętości oraz CVI u pacjentów z twardziną układową.
2. Ocena grubości naczyńówki okołotarczowej, pCVI oraz grubości włókien nerwowych siatkówki u pacjentów z twardziną układową.
3. Ustalenie powiązań między parametrami morfologicznymi naczyńówki a parametrami klinicznymi u pacjentów z twardziną układową w celu identyfikacji biomarkerów. Wskazanie parametru, który mógłby pełnić rolę wskaźnika biologicznej aktywności i progresji choroby, mogłoby mieć zastosowanie w praktyce klinicznej.

Metodologię opisano wystarczająco, aby możliwe stało się odtworzenie pracy badawczej. Można się domyślać, że nabór do grup badanej i porównawczej był konsekwentny, choć nie wynika to jednoznacznie z treści dysertacji. Jest to istotne ze względu na obecność (lub jej brak) dodatkowych czynników zakłócających związanych z wyborem określonych pacjentów spośród spełniających założone kryteria. Jako jedno z kryteriów wykluczających wskazano niedostateczną jakość badania OCT – w tej sytuacji należy podać, jak wielu pacjentów nie zakwalifikowało się do grup ze względu na to kryterium. Kryje się w nim potencjalny błąd związany z zaburzeniem jakości wtórnym do zmian o innym rozkładzie statystycznym w grupie badanej i porównawczej.

Szczegółowe przedstawienie protokołu badania OCT oraz binaryzacji obrazów jest ważnym elementem dysertacji i zostało ujęte w tekście prac oryginalnych i suplementach do nich. W analizie ilościowej opartej o modyfikacje obrazów, które same w sobie nie mają charakteru obiektywnego (np. zdjęć), ale są oparte o algorytmy, istnieje duże ryzyko arbitralności przyjętych założeń. Z jednej strony następuje utrata części informacji, z drugiej – bez przyjęcia określonego modelu w ogóle analiza przestaje być możliwa. W pewnej mierze odpowiedzią na takie problemy jest analiza oparta o sztuczną inteligencję (ang. artificial intelligence, AI), ale wówczas pojawiają się inne problemy, typowe dla modeli opartych o AI.

W dyskusjach swoich prac Doktorantka sprawnie posługiwała się literaturą tematu do komentowania własnych wyników, głęboko poznała badane zagadnienie oraz potrafiła zauważyć zalety i wady dotychczasowego ujęcia tematu.

Poniżej ujęto najważniejsze wyniki:

1. Istotnie mniejsza grubość i objętość naczyniówki w plamce u osób z twardziną układową;
2. Istotnie mniejsza poddołkowa grubość naczyniówki SFCT (subfoveal choroidal thickness) u osób z twardziną układową;
3. Istotnie wyższa CVI (ang. choroidal vascularity index) u pacjentów z twardziną układową;
4. Istotnie niższe TCA (total choroidal area), LA (luminal area) oraz SA (stromal area) w grupie badanej.
5. Nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy zmianami parametrów naczyniówki plamkowej oraz okołotarczowej a parametrami klinicznymi, które mogłyby odzwierciedlać stopień zaawansowania oraz aktywność choroby u pacjentów z twardziną układową.

Podsumowaniem zawartych w dysertacji manuskryptów są następujące wnioski:

1. Zmiany parametrów morfologicznych naczyniówki potwierdzają objęcie jej procesem chorobowym w przebiegu twardziny układowej.
2. Wyższa wartość CVI w obszarze plamkowym może wskazywać na przewagę patologii w obrębie zrębu naczyniówki w postaci włóknienia nad zmianami naczyniowymi na tym obszarze. Jest to nowe spojrzenie na patomechanizm, prowadzący do ścieńczenia naczyniówki.
3. Niższa wartość CVI w obszarze okołotarczowym może wskazywać na uszkodzenie mikrokrażenia naczyniówki, co częściowo tłumaczy częstsze występowanie jaskry, zwłaszcza normalnego ciśnienia, u pacjentów z twardziną układową.
4. Odmienny charakter i kierunek zmian grubości naczyniówki i CVI na dwóch badanych obszarach: plamkowym i okołotarczowym, wynikają prawdopodobnie z jej złożonej, segmentowej budowy. Mogą także świadczyć o nierównomiernym uszkodzeniu naczyniówki.
5. Nie wykazano zależności pomiędzy parametrami morfologicznymi naczyniówki a parametrami klinicznymi. Wyjątek stanowiła grubsza naczyniówka okołotarczowa u pacjentów z późną postacią choroby w porównaniu do postaci aktywnej. Wynika stąd, iż ani grubość naczyniówki, ani CVI nie stanowią odpowiedniego markera do dokonania takiej oceny.

Dobłą praktyką w konstruowaniu dysertacji doktorskich jest odpowiedź we wnioskach na tezy zawarte w celach, także pod względem formalnym – liczby i sformułowania celów oraz wniosków. Potwierdza to trudną umiejętność konstruowania całego przebiegu pracy badawczej.

Praca ma wymiar praktyczny. Poszukiwanie czynników, które mogą przyczynić się do wczesnego wykrywania zmian w naczyniówce, co może sugerować np. konieczność bardziej agresywnego leczenia, jest jednym z wyzwań na pograniczu reumatologii i okulistyki. Często wyrażałem dotąd opinię, że OCTA w chorobach układowych jest wykorzystywane zbyt rzadko. Wierzę, że praca Doktorantki przyczyni się do rozpowszechnienia wiedzy o takiej potencjalnej przydatności i zachęci do dalszych badań. Jednocześnie warto przypomnieć, że użyteczność naukowa często nie ma bezpośredniego przełożenia na użyteczność kliniczną. Wykazanie zmian statystycznych dla całej populacji chorych nie oznacza automatycznie, że dysponujemy czynnikami prognostycznymi o wystarczającej mocy, by zastosować je u konkretnego pacjenta.

Rozprawa doktorska jest bardzo przejrzysta, spójnie i poprawnie napisana, oparta na właściwej metodologii i zawiera wszystkie niezbędne informacje, które określają zakres pracy Doktorantki i jej zasadniczy wkład w publikacje z cyklu, co jest poparte oświadczeniami współautorów.

Ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych lekarki Barbary Piekłarz jest jednoznacznie pozytywna. Spełnia ona warunki określone w art. 187 ust.1 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z późniejszymi zmianami (Dz. U. z 2023 poz. 742). Wniosuję do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarki Barbary Piekłarz do dalszych etapów przewodu doktorskiego a także o wyróżnienie pracy.

*Sławomir Teresz*

