

Recenzja

rozprawy doktorskiej *na stopień naukowy doktora nauk*

medycznych lek. med. Barbary Piekłarz

„OCENA PARAMETRÓW NACZYNIÓWKI Z UWZGLĘDNIENIEM WSKAŹNIKA NACZYNIOWEGO PACJENTÓW Z TWARDZINĄ UKŁADOWĄ”

Twardzina układowa, inaczej sklerodermia, zaliczana jest do układowych chorób tkanki łącznej i jest rzadko występującą chorobą immunologiczną charakteryzującą się uszkodzeniem tętniczek i naczyń mikrokrążenia co prowadzi do postępującego włóknieniem skóry i wielu narządów wewnętrznych, do zaburzenia ich funkcji i zmiany wyglądu. Zaliczana jest ona do chorób układowych, ponieważ zmiany chorobowe dotyczą wielu tkanek i narządów. Twardzina występuje u około 5–10 chorych na milion osób. Rozpoznawana jest zwykle między 30. a 50. rokiem życia, w tym częściej u kobiet.

W piśmiennictwie jest mało publikacji dotyczących zmian ocznych w twardzinie układowej. Najczęstszymi objawem jest zespół suchego oka. Inne objawy oczne to: sztywność powiek, ograniczenie ich ruchomości prowadzące do wywinięcia powiek, blefarofimozy i utraty rzęs, zwężenie źrenic oraz transluminacja i zmiany naczyniowe tęczówki. Stwierdzono również zmiany perfuzji w naczyniach naczyniówki włącznie z obszarami braku perfuzji. Prace dotyczące zmian

naczyniówkowych są jednak bardzo nieliczne i ich wyniki były przez niektórych autorów kwestionowane ze względów metodologicznych.

I. Ocena dorobku naukowego lek. med. Barbary Piekłarz

Na dotychczasowy dorobek naukowy doktorantki składa się 9 publikacji naukowych. Osiem z nich zostało opublikowanych w uznanych zagranicznych czasopismach naukowych. Łączny IF tych publikacji to 28,573, zaś w punktacji MEiN 851 pkt. Poza tym doktorantka była współautorem 5 doniesień zjazdowych. Należy więc stwierdzić, że jak na osobę, która dopiero zaczyna swoją karierę naukową jej dorobek jest duży.

II. Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Barbary Piekłarz

Na rozprawę doktorską składa się zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych dotyczących zmian w naczyniówce u chorych z twardziną układową. Prace te zostały opublikowane w czołowych europejskich czasopismach naukowych. Celem tych badań było poznanie patogenezy zmian w obrębie naczyniówki oraz ocena ich związku z parametrami klinicznymi pacjentów z twardziną układową. Cele szczegółowe tej pracy stanowiły:

1. Ocena parametrów naczyniówki w płamce, z uwzględnieniem grubości, objętości oraz CVI u pacjentów z twardziną układową.
2. Ocena grubości naczyniówki okołotarczowej, pCVI oraz grubości włókien nerwowych siatkówki u pacjentów z twardziną układową.
3. Ustalenie powiązań między parametrami morfologicznymi naczyniówki 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.

Stwierdzenie takiej zależności i identyfikacja biomarkerów mogłyby znaleźć praktyczne zastosowanie w ocenie aktywności, zaawansowania oraz progresji choroby. Analizie poddano dwa istotne obszary w obrębie naczyniówki, obszar plamkowy oraz okołotarczowy. W plamce oznaczono grubość oraz objętość naczyniówki na obszarze o średnicy 6 mm, w 9 polach ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study). Natomiast w obszarze okołotarczowym, oprócz grubości RNFL (retinal nerve fiber layer), oznaczono grubość naczyniówki okołotarczowej. Badanie uzupełniono o nowy, ilościowy wskaźnik, odzwierciedlający ocenę poszczególnych składowych naczyniówki - naczyniówkowy wskaźnik naczyniowy CVI (choroidal vascularity index). Tak szeroka ocena parametrów naczyniówki wypełnia lukę w piśmiennictwie w tym zakresie oraz poszerza wiedzę na temat patogenezy zmian w obrębie naczyniówki w przebiegu twardziny układowej.

Prospektywne, przekrojowe badanie na ten temat przeprowadzono w Klinice Okulistyki Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego (USK) w Białymstoku. Do badań włączono 33 pacjentów (66 oczu), hospitalizowanych w Klinice Reumatologii oraz Chorób Wewnętrznych USK w Białymstoku, z rozpoznaniem twardziny układowej: postaci uogólnionej dSSc (diffuse systemic sclerosis) lub ograniczonej ISSc (limited systemic sclerosis), zgodnie z kryteriami 2013 ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism). Grupę kontrolną stanowiło 40 zdrowych osób (80 oczu). Grupy te nie różniły się istotnie pod względem wieku płci i długości gałki ocznej.

Pacjentów poddano szczegółowemu badaniu okulistycznemu oraz wykonano u nich badanie OCT siatkówki oraz naczyniówki (SD-OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Niemcy). Zebrano dane kliniczne: płeć, wiek, czas trwania choroby, palenie tytoniu, stosowane leki, obecność innych objawów ogólnych (owrzodzenie paliczków, choroba śródmiąższowa płuc, wskaźniki stanu

zapalnego, uszkodzenie mięśnia sercowego, zajęcie stawów). Wykonano badanie kapilaroskopowe, kwalifikując chorych do 3 grup, w oparciu o kryteria zaproponowane przez Cutolo: wczesna, aktywna oraz późna postać choroby.

Wyniki przeprowadzonych badań wykazał istotnie mniejszą grubość naczyniówki w plamce u pacjentów z twardziną układową. Podołkowa grubość naczyniówki SFCT (subfoveal choroidal thickness) również okazała się istotnie mniejsza, niż w grupie porównawczej ($p < 0.05$). Wykazano istotnie niższe wartości objętości naczyniówki ($p < 0.05$). Wartość CVI okazała się istotnie wyższa u pacjentów z twardziną układową, z kolei wartości TCA (total choroidal area), LA (luminal area) oraz SA (stromal area) były istotnie niższe w grupie badanej, niż w grupie porównawczej ($p < 0.05$), ale różnica wartości SA była najsilniej wyrażona. Nie wykazano istotnych różnic w parametrach naczyniówki między grupami dSSc oraz ISSc. Parametry te nie różniły się również w oczach pacjentów, sklasyfikowanych jako wczesna, aktywna lub późna postać choroby. Grubość naczyniówki okołotarczowej oraz grubość RNFL nie różniły się istotnie pomiędzy badanymi grupami. Wykazano znamienne niższą wartość pCVI (peripapillary CVI) w grupie z twardziną układową niż w grupie porównawczej ($p < 0.001$). Wartość pCVI nie różniła się pomiędzy grupami dSSc i ISSc ($p > 0.05$). 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.

Przeprowadzona badania pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

- Zmiany parametrów morfologicznych naczyniówki potwierdzają objęcie jej procesem chorobowym w przebiegu twardziny układowej.
- 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 naczyńki.

- Niższa wartość CVI w obszarze okołotarczowym może wskazywać na uszkodzenie mikrokrążenia naczyńki, co częściowo tłumaczy czystsze występowanie jaskry, zwłaszcza normalnego ciśnienia, u pacjentów z twardziną układową.
- Odmienny charakter i kierunek zmian grubości naczyńki i CVI na dwóch badanych obszarach: płamkowym i okołotarczowym, wynikają prawdopodobnie z jej złożonej, segmentowej budowy. Mogą także świadczyć o nierównomiernym uszkodzeniu naczyńki.
- Nie wykazano zależności pomiędzy parametrami morfologicznymi naczyńki a parametrami klinicznymi. Wyjątek stanowiła grubsza naczynówka okołotarczowa u pacjentów z późną postacią choroby w porównaniu do postaci aktywnej. Wynika stąd, iż ani grubość naczyńki, ani CVI nie stanowią odpowiedniego markera do dokonania takiej oceny.

Wyniki tej pracy stanowią istotny wkład w poznanie zmian jakie mają miejsce w naczyńce u chorych z twardziną układową. Potwierdzają one nieliczne i sprzeczne do tej pory doniesienia, że naczynówka jest objęta procesem chorobowym w przebiegu twardzina układowej. Zmiany te nie mogą być jednak markerem do oceny biologicznej aktywności i progresji choroby, który mogłoby mieć zastosowanie w praktyce klinicznej.

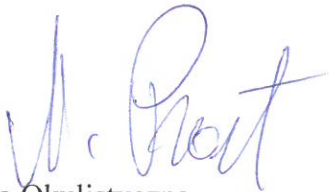
Praca doktorska lek. med. Barbary Piekłarz jest napisana przejrzysto, bardzo poprawnie językowo. We wstępie doktorantka omówiła zwięźle cele badań, materiał i metodykę przeprowadzonych badań, wyniki oraz wnioski. Wyniki pracy zostały właściwie sformułowane we wnioskach. Praca zakończona jest spisem piśmiennictwa, który przemawia za dobrą znajomością całości zagadnienia przez doktorantkę.

Praca doktorska lek. med. Barbary Piekłarz dotyczy zagadnienia, który nie jest do końca poznany, Zagadnieniu temu poświęcone jest niewiele doniesień w piśmiennictwie światowym i często są one sprzeczne. Dlatego też niniejsza praca doktorska porusza ważny problem naukowy, szczególnie, że jak do tej pory nie był on tematem wielu publikacji naukowych. Praca ta po raz pierwszym wskazuje, że zmiany naczyniówkowe nie mogą być markerem do oceny biologicznej aktywności i progresji choroby, który mogłoby mieć zastosowanie w praktyce klinicznej.

III. Podsumowanie

Praca doktorska lek. med. Barbary Piekłarz pt. „Ocena parametrów naczyniówki z uwzględnieniem wskaźnika naczyniowego pacjentów z twardziną układową” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. W mojej ocenie rozprawa doktorska spełnia wymogi określone w art. 187 Ustawy z dnia z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2023 poz. 742). W związku z tym chciałbym przedstawić Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. med. Barbary Piekłarz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr n. med. Marek E. Prost



Klinika Okulistyczna

Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej w Warszawie