UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE

KLINIKA CHIRURGII SIATKÓWKI I CIAŁA SZKLISTEGO

KATEDRY OKULISTYKI

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz

ul. Chmielna 1, 20-079 Lublin

tel. (81) 53-40-251 Fax (81) 53-24-827 e-mail: okulistyka.retina@umlub.pl

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz

Klinika Chirurgii Siatkówki I Ciała Szklistego

UM w Lublinie

Lublin 08.08.2023

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
zastępca przewodniczącego
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów

OCENA

rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Małgorzaty Mimier – Janczak

pt.:„ Angiografia OCT w ocenie gęstości mikrokrążenia siatkówki u pacjentów z układowym toczniem rumieniowatym ”

Promotor: dr hab. n. med. Radosław Kaczmarek. Profesor UMW

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej, opisaną po raz pierwszy i rozróżnioną od tocznia pospolitego, przez Cazenave i Schedel w 1833 roku. Częstość występowania to średnio 20 – 150 przypadków na 100000 osób. Jest to schorzenie wielonarządowe, często z nawracającym przebiegiem klinicznym, obejmujące także układ wzrokowy. Może objawiać się objawami ogólnoustrojowymi jak: gorączka, bóle stawów, osłabienie i zmęczenie, a także prezentować objawy dermatologiczne, nefrologiczne, hematologiczne, neuropsychiatryczne i mięsniowo – szkieletowe. Rzadziej mogą wystąpić nieprawidłowosci kardiologiczne, płucne, żołądkowo – jelitowe oraz

okulistyczne. W etiologii SLE mówi się o różnych czynnikach, takich jak predyspozycje genetyczne, wpływ środowiska i deregulacja układu odpornościowego, które to pośredniczą w zajęciu jednoczasowo kilku narządów. W leczeniu SLE stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy, leki przeciwmalaryczne, środki immunomodulujące i leki biologiczne. U około jednej trzeciej pacjentów z SLE wystepują objawy chorobowe związane z narządem wzroku. Najczęstsze zmiany okulistyczne dotyczą przedniego odcinka oka, powodując znaczne zaburzenia filmu łzowego, prowadząc do powstania zespołu suchego oka. Retinopatia, czyli zajęcie siatkówki, jest drugą co do częstości manifestacją okulistyczną w SLE oraz najczęstszym powikłaniem okulistycznym obniżającym ostrość widzenia i dotyka zwykle od 7 do 26% pacjentów z SLE. Może przybierać formę mikroangiopatii, niedrożności naczyń, zapalenia naczyń, pseudoretinopatii Purtschera czy retinopatii nadciśnieniowej związanej z toczniowym zapaleniem nerek. W toczniu rumieniowatym układowym, zajęcie naczyń tylnego odcinka oka odzwierciedla zajęcie naczyń krwionośnych innych narządów, a zmiany mikronaczyniowe są związane ze wzrostem ilości powikłań ogólnoustrojowych. I chociaż kryteria diagnostyczne SLE nie uwzględniają zmian w obrębie narzadu wzroku, wystąpienie retinopatii świadczy o aktywności tocznia rumieniowatego ukladowego.

Jednym z ostatnio wprowadzonych nowoczesnych badań służących do diagnostyki patologii siatkówki jest angiografia OCT, badanie całkowicie nieinwazyjne, ułatwiające ocenę siatkówki w aspekcie perfuzji naczyń. Metoda ta znajduje coraz szersze zastosowanie, pozwalając wykryć zmiany w siatkówce i jej mikrokrążeniu w wielu chorobach ogólnoustrojowych, jak SLE, stwardnienie rozsiane czy choroba Behceta. Jednakże ilośc doniesień w literaturze jest wciąż nieduża i tym cenniejsze jest podjęcie się przez doktorantkę badań własnych.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska Pani lek. med. Małgorzaty Mimier – Janczak pt:" **Angiografia OCT w ocenie gęstości mikrokrążenia siatkówki u pacjentów z układowym toczniem rumieniowatym"** oparta jest na cyklu 3 publikacji, w których analizowane są zagadnienia zawarte w tytule dysertacji. Doktorantka sformułowała cel główny oraz szczegółowe cele pracy.

Celem głównym pracy była ocena przydatności Angiografii OCT, przy użyciu parametrów: gęstości naczyń (vessel density – VD) oraz strefy awaskularnej dołka (foveal avascular zone – FAZ), do diagnostyki zaburzeń unaczynienia siatkówki u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym bez objawów retinopatii w badaniu dna oka oraz bez obniżenia ostrości wzroku.

Cele szczegółowe pracy to:

1. Podsumowanie dostępnej wiedzy oraz identyfikacja luk w dotychczas opublikowanych pracach naukowych na temat zastosowania Angio-OCT u asymptomatycznych okulistycznie pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym.
2. Określenie gęstości mikrokrążenia siatkówki w Angio-OCT z podziałem na strefy u pacjentów bez objawów retinopatii,
3. Ocena związku między unaczynieniem siatkówki a aktywnością SLE (za pomocą skali SLEDAI) , wskaźnikiem uszkodzenia (za pomocą skali SLICC/ACR DI), zajęciem nerek oraz OUN, skumulowaną dawką hydroksychlorochiny (HCQ) i chlorochiny (CQ) ,
4. Określenie grubości warstw siatkówki w OCT u pacjentów bez objawów retinopatii,
5. Ocena związku między grubością warstw siatkówki a aktywnością SLE (za pomocą skali SLEDAI), wskaźnikiem uszkodzenia (za pomocą skali SLICC/ACR DI), zajeciem nerek oraz OUN, skumulowaną dawką hydroksychlorochiny (HCQ) i chlorochiny (CQ),
6. Ocena przydatności OCT bez funkcji angiografii u pacjentów z SLE bez objawów retinopatii w badaniu dna oka w lampie szczelinowej oraz bez obniżenia ostrości wzroku.

Pierwsza z cyklu prac stanowiła przegląd systematyczny przygotowany na podstawie bazy PubMed oraz zgodnie z wytycznymi PRISMA (prefered Reporting Items for systemic Reviews and Meta-Analyses) i analizowała dotychczasowy stan wiedzy w zakresie zagadnienia bedącego przedmiotem badań doktorantki.

Manuskrypt 1.

" Optical Coherence Tomography Angiography as a New Tool for Evaluation of the Subclinical Retinal Involvement in Patients with Systemic Lupus Erythematosus – A Review"

W niniejszej pracy przeanalizowano siedem artykułów, których przedmiotem była subkliniczna retinopatia w przebiegu SLE. We wszystkich analizowanych pracach wykazano zmniejszenie gęstości naczyń włosowatych splotu powierzchownego u pacjentów z rozpoznanym SLE bez cech retinopatii w badaniu okulistycznym oraz bez obniżenia ostrości wzroku w porównaniu z grupą kontrolną. Wykazano również pewne braki w dotychczas opublikowanych

badaniach, a cała wiedza płynąca z tej pracy przeglądowej posłużyła do jak najlepszego zaprojektowania i stanowiła wstęp do własnych badań oryginalnych.

Kolejne 2 manuskrypty to prace prezentujące badania oryginalne, które podzielono na 2 etapy. W pierwszym etapie dokonano oceny parametrów dostępnych w Angio – OCT, a drugim w tradycyjnym OCT bez opcji angiografii. Do badań włączono 64 pacjentów (113 oczu), w tym 33 pacjentów (57 oczu) z rozpoznanym toczniem rumieniowym układowym. W pracach oryginalnych wykorzystano następujace metody badawcze:

- pełne badanie okulistyczne
- OCT
- Angio-OCT
- wyniki badan laboratoryjnych i diagnostycznych
- skalę SLEDAI-2K (the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000)
- skalę SLIICC/ACR DI (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American, Inde xCollege of Rheumatology Damage)

Do badań wykorzystano urzadzenie DRI OCT Triton Plus , a analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu STATISTICA 13.3.

Opisaną powyżej metodykę zastosowano w badaniah oryginalnych stanowiacych materiał 2 kolejnych manuskryptów, w których otrzymano następujące wyniki:

Manuskrypt 2.

" Evaluation of Subclinical Retinal Disease in Patients Affected by Systemic Lupus Erythematosus with No Evidence of Ovular Involvement – An Optical Coherence Tomography Angiography Oryginal Study" .

Wykazano mniejszą gęstość naczyń (VD) mikrokrążenia siatkówki w dolnym i nosowym kwadrancie splotu powierzchownego oraz w jej strefie okołodołkowej w porównaniu do grupy kontrolnej. W grupie badanej zajęcie nerek skorelowane było z dalszą redukcją mikrokrążenia w porównaiu do pacjentów z SLE bez zajecia nerek. Ostrość wzroku była istotnie statystycznie niższa u pacjentów z SLE, co może być wtórne do utraty naczyń włosowatych. Stwierdzono zwiazek między VD a zajęciem innych narządów. Pacjenci z SLE i zajęciem nerek mieli mniejszą gęstość naczyń w kwadrantach nosowych i skroniowych, a także całkowitą i okołodołkową splotu powierzchownego w porównaniu do pacjentów z SLE bez zajęcia nerek. Gęstość naczyń w górnym kwadrancie splotu powierzchownego

była zwiększona u pacjentów z SLE leczonych hydroksychlorochiną przez ponad 5 lat w porównaniu z pacjentami leczonymi HCQ mniej niż 5 lat.Badanie wykazało również dodatnią korelację między skumulowaną dawką HCQ gęstością naczyń w splocie powierzchownym i głębokim

Manuskrypt 3.

"Subclical Retinopathy in Systemic Lupus Erythematosus Patients – Optical Coherence Tomogze SLE i bez retinopatii zmiany w mikraphy Study."

Nie znaleziono różnic morfologicznych w OCT między grupą chorującą na SLE a grupą kontrolną. Grubość RNFL u chorych na SLE nie różniła się statystycznie od grupy kontrolnej. Nie zaobserwowano korelacji między badanymi parametrami siatkówkowymi a czasem trwania terapii hydroksychlorochiną, jak rownież skumulowaną dawką HCQ i chlorochiny oraz wskaźnikami uszkodzenia i aktywności SLE .

W oparciu o wyniki 3 tworzących cykl publikacji prac, Doktorantka wyciągnęła następujące wnioski.

1. Angiografia OCT jest obiecującą metodą diagnostyczną do bezinwazyjnej oceny zaburzeń unaczynienia siatkówki u pacjentów z SLE.

2. Kontynuacja badań z większą ilością pacjentów jest kluczowa do określenia jak wdrożyć wyniki powyższych badań w opiekę nad pacjentem.

3. Zmniejszenie gęstości naczyń siatkówki może być uważane za wczesny marker retinopatii w przebiegu SLE.

4. Wyniki uzyskane za pomocą Angio-OCT mogą być dobrym wskaźnikiem rokowania SLE.

5. Hydroksychlorochina może pełnić funkcję ochronną dla mikrokrążenia siatkówki.

6. Angio-OCT może przyczynić się do wczesnej diagnozy i monitorowania progresji retinopatii w przebiegu SLE.

7. U pacjentów z SLE i bez retinopatii zmiany w mikrostrukturze siatkówki nie są widoczne w OCT.

8. OCT bez funkcji angiografii jest mniej czułe niż Angio-OCT w wykrywaniu subklinicznych uszkodzeń siatkówki u pacjentów z SLE.

Podsumowując należy stwierdzić, że rozprawa doktorska lek. med. Małgorzaty Mimier- Janczak oparta na cyklu 3 publikacji w sposób wyczerpujący realizuje postawione przez Doktorantkę cele. Należy zwrócić uwagę, że stosunkowo nowe badanie diagnostyczne jakim jest Angio-OCT znajduje coraz szersze zastosowanie w diagnostyce, monitorowaniu progresji choroby i monitorowaniu efektów leczenia coraz większej grupy chorób, w których patogenezie dochodzi do zmian naczyniowych. Jest to badanie nieinwazyjne, łatwe do wykonania, coraz powszechniej wykonywane i pozwalające często wykrywać początkowe zmiany u pacjentów bez wyraźnych objawów klinicznych. Myślę, że to zainspirowało Doktorantkę do rozpoczęcia badań własnych, na co uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Nr KB-9/2019 przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu. Pozytywnie oceniam rozpoczęcie badań wszechstronną analizą problemu w oparciu o dotychczasową literaturę, co znalazło uznanie w oczach rezenzentów i praca została opublikowana Journal of Clinical Medicine o IF 4,964. Kolejne 2 prace to artykuły oryginalne oparte na dużej grupie pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ukladowego tocznia rumieniowatego, u których analizowano stan układu naczyniowego siatkówki, ale w grupie bez objawów klinicznych retinopatii , w oparciu o badanie Angio-OCT. Otrzymane wyniki potwierdziły dużą przydatność badania Angio-OCT a jednocześnie wykazały, że zmniejszenie gęstości naczyń siatkówki może być uważane, za wczesny marker retinopatii w przebiegu SLE. Ciekawą obserwacją, jest wniosek iż hydroksychlorochina może pełnić funkcję ochronną dla mikrokrążenia siatkówki, co stoi trochę w opozycji do wcześniejszych doniesień z literatury o możliwości wystąpienia retinopatii jako powikłania leczenia hydroksychlorochiną. Należy podkreślić, że wybór tematu badań jest tym cenniejszy, iż dotychczasowego kryteria diagnostyczne w SLE nie uwzględniają zmian w narządzie wzroku, a być może przedstawione wyniki będą mogły być początkiem tworzenia dodatkowych kryteriów diagnostycznych i włączenia do nich retinopatii. Prace tworzące cykl zostały opublikowane w renomowanych czasopismach a łączny ich IF wynosi 9,928 a sumaryczna liczba punktów MEiN wynosi 350.

Całość recenzowanej pracy oceniam bardzo wysoko, a jej konstrukcja świadczy, że Doktorant potrafi samodzielnie rozwiązać problem naukowy i wykazuje się dużą wiedzą. Właściwie nie mam uwag co do ocenianej rozprawy, z jednym zastrzeżeniem, iż jak w wielu dysertacjach, liczba wniosków powinna być zredukowana, ponieważ częściowo prezentują wyniki, a także powielają treść. Z przedstawionych 8 wniosków można zrobić 4 maksymalnie 5, a realizację

pozostawiam Doktorantce. Dołączona do wykonania recenzji monografia zawiera: wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, streszczenia w języku polskim i angielskim, krótki wstęp, omawia cele metodykę badań, kopię 3 prac składających się na rozprawę, wyniki, wnioski i bibliografię i załączniki min. kopię zgody Komisji Bioetycznej, oraz oświadczenia współautorów prezentowanych prac, z których jednoznacznie wynika zasadniczy wkład pracy Doktorantki. We wszystkich 3 pracach jest ona pierwszym autorem. Z dołączonej informacji o całkowitym dorobku naukowym Doktorantki wynika, że jest ona bardzo zaangażowana w pracę naukową wrocławskiego ośrodka uniwersyteckiego, a sumaryczny IF wynosi 27,776. Wiele z publikacji powstało z udziałem Promotora tej rozprawy doktorskiej, Panem Profesorem Radosławem Kaczmarkiem.

Przedstawiona mi 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.) w związku z art.179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz.1669 z późn.zm.)

Jednocześnie składam wniosek o wyróżnienie pracy. Jest ona oparta na dużym materiale, z zastosowaniem jednej z najnowszych technik diagnostycznych. Stanowi pierwsze tego typu opracowanie w Polsce, i jest jednym z nielicznych jak do tej pory opublikowanych w czasopismach okulistycznych o wysokim IF.

Wobec powyższego, przedstawiam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. med. Małgorzaty Mimier - Janczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz