

Prof. dr hab. n. med. Janusz Klatka

Lublin 9.11. 2018 r.

Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej

UM w Lublinie

O C E N A

rozprawy doktorskiej lek. med. Joanny Krajewskiej pt. „Badania nad obrazem klinicznym i jakością życia pacjentów z układowym zapaleniem naczyń z objawami otolaryngologicznymi”.

Układowe zapalenie małych naczyń (SVV) jest heterogeniczną grupą rzadkich, idiopatycznych chorób charakteryzujących się martwicą i zapaleniem małych naczyń. Wariantami AAV są: ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA, wcześniej nazywana ziarniniakowatością Wegener'a), eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA), mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) oraz zapalenie naczyń ograniczone do zmian w nerkach (RLV).

Dokładna diagnoza tego schorzenia jest niejednokrotnie trudna i opiera się na kombinacji specyficznych badań serologicznych (m.in. ANCA), laboratoryjnych (m.in. OB, stężenie CRP, prokalcytoniny, poziom mocznika i kreatyniny w surowicy, badanie ogólne moczu), obrazowych (m.in. tomografia komputerowa zatok przynosowych, uszu czy klatki piersiowej) i histopatologicznych (materiał z biopsji narządu zajętego procesem chorobowym). Obraz kliniczny pacjentów ma bardzo istotne, pomocnicze znaczenie w diagnostyce, szczególnie w przypadkach z niejednoznacznym lub ujemnym wynikiem przeciwciał ANCA i/lub badań histopatologicznych. W zdecydowanej większości dysfunkcjami otorynolaryngologicznymi u pacjentów z AAV są zaburzenia rynologiczne. Wśród nich najczęściej obserwuje się przewlekłe zapalenie zatok przynosowych niereagujące na standardowe leczenie, któremu towarzyszą zaburzenia drożności nosa i wycieki z nosa.

GPA i MPA są rzadkimi chorobami. W Europie roczna zapadalność na GPA i MPA waha się między 2-12 nowych zachorowań na milion, a chorobowość wynosi wg różnych

źródeł od 23 do 160 przypadków na milion. Pacjenci z tymi schorzeniami pojawiają się więc w oddziałach laryngologicznych stosunkowo rzadko co sprawia, że wiedza naszego środowiska laryngologicznego na temat układowego zapalenia naczyń jest fragmentaryczna i często nieaktualna. Podobieństwa przebiegu klinicznego prowadzące niejednokrotnie do postawienia niewłaściwej diagnozy mogą pociągać za sobą konsekwencje w postaci niewłaściwie zastosowanego leczenia. Dlatego podjęcie przez lek. med. Joannę Krajewską badań **nad obrazem klinicznym i jakością życia pacjentów z układowym zapaleniem naczyń** uważam ze celowe i uzasadnione.

Do oceny przedstawiono mi pracę doktorską opartą o cykl trzech publikacji powiązanych tematycznie. W skład cyklu prac wchodzi:

1. Praca badawcza pt. „*Clinical characteristics of patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in ENT practice: a comparative analysis*” opublikowana w czasopiśmie *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, współczynnik IF wynoszący 1.196, punktacja według MNiSW/KBN: 25
2. Praca badawcza pt. „*Health-related quality of life in patients with small vessel vasculitis*” opublikowana w czasopiśmie *Nefrologia i Dializoterapia Polska*, punktacja według MNiSW/KBN: 5
3. Praca pogładowa pt. „*Granulomatosis With Polyangiitis in Otolaryngologist Practice: A Review of Current Knowledge*” opublikowana w czasopiśmie *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, współczynnik IF wynoszący 1.149, punktacja według MNiSW/KBN: 15

Głównym celem pracy doktorskiej była analiza różnorodności obrazu klinicznego oraz odchyleń w badaniach diagnostycznych pacjentów z AAV ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z manifestacjami otorynolaryngologicznymi. Analizie poddano również jakość życia pacjentów.

Cel projektu zrealizowano przeprowadzając dwa randomizowane badania. Każde z badań stanowiło podstawę artykułu współtworzącego cykl.

Do pierwszego badania będącego podstawą pracy włączono 64 pacjentów z układowym zapaleniem małych naczyń, w tym 41 pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) oraz 23 pacjentów z mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), którzy byli hospitalizowani w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu.

W badaniu przeanalizowano obraz kliniczny, wyniki badań biochemicznych, mikrobiologicznych, obrazowych oraz histopatologicznych. Ocena obecności przeciwciał

ANCA w surowicy krwi została przeprowadzona z wykorzystaniem metody immunofluorescencji pośredniej oraz immunoenzymatycznej (ELISA). Przeprowadzona ocena zajęcia narządów głowy i szyi opierała się na standardowym badaniu laryngologicznym.

Przeprowadzone badania wykazały m. in., że

- Narządami najczęściej zajętymi w przebiegu AAV (zarówno GPA i MPA) są dolne drogi oddechowe, narządy głowy i szyi oraz nerki.
- Zajęcie narządów otorynolaryngologicznych, dolnych dróg oddechowych oraz układu nerwowego częściej występuje u pacjentów z GPA niż z MPA.
- Zajęcie narządów otorynolaryngologicznych jest często pierwszą manifestacją AAV i wielokrotnie poprzedza uogólnienie się choroby.
- Najczęstszymi manifestacjami AAV w rejonie głowy i szyi u pacjentów z GPA i z MPA są przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych niereagujące na standardowe leczenie, nawracające krwawienia z nosa oraz ropny wyciek z nosa. Przewlekłe zapalenie ucha środkowego oraz niedosłuch czuciowo-nerwowy również występują często.
- U większości pacjentów z GPA z manifestacjami otorynolaryngologicznymi stwierdza się obecność przeciwciał PR3-ANCA.
- Większość pacjentów z MPA z objawami otolaryngologicznymi wykazuje obecność przeciwciał MPO-ANCA.

Celem drugiego badania, będącego podstawą publikacji zatytułowanej „**Health-related quality of life in patients with small vessel vasculitis**” była ocena jakości życia pacjentów z układowym zapaleniem naczyń.

Doktorantka porównała wyniki otrzymane w grupie badanej z wynikami ustalonymi w referencyjnej populacji osób zdrowych oraz z wynikami otrzymanymi w badaniach pacjentów z innymi chorobami o charakterze układowym.

Grupa badana składała się z 41 pacjentów z GPA i 20 pacjentów z MPA.

Do oceny aktywności choroby wykorzystano skalę Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS v.3; zakres punktacji 0-63). Do oceny jakości życia wykorzystano zwalidowany kwestionariusz SF-36 (ang. 36-Item Short Form Survey) będący narzędziem analizującym wpływ choroby na psychiczne i fizyczne aspekty satysfakcji z życia z perspektywy pacjenta.

Doktorantka w swoich badaniach wykazała m.in., że:

- Jakość życia pacjentów z układowym zapaleniem małych naczyń, w szczególności chorych z wysoką aktywnością choroby, jest znacząco obniżona w porównaniu z populacją osób zdrowych.
- Zdrowie fizyczne u pacjentów z AAV jest w większym stopniu obniżone niż zdrowie psychiczne.
- Jakość życia pacjentów z układową postacią AAV z zajęciem narządów głowy i szyi nie różni się od jakości życia u chorych z postacią układową, ale bez zajęcia narządów tych narządów.

Trzecia praca zatytułowana „**Granulomatosis With Polyangiitis in Otolaryngologist Practice: A Review of Current Knowledge**” to praca pogładowa przedstawiająca przegląd aktualnej wiedzy na temat ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń w praktyce otorynolaryngologa. Praca przedstawia manifestacje kliniczne choroby w rejonie głowy i szyi, metody i trudności diagnostyczne oraz aktualne wytyczne dotyczące leczenia GPA.

We wszystkich trzech pracach Autorka umiejętnie porównuje wyniki własne do uzyskanych przez innych autorów. Wykazuje się dużą wiedzą, logicznie próbuje interpretować uzyskane wyniki. Wnikliwie analizuje stawiane przez innych autorów hipotezy. W dyskusji, jak i w pozostałych częściach pracy wykorzystuje i cytuje liczne pozycje anglojęzycznego piśmiennictwa.

Jako recenzent przedstawionej mi pracy doktorskiej muszę stwierdzić, że mam niezwykle ułatwione zadanie, ponieważ cykl prac będący podstawą dyzertacji został opublikowany w renomowanych czasopismach posiadających współczynnik wpływu. W związku z powyższym nie mam również powodu do przedstawiania jakichkolwiek krytycznych uwag dotyczących przedstawionych publikacji. Istotnym czynnikiem wpływającym na ocenę pracy doktorskiej jest przedstawiony przez Doktorantkę Jej udział w realizacji tych trzech prac. Wynika z niego, że jest Ona współautorką o decydującym udziale w realizacji wszystkich trzech prac. Przedstawioną mi do oceny pracę doktorską składającą się z cyklu trzech spójnych tematycznie prac oceniam bardzo wysoko. Wyniki przeprowadzonych badań dostarczyły szeregu nowych i ważnych informacji dotyczących pacjentów z **układowym zapaleniem naczyń**. Praca doktorska lek. med. **Joanny Krajewskiej** stanowi oryginalny i bardzo wartościowy przyczynek do rozwoju polskiej otolaryngologii.

Reasumując, w oparciu o przeprowadzone badania oraz wyniki uzyskane przy zastosowaniu wiarygodnych metod, głęboką wiedzę Autorki, jej samodzielność i swobodę poruszania się w temacie będącym przedmiotem badań, uważam, że omawiana rozprawa spełnia wszystkie warunki stawiane pracom doktorskim i na tej podstawie mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej

Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im.
Piastrów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. med. **Joanny Krajewskiej** do
dalszych etapów przewodu doktorskiego.