



**Katedra i Klinika Nefrologii,
Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego**

Warszawa 2023,01,30

Ocena rozprawy doktorskiej

Lekarza Grzegorza Biedronia

„ Leczenie i jego powikłania u pacjentów z zapaleniem naczyń związanych z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA) – retrospektywna analiza na podstawie wieloośrodkowego rejestru chorych.”

Układowe zapalenie naczyń, związane z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów -ANCA to grupa rzadkich chorób o niewyjaśnionej etiologii i autoimmunizacyjnym podłożu. Do grupy tej chorych zalicza się: ziarnikowatość z zapaleniem naczyń (dawniej: ziarniniak Wegenera, ziarniniakowatość Wegenera), mikroskopowe zapalenie naczyń i eozynofilową ziarnikowatość z zapaleniem naczyń (zespół Churga i Straussa).

Są to choroby rzadkie, brak jest dokładnych danych epidemiologicznych na temat częstości ich występowania ale również wyników leczenia tych chorób w Polsce. Przebieg choroby bywa gwałtowny i stanowi zagrożenie dla zdrowia i życia chorego. U chorych zmiany zapalne mogą dotyczyć wielu układów i narządów, a objawy zależą często zależą od umiejscowienia zmian, które często dotyczą wielu narządów i układów.

Konieczne jest szybkie ustalenie diagnozy i wdrożenie odpowiedniego leczenia, by zahamować progresję choroby, co daje szansę na uzyskanie remisji i prowadzenie normalnego życia. Wyleczenie praktycznie jest niemożliwe. W leczeniu stosuje się leki immunosupresyjne i biologiczne, które są związane z wieloma powikłaniami.

Tak jak w innych rzadkich chorobach do wyciągnięcia istotnych wniosków wymagane jest zgromadzenia danych o chorych z wielu ośrodków. Tak jest i w tym przypadku. Podstawą danych o chorych jest rejestr w tym wypadku Polski Rejestr Zapaleń Naczyń (POLVAS). Jest

to największa baza danych polskiej populacji chorych z zapaleniem naczyń związanych z ANCA. Autor doktoratu w swojej pracy wykorzystał dane właśnie z tego rejestru, w którym II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Andrzeja Szczeklika Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego jest ośrodkiem wiodącym.

Celem pracy doktoranta było:

- Scharakteryzowanie stosowanego leczenia oraz związanych z leczeniem powikłań w polskiej populacji z zapaleniem związanym z ANCA na podstawie retrospektywnych danych z rejestru POLVAS
- Porównanie stosowanych terapii pomiędzy poszczególnymi jednostkami chorobowymi oraz porównanie w grupach wyodrębnionych ze względu na czas rozpoznania
- Scharakteryzowanie grup pacjentów z zajęciem układu oddechowego oraz tych którzy wymagali leczenia w oddziałach intensywnej terapii

Są to cele jak najbardziej interesujące, o potencjalnym bardzo praktycznym znaczeniu, a wyodrębnienie osób należące do tych grup które miały więcej powikłań i gorsze rokowanie i określenie fenotypu tych grup ma duże znaczenie praktyczne w leczeniu i jest jak najbardziej warte podjętych badań. Szczególnie, że dotyczy to populacji polskich pacjentów.

Otrzymana do recenzji rozprawa doktorska stanowi cykl 3 spójnych monotematycznych prac opublikowanych w czasopiśmie indeksowanym w bazie MEDLINE z tego 2 w czasopiśmie umieszczonych na liście filadelfijskiej („Treatment and its side effects in ANCA-associated vasculitides – study based on POLVAS registry data” *Advances in Medical Sciences*, druga “Respiratory involvement in ANCA-associated Vasculitides- a retrospective study based on POLVAS registry”- *Clinical and Experimental Rheumatology*). a trzecia praca stanowiąca uzupełnienie cyklu tych prac “ANCA-associated vasculitis patients treated in polish intensive care units- retrospective characteristics based on POLVAS registry” opublikowano w *Anesthesiology Intensive Therapy*. Sumarycznym IF prac włączonych do cyklu wynosi 6,553 oraz 270 pkt według punktacji MNiSW.

W dwóch pracach Doktorant jest pierwszym autorem, a w trzeciej drugim.

Artykuły zostały omówione w rozprawie doktorskiej liczącej 24 stron (+ pdf publikacji, oraz oświadczenia współautorów) składającej się z 12 rozdziałów. Układ pracy jest typowy dla tego typu rozprawy.

Największą część pracy zajmuje omówienie przedmiotu badań, cel pracy i omówienie prac wchodzący w skład rozprawy doktorskiej oraz kopie publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej.

W omówieniu swoich publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej Doktorant omówił wyniki uzyskane przez siebie, opisał je w sposób rzetelny i odpowiednio krytyczny. Świadczy to o wiedzy doktoranta jak również o umiejętności interpretacji uzyskanych wyników.

Z analizy wyników i danych z prac stanowiących rozprawę doktorską doktorant na koniec podsumował uzyskane wyniki. Wnioski z uzyskanych wyników przedstawione są w 8 punktach i są zgodne z założeniami pracy i odpowiadają dość dokładnie na cele postawione przez doktoranta.

Doktorant wykazał, iż leczenie chorych z układowym zapaleniem naczyń, związanym z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów -ANCA w polskiej populacji nie odbiega od rekomendowanych standardów postępowania. Zmieniało się również w czasie co było związane ze zmianami w standardach leczenia. Pacjenci z eozynofilową ziarnikowością z zapaleniem naczyń oraz z mikroskopowym zapaleniem naczyń mieli przebieg choroby łagodniejszy niż pacjenci z ziarnikowością z zapaleniem naczyń. Co sugeruje łagodniejszy przebieg tych jednostek chorobowych. Najczęstszym powikłaniem leczenia wszystkich tych chorób były infekcje które były związane z dłuższym czasem leczenia, stosowaniem glikokortykosteroidów i koniecznością leczenia nerkozastępczego. Zajęcie układu oddechowego chorych było w populacji polskiej rzadsze niż w zachodnioeuropejskiej a bliższe populacji azjatyckiej.

Pacjenci leczeni w OIT co było do przewidzenia mieli cięższy przebieg choroby z częstszym zajęciem wielu organów przede wszystkim oddechowego i moczowego i co z tym związane cechowała ich większa śmiertelność i wymagali bardzo często leczenia nerkozastępczego.

Przedstawiona rozprawa jest spójnym tematycznie zbiorem prac omawiającym problem leczenia w populacji polskiej pacjentów z układowym zapaleniem naczyń, związanym z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów -ANCA.

Piśmiennictwo wykorzystane w omówieniu przedmiotu i komentarzu do wyników cyklu prac to 26 pozycji pochodzących z piśmiennictwa anglojęzycznego. Jeden drobny błąd pozycja 4 jest zapisana w innym układzie niż inne pozycje piśmiennictwa.

Podsumowanie recenzji

Przedstawiony do recenzji doktorat składający się z cyklu 3 publikacji, stanowi przekrojową analizę leczenia rzadkiej grupy chorych chorujących na układowe zapalenie naczyń, związane z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów -ANCA. Dzięki wykorzystaniu polskiego rejestru tych chorych -POLVAS wyniki oparte są na danych z dużej grupy pacjentów co w warunkach polskich na pewno nie jest łatwe. Dlatego wyniki uzyskane przez doktoranta są wartościowe i mają przełożenie praktyczne.

Recenzja w przypadku takiego doktoratu jest zdecydowanie ułatwiona ze względu na wcześniejsze recenzje publikacji przez recenzentów renomowanych czasopism, w których te prace były opublikowane. Zaprezentowane wyniki badań na pewno mogą przyczynić się do poprawy jakości opieki medycznej nad pacjentami z układowym zapaleniem naczyń, związanym z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów -ANCA. Należy podkreślić rzetelność pracy jej wykonanie, umiejętność skonfrontowania własnych wyników z danymi literaturowymi oraz potencjalne aspekty praktyczne i kliniczne tej pracy.

Z merytorycznego punktu widzenia wyrażam opinię, że oceniana rozprawa stanowi istotny przyczynek do naszej wiedzy o leczeniu pacjentów z układowym zapaleniem naczyń, związanym z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów -ANCA .

Rozprawa doktorska lek. Grzegorza Biedronia spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) 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 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.)”

Dlatego wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie lek. Grzegorza Biedronia do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Z wyrazami szacunku,
KIEROWNIK
Katedry Nefrologii, Dializoterapii
i Chorób Wewnętrznych
Kliniki Szpitala Klinicznego JCK WUM
Jolanta Małyszko
prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko