

Łódź, 27.09.2024r.

Dr hab. n. med. Joanna Lipińska  
Klinika Kardiologii i Reumatologii Dziecięcej  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

## **Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych**

**lek. Michała Kopcia**

### ***Rola diagnostyki obrazowej w diagnostyce oraz monitorowaniu wyników leczenia dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów***

Pomimo ogromnego postępu w diagnostyce i terapii, który dokonał się w ciągu ostatnich lat w medycynie, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) nadal stanowi wyzwanie diagnostyczne oraz jest przyczyną pogorszenia jakości życia i niepełnosprawności dzieci. Przebieg MIZS jest różnorodny, z uwagi na heterogenność choroby. Według ILAR wyróżnianych jest 7 podtypów MIZS. Trudności diagnostyczne są największe na początkowym etapie procesu reumatoidalnego, kiedy zmiany w stawach są jeszcze dyskretne i odwracalne. Dlatego, niezwykle istotna jest rola badań dodatkowych, a szczególnie obrazowych, które ułatwiają szybkie postawienie rozpoznania, a to z kolei umożliwia bezzwłoczne wdrożenie właściwego leczenia, które ma na celu uzyskanie remisji choroby.

Dlatego temat rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Michała Kopcia uważam za aktualny i mający istotne znaczenie kliniczne.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska zatytułowana „Rola diagnostyki obrazowej w diagnostyce oraz monitorowaniu wyników leczenia dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów” przygotowana pod kierunkiem Prof. dr hab. n. med. Andrzeja Kurylaka na Wydziale Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, ma układ typowy dla rozpraw doktorskich. Praca liczy ogółem 96 stron druku. Składa się ze Wstępu, Celów Pracy, sekcji Materiały i Metody, Wyników, Dyskusji i Wniosków, Streszczenia w języku polskim i angielskim, Bibliografii (157 pozycji literaturowych), oraz Wykazu

---

skrótów, Spisu tabel, wykresów i rycin oraz załączonej Zgody Komisji Bioetycznej na prowadzenie badań. Autor umieścił w pracy 19 tabel, 14 wykresów oraz 14 rycin.

We Wprowadzeniu liczącym 28 stron, Doktorant podaje informacje dotyczące definicji, etiopatogenezy i aktualnie obowiązującej klasyfikacji młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, a następnie opisuje rolę badań obrazowych w diagnostyce choroby. Autor, słusznie, krytycznie odniósł się do aktualnej klasyfikacji MIZS, która nie jest doskonała i trwają prace nad jej aktualizacją. W tej części napotykamy na pewne nieścisłości: wśród powikłań MIZS nie wymieniono zapalenia błony naczyniowej przedniego odcinka gałki ocznej, grożącego utratą wzroku, Doktorant jednak zaznaczył je przy charakterystyce najczęściej występującej w grupie wieku rozwojowego, postaci skąpostawowej MIZS. Są też inne nieścisłości, np.: w podrozdziale 1.3.2: w przebiegu postaci nielicznostawowej może dojść do zajęcia w zasadzie każdego stawu a nie tylko kolanowego czy rzadziej skokowego. Zarówno w podrozdziale 1.3.3 charakteryzującym wielostawową postać MIZS, jak i 1.3.8, pominięto przeciwciała antycytrulinowe – anty-CCP, które są niezwykle istotne z punktu widzenia m.in. rokowania. Z kolei występowanie guzków reumatoidalnych u dzieci z MIZS jest sporadyczne. Nie do końca precyzyjnie Doktorant odniósł się do czynników złej prognozy w podrozdziale 1.3.8 – tu właśnie znaczenie mają młody wiek, wspomniane przeciwciała anty-CCP czy RF oraz objęte procesem reumatoidalnym stawy. Endoprotezoplastyka jest natomiast zarezerwowana dla pacjentów dorosłych, a przynajmniej z zakończonym wzrostem. W podrozdziale 1.3.5 powinno użyć się nazwy: młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów. W charakterystyce typów MIZS są też pewne nieścisłości dotyczące wieku pacjentów. Powyższe nieścisłości wynikać mogą z faktu, że lek. Michał Kopeć nie jest reumatologiem i może mniej swobodnie poruszać się w tematyce chorób reumatycznych niż diagnostyki obrazowej.

Przy danych epidemiologicznych, podrozdział 1.2, nie podano jedynej pracy dotyczącej częstości występowania MIZS w Polsce, autorów Zygmunt A. i wsp., być może dlatego, że jest to praca z 2005r., choć w bibliografii są umieszczone również prace z odleglejszych lat.

Następnie, Doktorant dość szeroko odnosi się do zmian radiologicznych oraz skal i kryteriów oceny radiogramów stawów w zaawansowanych procesach reumatoidalnych, które są opracowane głównie dla pacjentów z zakończonym

wzrostem, choć, jak Autor słusznie zauważa, podjęto próbę zaadoptowania niektórych z nich dla grupy wieku rozwojowego. W mojej ocenie tę część można byłoby nieco skrócić. Należałoby jednak wspomnieć o ocenie wieku kostnego na podstawie radiogramów kostnych i, że w przebiegu przewlekłego procesu zapalnego może on być przyspieszony.

Według mojej opinii, przedstawienie w/w skal w postaci tabel czy rycin zwiększyło by czytelność tej części rozprawy.

Dalej, Doktorant cytuje prace, które potwierdzają wartość badania ultrasonograficznego stawów w ocenie pacjentów z MIZS i opisuje z jakimi nieprawidłowościami możemy się spotkać w przebiegu MIZS. Przytacza też publikacje rozważające problem subklinicznego procesu zapalnego i słusznie zwraca uwagę na trudności w określeniu kryteriów remisji ultrasonograficznej, które szczególnie u dzieci są niełatwe do ujednoczenia, z uwagi na proces wzrastania. Tu, brakuje w mojej opinii, choćby krótkiej informacji dotyczącej wymagań sprzętowych do wykonywania badań ultrasonograficznych stawów – jakie stosowane są typy głowic, częstotliwości itd. oraz wzmianki, że niezwykle istotne są umiejętności i doświadczenie badającego. Następnie, Doktorant opisuje zalety i możliwości jakie daje badanie metodą rezonansu magnetycznego. W tym fragmencie również oczekiwałabym wzmianki o wymaganiach sprzętowych i doświadczeniu opisującego radiologa w badaniach u dzieci. W tej części napotykamy pewną nieścisłość, gdyż jest to badanie dedykowane do oceny stawów zarówno skroniowo-żuchwowych, jak i krzyżowo-biodrowych, i szczególnie u dzieci nie wykonujemy już badania radiologicznego, jako badania pierwszego wyboru. Ponadto, pewnym ograniczeniem jest też konieczność wykonywania tego badania w znieczuleniu ogólnym u małych dzieci, co ogranicza wartość rezonansu magnetycznego w monitorowaniu zmian zapalnych.

Dodatkowo, warto byłoby wspomnieć o badaniu rezonansem magnetycznym całego ciała – *ang. Whole Body NMR*, które jest niezwykle przydatne w diagnostyce różnicowej.

Badanie metodą tomografii komputerowej, jak słusznie zauważa Doktorant, z uwagi na dużą dawkę promieniowania i inne lepsze metody do oceny tkanek miękkich, ma ograniczone zastosowanie w MIZS, choć czasem jest wykorzystywane w diagnostyce różnicowej.

---

W tej części pracy należałoby też wspomnieć międzynarodową inicjatywę OMERACT (*ang. The Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) Ultrasound (US) Working Group (WG)*), która zajmuje się walidacją wszelkich nieprawidłowości w badaniu m.in. ultrasonograficznym stawów u pacjentów z chorobami reumatycznymi.

Biorąc pod uwagę fakt, że częstym zjawiskiem w przebiegu przewlekłego procesu zapalnego lub wynikiem jatrogennego efektu leczenia glikokortykosteroidami jest osteopenia duże znaczenie w monitorowaniu pacjentów z MIZS ma badanie densytometryczne, które pominięto w niniejszej pracy. Badanie to wykorzystuje się do oceny gęstości mineralnej kości i badanie takie wykonuje się najczęściej raz w roku.

W mojej ocenie wstawienie zdjęć przykładowych badań obrazowych urozmaiciłoby tę część pracy.

Następnie, Autor podkreśla wagę badań obrazowych w rokowaniu dla pacjentów z MIZS. Zwraca uwagę, że zajęcie stawów nadgarstkowych w przebiegu procesu reumatoidalnego potwierdzone badaniem radiologicznym, szczególnie w pierwszych dwóch latach trwania choroby, rokuje bardziej agresywnym przebiegiem procesu reumatoidalnego. Podkreśla też rolę badania ultrasonograficznego w wykrywaniu tzw. zmian subklinicznych.

**Celem pracy** lek. Michała Kopcia była ocena przydatności badań obrazowych: rentgenowskiego, ultrasonograficznego ora rezonansu magnetycznego w rozpoznaniu i monitorowaniu MIZS. W tej sekcji Doktorant na początku podkreśla konieczność postawienia wczesnego rozpoznania choroby – w mojej ocenie można byłoby ten fragment zatytułować: „Uzasadnienie podjęcia badań i cel pracy”, gdyż nie jest to cel pracy.

Badanie przeprowadzone przez lek. Michała Kopcia jest retrospektywną analizą danych pacjentów pediatrycznych, u których rozpoznano MIZS na podstawie kryteriów ILAR z roku 2001, diagnozowanych w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej Wojewódzkiego Szpitala Dziecięcego im. J. Brudzińskiego w Bydgoszczy. W rozdziale **Materiał i Metody** Doktorant podaje, że u dzieci z grupy badanej wykonywano badania radiologiczne stawów łokciowych, nadgarstkowych, międzypaliczkowych bliższych i dalszych, biodrowych, kolanowych i skokowych na jednej wizycie. Nie jest sprecyzowane czy wszystkie badane dzieci miały wykonywane wszystkie te badania?

Czy w zależności od objawów wybierano odpowiednie stawy do prześwietlenia. Czy dane zbierane były podczas wizyty w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej czy w trakcie hospitalizacji dziecka czy wizyty ambulatoryjnej? - brakuje doprecyzowania tych informacji.

Według mnie powtarzanie kryteriów klasyfikacyjnych w Tabeli 2, w tej części rozprawy jest bezcelowe. Zabrakło natomiast informacji z jakich lat dane były poddane analizie i ilu pacjentów objęto badaniem oraz czy byli to pacjenci z jednego oddziału szpitalnego czy z różnych czy może z opieki ambulatoryjnej. Dopiero w rozdziale Wyniki dowiadujemy się, że w badaniu wzięło udział 184 dzieci – te informacje powinny być zawarte w rozdziale Materiał i Metody.

Autor podkreśla, że badania rentgenowskie i ultrasonograficzne były oceniane przez jednego doświadczonego lekarza, co podnosi wartość opisów z uwagi na brak różnic, które mogłyby wiązać się z innymi umiejętnościami. W Tabelach 3 i 4 są ujęte opisy stopni zapalenia i zmian w błonie maziowej oceniane w badaniu ultrasonograficznym – brak jednak bibliografii.

Opis metod statystycznych jest zwięzły, chociaż według mnie Doktorant mógłby się pokusić o nieco szersze ich omówienie.

Na przeprowadzenie projektu lek. Michał Kopeć uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu (nr zgody: KB 401/2021) i właśnie w rozdziale Materiał i Metody warto byłoby o tym wspomnieć.

W rozdziale **Wyniki** liczącym 24 strony Doktorant prezentuje rezultaty przeprowadzonych badań. Część dotyczącą danych demograficznych pacjentów, rozkład wieku i czasu trwania choroby należałoby przenieść do rozdziału Materiał i Metody. Pod umieszczonymi w tym rozdziale rycinami nie podano źródeł. Jeśli był to materiał własny z bazy Zakładu Diagnostyki Obrazowej Wojewódzkiego Szpitala Dziecięcego im. J. Brudzińskiego w Bydgoszczy, to również należy to zaznaczyć.

W mojej ocenie przy analizie zmian w badaniu radiologicznym stawów, użycie w wynikach mało precyzyjnego określenia „zmiany w obrazie rtg” jest zbyt ogólne w aspekcie całego wachlarza możliwych uszkodzeń struktur w przebiegu procesu

---

reumatoidalnego – czym innym są obrzęk tkanek miękkich okołostawowych a czym innym zaawansowane zmiany pod postacią nadżerek.

Z kolei przy przedstawianych wynikach badań ultrasonograficznych stawów, warto byłoby na rycinach przedstawić zmiany na różnych etapach zaawansowania – skale 4 stopniowego pogrubienia błony maziowej czy aktywności zapalnej.

Następnie, lek. Michał Kopeć przechodzi do wyników badań rezonansem magnetycznym u dzieci z grupy badanej. Brakuje tu informacji jakie stawy były badane. Autor podaje jedynie, że występował wysięk i „*synovitis*” – należałoby użyć kursywy lub podać polską nazwę zmiany.

W tej części pracy podpisy i tytuły tabel, rycin i wykresów są mało precyzyjne, np.: Tabela 10, 11. Tabela 12. jest zatytułowana: Częstość występowania zmian w obrazie USG w zależności od postaci MIZS – należałoby doprecyzować, że chodzi o badanie usg stawów.

Większość wyników z Tabel została powtórzona także na Rycinach i Wykresach, co wydaje się bezcelowe, choć niewątpliwie Doktorant włożył w przedstawienie tych danych dużo pracy.

Początkowe fragmenty w Dyskusji są powtórzeniem informacji z Wstępu i należałoby je pominąć w tej części rozprawy. Powszechnie wiadomo, że badanie radiologiczne wykrywa późne zmiany destrukcyjne w stawach, w przebiegu procesu reumatoidalnego, a na wczesnych etapach choroby jest zazwyczaj opisywany obrzęk tkanek miękkich. Podsumowując, omawianie badania radiologicznego Autor podkreśla, że z uwagi na strategię szybkiego wdrażania skutecznego leczenia niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania – *ang. Treat to Target – T2T*, rzadko aktualnie obserwujemy zaawansowane destrukcyjne zmiany w badaniu radiologicznym stawów. Wiadomo też, że dzieci mają dużo większą zdolność i potencjał do regeneracji zmian kostno-stawowych i dlatego też zaawansowanych zmian radiologicznych obserwujemy mniej niż u dorosłych.

Dopiero w Dyskusji Doktorant słusznie zaznacza rolę badania densytometrycznego w diagnostyce osteoporozy w przebiegu MIZS. W grupie wieku rozwojowego wykonuje się badanie densytometryczne w programie *Spine* i *Total Body* i oceniany jest wskaźnik *Z-score*. Zwiększone ryzyko osteoporozy dotyczy każdego pacjenta z przewlekłym

procesem zapalnym, a w szczególności leczonego glikokortykosteroidami, co jak słusznie Autor zauważa, ma miejsce najczęściej w postaci systemowej MIZS. To, że u dzieci z tą postacią choroby nie zaobserwowano osteoporozy okołostawowej w badaniu radiologicznym, wynikać może z faktu, że objawy stawowe nie wysuwają się w tej postaci zazwyczaj na pierwszy plan, a proces zapalny ma charakter uogólniony. U tych dzieci koniecznie należałoby wykonać właśnie badanie densytometryczne.

Odnosząc się do roli badania ultrasonograficznego w ocenie stawów w MIZS to ma ono ugruntowaną pozycję. Zmiany jakie obserwujemy są związane z zapaleniem więc niezależnie od postaci MIZS jeśli staw jest „zajęty” przez proces reumatoidalny to spodziewamy się: wysięku, pogrubienia błony maziowej, z aktywnością zapalną, itd.

W Dyskusji lek. Michał Kopeć stwierdza, że badanie rezonansem magnetycznym stawów nie jest standardowo wykonywane u pacjentów z MIZS, ale pozwolę się z tym nie zgodzić, bo jest to badanie z wyboru przy objawach ze stawów krzyżowobiodrowych i skroniowo-żuchwowych.

Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, jak Doktorant podkreśla, w przebiegu MIZS spodziewamy się w stawach zmian takich jak: wysięk, pogrubienie błony maziowej a w zaawansowanym procesie również kostno-stawowych zmian destrukcyjnych, zarówno w badaniu radiologicznym, ultrasonograficznym, jak i rezonansem magnetycznym, a w postaciach MIZS-ERA dodatkowo zmian pod postacią zapalenia przyczepów ścięgnistych czy MŁZS - zmian w tkankach miękkich palców. Zajęcie ścięgien czy więzadeł jest typowe dla postaci MIZS-ERA i nie do końca zgodzę się z tezą lek. Michała Kopcia, że to wynik przewlekłości procesu reumatoidalnego - str. 70.

Autor zwraca także uwagę na zmiany subkliniczne w badaniu ultrasonograficznym stawów - ich wykrycie będzie przeciwskazaniem do wycofania się z terapii czy uznania, że osiągnięto remisję. Uważam, że w pracy należało uwypuklić znaczenie zmian subklinicznych w stawach i ten aspekt badań obrazowych, jako przeważający nad badaniem klinicznym przedyskutować szerzej.

W dalszej części Dyskusji, Doktorant słusznie zauważa rolę edukacji i szkoleń, zarówno lekarzy radiologów, jak i reumatologów, w zakresie ultrasonograficznej oceny stawów, co jest niezwykle istotne do prawidłowej interpretacji obserwowanych zmian.

---

Istnieje ryzyko zarówno niedostrzeżenia patologii oraz nadinterpretacji uwidacznianych zmian, z uwagi na różnice rozwojowe u dzieci.

Dyskusja w mojej ocenie jest mało przejrzysta i nie jest to omawianie wyników badań w oparciu o dostępne piśmiennictwo a wiele informacji jest powtarzanych ze Wstępu.

Pracę kończą 3 wnioski, które w mojej ocenie są podsumowaniem dotychczasowej wiedzy na temat przedstawionych metod obrazowania w diagnostyce i monitorowaniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Pierwszy podkreśla, że badanie radiologiczne stawów może dokumentować skuteczność terapii, jeśli nie uwidoczni nowych zmian destrukcyjnych w trakcie monitorowania pacjentów.

Drugi podsumowuje ugruntowaną rolę badania ultrasonograficznego stawów w przebiegu MIZS. Tu warto byłoby podkreślić wartość tego badania w wykrywaniu zmian subklinicznych.

Trzeci wniosek odnosi się do rezonansu magnetycznego i jego roli w ocenie stawów skroniowo-żuchwowych i kręgosłupa a pominięto ponownie badanie stawów krzyżowo-biodrowych, które jest już złotym standardem w diagnostyce MIZS-ERA.

W bibliografii znalazły się jedynie nieliczne prace polskich autorów, choć jest ich wiele i to z ostatnich lat. Podobnie, uaktualnione powinno być też światowe piśmiennictwo dotyczące rekomendacji postępowanie w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów – opracowań w ostatnich pięciu latach pojawiło się wiele.

Z obowiązku recenzenta muszę przekazać kilka uwag dotyczących nieścisłości i błędów edytorskich, których nie uniknął Doktorant.

1. W podrozdziale 1.3.2 użyto dość niefortunnie sformułowania: zapalenie może mieć zarówno charakter symetryczny jak i asymetryczny – Autorowi zapewne chodziło o zapalenie stawów czy w podrozdziale 1.4.6 - poziom OB zamiast wartość oraz odczyn opadania krwinek.
2. W podpisach/tytułach Tabel, Wykresów i Rycin oraz w Tabelach również napotykamy na błędy literowe w pisowni, np.: w tytule Tabeli 1. str. 28 – jest metod „obrazowanych”, zamiast metod obrazowych; jest: „w czasie



- 
- rzeczywisty”, zamiast w czasie rzeczywistym; w Wykresie 1., w rozdziale Wyniki na osi jest: „Liczna” pacjentów, zamiast: Liczba pacjentów
3. Kilukrotnie brakuje w tekście odnośnika do cytowanego piśmiennictwa
  4. Błędy interpunkcyjne – brakuje przecinków czy kropek w odpowiednich miejscach
  5. Nazwy i zwroty angielskie, z wyjątkiem wyrażen od dawna w polszczyźnie obecnych i powszechnie stosowanych, powinny być pisane kursywą, np.: „*oligoarthritis*”, str. 14 we Wstępie – „*joint space narrowing*”, itp.
  6. Szereg powtarzanych błędów literowych np. str. 9 - „znaczeni” zamiast znaczenie czy str. 62 – w „przentowanej” zamiast w „prezentowanej”
  7. Piśmiennictwo nie jest cytowane konsekwentnie: raz 3 autorów i wsp., w innym wypadku - 6, raz podawany wolumin czasopisma a innym razem nie – należałoby to ujednoczyć

Mam nadzieję, że moje uwagi pomogą w dobrym przygotowaniu opracowania do ewentualnej publikacji.

**Podsumowując**, w mojej ocenie, mimo uwag i zastrzeżeń, rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. Michała Kopcia spełnia wymagania stawiane kandydatom w przewodach doktorskich zawarte w art. 16.1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz w rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19.01.2018r. W związku z powyższym, mam zaszczyt prosić Wysoką Radę ds. Stopni Naukowych w dyscyplinie Nauki Medyczne Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie lek. Michała Kopcia do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

8394196 Dr hab. n. med.  
Joanna Lipińska  
specjalista pediatrii  
reumatolog  
*Dr hab. n. med. Joanna Lipińska*

