



UNIwersytet Medyczny w Lublinie

Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Katedra Pediatrii

20-093 Lublin, ul. Prof. A. Gębali 6
tel. 81 71 85 477; e-mail pulmonologia@uszd.lublin.pl

Lublin, dnia 28.07.2024 r.

Prof. dr hab. n. med. Violetta Opoka-Winiarska
Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej
Katedra Pediatrii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Prof. A. Gębali 6, 20-093 Lublin
e-mail: violetta.opoka-winiarska@umlub.pl

RECENZJA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH I NAUK O ZDROWIU W DYSCYPLINIE NAUKI O ZDROWIU

mgr Aleksandry Kowalskiej

**pt. Badania laboratoryjne w rozpoznaniu i monitorowaniu leczenia młodzieńczego
idiopatycznego zapalenia stawów**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kurylak

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęściej występującą chorobą reumatyczną w wieku rozwojowym. Należy do grupy zapalnych, układowych chorób reumatycznych. Dominującym objawem jest zapalenie stawów, niemniej w przebiegu choroby może wystąpić zajęcie innych narządów i układów. Wczesna diagnostyka w celu rozpoznania choroby, a następnie prowadzona w celu kontroli aktywności choroby i bezpieczeństwa terapii jest warunkiem skutecznego postępowania prowadzącego do uzyskania remisji i utrzymania dobrej jakości zdrowia. Dlatego podjęty w rozprawie doktorskiej temat jest aktualny i odpowiada na kliniczny problem pacjentów chorych na MIZS.

Przedstawiona do recenzji rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu mgr Aleksandry Kowalskiej przygotowana pod kierownictwem promotora prof. dr hab. n. med. Andrzej Kurylaka podejmuje problem oceny znaczenia badań laboratoryjnych w prowadzeniu chorych na MIZS. Cel badania określono jako ocenę wartości diagnostycznej wybranych badań laboratoryjnych w rozpoznaniu i monitorowaniu leczenia oraz ocenę częstości występowania wybranych markerów immunologicznych i genetycznych u chorych na MIZS wraz z analizą korelacji z postacią choroby i aktywnością procesu chorobowego.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy nr KB 219/2022.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma formę manuskryptu (maszynopisu książki) i składa się ze 172 stron wydruku komputerowego oraz 2 stron załącznika – kopii zgody Komisji Bioetycznej. Rozprawa jest prawidłowo zredagowana i ma typowy układ, w kolejności: spis treści, wykaz skrótów, wstęp, cel pracy, pacjenci i metodyka badań, wyniki, omówienie wyników i dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim piśmiennictwo, spis rycin i tabel. Piśmiennictwo obejmuje 224 pozycji podanych w kolejności cytowania. Praca zawiera 82 tabele i 39 rycin starannie opracowanych i opisanych.

Wstęp pracy zajmuje 32 stron i przedstawia jednostkę chorobową będącą przedmiotem badań oraz wprowadza w problem znaczenia badań w diagnostyce MIZS, co jest istotne dla zrozumienia przedmiotu badań. Niemniej mam kilka uwag do wstępu.

Opisy dotyczące diagnostyki serologicznej wymagałyby uporządkowania. Doktorantka opisuje wykładniki serologiczne w różnych chorobach u dzieci i dorosłych. MIZS i reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) są różnymi chorobami, dlatego informacje należałoby uporządkować dokładnie wskazując jakiej jednostki dotyczą.

W kolejnych opisach dotyczących testów diagnostycznych (RF, przeciwciała anty-CCP, ANA antygen HLAB27 i inne) znalazły się informacje o występowaniu przeciwciał u zdrowych osób dorosłych (np. występowanie RF po 70 roku życia), a zabrakło danych o występowaniu u zdrowych dzieci. Te informacje w mojej opinii wymagają uzupełnienia.

Przy opisywaniu przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) proponuję odniesienie się do aktualnych rekomendacji dotyczących badania, na przykład do Międzynarodowego Konsensusu w sprawie wzorców ANA (ICAP) opublikowanego w 2019 roku. Doktorantka powołuje się na rekomendacje EULAR z 2014, ale cytuje w tym miejscu artykuł poglądowy z 2020 roku. Proponuję cytowanie artykułu źródłowego. Niektóre zdania są niejasne, np.

„Patogeneza powstawania ANA u chorych na RZS lub MIZS wiąże się z obecnością genetycznych czynników ryzyka wystąpienia toczenia układowego.”

Ponownej analizy wymaga podsumowanie wstępu, ponieważ nie opiera się na wcześniej przedstawionych danych. Dodatkowo MIZS jest chorobą heterogenną, dlatego informacje będą różniły się zależnie od postaci choroby. Ponownej analizy wymaga zalecenie „Minimalny profil diagnostyczny dla MIZS powinien obejmować badanie czynnika RF i przeciwciał anti-CCP.” Według rekomendacji profil ten powinien zależeć od prezentowanych objawów, dlatego wskazane jest wyjaśnienie. „Oznaczanie dodatkowych przeciwciał związanych z chorobami reumatoidalnymi zwiększa zarówno czułość jak i swoistość diagnostyczną i umożliwi trafną terapię antygenową.” Można domyślić się, że zdanie dotyczy terapii antycytokinowej.

Powyższe uwagi wymagają wyjaśnienia, niemniej w mojej ogólnej ocenie całość wstępu dobrze wprowadza w problem pracy.

Cele badania przedstawiono w postaci 3 zadań:

1. Ocena wartości diagnostycznej wybranych badań laboratoryjnych: białko CRP, parametry morfologii krwi, kreatynina, AST, ALT, witamina D3, OB, RF, przeciwciała anti-CCP, ANA, badanie płynu stawowego w rozpoznaniu i monitorowaniu leczenia MIZS

2. Ocena częstości występowania markerów immunologicznych i genetycznych: przeciwciał anti-CCP, RF, ANA i antygenu HLA-B27 w surowicy krwi chorych z MIZS.

3. Analiza korelacji ich obecności/stężenia z postacią choroby i aktywnością procesu reumatoidalnego.

Cele zostały sformułowane poprawnie. Zaznaczyć jednak należy, że wymienione w celach badania należą do rutynowych i wymienionych w rekomendacjach dla diagnostyki MIZS. Nowatorska jest próba znalezienia nowych korelacji z przebiegiem choroby, w tym dla rozpoznania i różnicowania postaci MIZS, a następnie przez okres 4 lat (w wynikach 2 lat) od rozpoznania w odniesieniu do bezpieczeństwa i skuteczności terapii oraz aktywności procesu chorobowego.

Rozdział „Pacjenci i metodyka badań” przedstawia badaną grupę i metody badania. Badanie przeprowadzono metodą analizy retrospektywnej dokumentacji medycznej pacjentów chorych na MIZS leczonych w Wojewódzkim Szpitalu Dziecięcym im. J. Brudzińskiego w Bydgoszczy w latach 2012 - 2022. Jedynym kryterium włączenia do badania było rozpoznanie MIZS w oparciu o kryteria ILAR z 2001r. Doktorantka nie wymienia kryteriów wyłączenia, wskazane uzupełnienie.

Grupą badaną było 403 pacjentów z rozpoznaniem MIZS, podzielonych na 7 grup odpowiadających postaciom choroby, przy czym z dalszej analizy wykluczono 3 pacjentów z postacią niezróżnicowaną. Badanie objęło zatem pacjentów z 6 postaciami choroby, z liczebnością odpowiadającą ogólnie danym epidemiologicznym. Przedstawiono charakterystykę grupy badanej. W charakterystyce badanej grupy ważną byłaby informacja o stosowanej terapii.

Wyniki analizowano dwukrotnie:

- podczas rozpoznania
- przez okres 4 lat choroby (w rozdziale Wyniki przedstawiono 24 miesiące obserwacji)

Dobór materiału jak i narzędzi badawczych był w mojej opinii prawidłowy. Zastosowane metody statystyczne w pracy były odpowiednie do zebranego materiału.

Otrzymane wyniki Doktorantka przedstawiła szczegółowo w 5 podrozdziałach, prawidłowo wykorzystując uzyskane dane.

W pierwszym rozdziale zostały przedstawione wyniki markerów reakcji zapalnej: CRP, OB, wybranych parametrów morfologii krwi zależnie od postaci MIZS, płci, a także korelacja wyników OB, CRP, i stężenia hemoglobiny. Wyniki odpowiadają charakterystyce klinicznej postaci MIZS.

W drugim rozdziale przedstawiono markery serologiczne: RF, ANA, anti-CCP, zależnie od postaci MIZS oraz płci i wieku, a także korelację wyników anti-CCP i RF. Częstość występowania RF u pacjentów z rozpoznaniem MIZS była niska (2,6%). Doktorantka wykazała ponadto większą częstość występowania dodatnich wyników przeciwciał anti-CCP w porównaniu z RF (14,9%: 2,6%). Interesujące, że przeciwciała anti-CCP stwierdzono nie tylko w postaci wielostawowej z dodatnim RF, ale także u chorych z postacią ŁZS i wielostawową z nieobecny RF, a nawet u chorych z postaciami: z zajęciem przyczepów ścięgnistych, skąpostawową i systemową.

Trzeci rozdział przedstawia analizę wyników antygenu HLA B27 oznaczonego u 96 chorych – zależnie od postaci choroby i płci. Wyniki odpowiadały charakterystyce klinicznej postaci MIZS.

W czwartym rozdziale przedstawiono stężenia witaminy D zależnie od postaci choroby. Uzupełnienia i dodatkowe komentarza wymagałaby definicja prawidłowego stężenia

witaminy D w odniesieniu do aktualnych rekomendacji dla dzieci chorych na MIZS, a nie norm laboratoryjnych.

Piąty rozdział przedstawia wyniki badania płynu stawowego pobranego od 70 pacjentów z rozpoznanymi 4 postaciami choroby, co wynika z rekomendacji dla MIZS. Potwierdzono cechy zapalne płynu.

Na kolejnych stronach rozdziału Wyniki (str. 87-104) przedstawiono kolejne dane bez podziału na podrozdziały, co utrudnia zapoznanie z obszernym materiałem. Przedstawiono tutaj występowanie zapalenia błony naczyniowej oka (rozpoznane u 20 pacjentów) w poszczególnych postaciach choroby.

Następnie przedstawiono wyniki analizy wybranych parametrów laboratoryjnych służących monitorowaniu aktywności procesu zapalnego oraz ocenie bezpieczeństwa i skuteczności wdrożonego leczenia. W mojej opinii ta część wyników jest najbardziej interesująca i nowatorska.

Analiza retrospektywna danych z 24 miesięcy od rozpoznania choroby dotyczyła ona 378 chorych. Grupę badaną podzielono zależnie od aktywności choroby. Analizowano dynamikę wybranych parametrów: min. OB, CRP, parametrów morfologii krwi w 10 punktach (miesiącach) okresu obserwacji, zależnie od postaci choroby i wyjściowej aktywności.

Interesujące są w mojej opinii wyniki obrazujące dynamikę zmian wartości wykładników zapalenia – największe w pierwszych 3 miesiącach od rozpoznania choroby. Normalizacja występowała najwcześniej w postaci skąpostawowej, najpóźniej w postaci systemowej. W 24 miesiącu obserwacji średnie wartości obu markerów zapalnych zawierały się w zakresach norm u chorych z wszystkimi postaciami MIZS.

Tylko 26% pacjentów w czasie 24 miesięcznej obserwacji osiągnęło remisję choroby, te dane byłyby ciekawe w odniesieniu do stosowanej terapii. Także analiza działania niepożądane leków byłyby interesująca w odniesieniu do określonych terapii. W opisie jest informacja, że pacjenci byli leczeni klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh), nie ma informacji o innych lekach. Zalecałabym uzupełnienie w charakterystyce chorych i odniesienie w wynikach badań.

Także wyniki analizy objawów niepożądanych w trakcie terapii, w tym parametrów laboratoryjnych: aktywności enzymów ALT, AST i stężenia kreatyniny przedstawionych w punktach obserwacji i zależnie od postaci choroby uważam za ważną dla praktyki klinicznej część badania. Najczęściej występowały zakażenia układu pokarmowego i oddechowego.

U kilku pacjentów wystąpił przejściowy wzrost enzymów wątrobowych (AST, ALT). W całym okresie obserwacji chorzy wykazywali prawidłowe stężenie kreatyniny w surowicy.

Ogólnie, należy podkreślić, że poza uwagą dotyczącą podrozdziałów, bardzo obszerny opis wyników został przygotowany starannie, z zastosowaniem tabel i rycin.

W dyskusji połączonej z omówieniem wyników Doktorantka przedstawia i omawia niektóre dane pominięte w rozdziale Wyniki, to jest badania serologiczne w kierunku zakażeń wirusowych i bakteryjnych. Proponowałbym uzupełnienie rozdziału Wyniki o te informacje. Następną część dyskusji jest poświęcona danym epidemiologicznym, w tym częstości występowania postaci MIZS.

W dyskusji ważne jest w mojej opinii zwrócenie uwagi na występowanie prawidłowych wykładników zapalenia u znacznego odsetka chorych na MIZS. Wyniki te zależą od postaci choroby. Szeroko przedyskutowano wartość oznaczania CRP i OB, jako markerów aktywności MIZS, wykazując przewagę CRP jako niezależnego od różnic fizjologicznych (płeć, wiek), czy występowania niedokrwistości. Doktorantka prawidłowo dyskutuje rzadkie występowanie RF u chorych na MIZS i jego znaczenie diagnostyczne.

Proponowałabym uzupełnienie tej części pracy o informację czy badanie miało jakieś ograniczenia.

Ogólnie dyskusja uzyskanych wyników jest wnikliwa i dowodzi wiedzy Doktorantki dotyczącej tematu oraz umiejętności jej wykorzystania.

Widoczna jest także umiejętność oceny danych z piśmiennictwa. Doktorantka sprawnie korzystała ze źródeł, prawidłowo dobierając literaturę naukową. Piśmiennictwo obejmuje 224 pozycje podanych w kolejności cytowania w tym literaturę naukową polską i anglojęzyczną, pojedyncze w innym języku. We wstępie zwraca uwagę częste cytowanie wielu publikacji do jednej informacji. Ogólnie odwoływanie się do kilku pozycji literaturowych w jednym miejscu nie jest zalecane i powinno być stosowane tylko w uzasadnionych przypadkach. Proponowałabym także rezygnację cytowania podręczników (16 pozycji we wstępie). Pojedyncze cytowania wymagają uzupełnienia danych. Niemniej ogólnie literatura naukowa jest prawidłowo dobrana i cytowana.

Wnioski z przeprowadzonych badań Doktorantka przedstawia w 3 punktach z podpunktami odpowiadającymi celom pracy.

Pierwsze wnioski są ważne, niemniej potwierdzają znane i charakterystyczne dla postaci MIZS wyniki.

Za nowatorskie uważam wnioski zawarte w 3. punkcie:

- wskaźniki procesu zapalnego: białko CRP, OB, parametry morfologii krwi stanowią rzeczywisty marker aktywności choroby w postaci uogólnionej i wielostawowej RF pozytywnej MIZS,
- ocena aktywności choroby przy zastosowaniu wskaźników reakcji zapalnej (CRP, OB) w 3 miesiącu leczenia koreluje z poprawą kliniczną i jest zgodna z koncepcją strategii „treat-to-target”, która zakłada pierwszą ocenę efektywności wprowadzonego leczenia po 3 miesiącu terapii,
- normalizacja wyników markerów stanu zapalnego (CRP, OB) zachodzi wcześniej, niż zostaną spełnione kliniczne kryteria remisji choroby,
- białko CRP jest lepszym i stabilniejszym niż OB markerem, odzwierciedlającym aktywność procesu zapalnego w MIZS.


Proponowałabym uzupełnienie wniosków o informacje dotyczące oceny działań niepożądanych, które także uważam za ważne.

Należy podkreślić znaczenie wyników badania dla praktyki klinicznej. Obecne rekomendacje wprowadzicie wskazują na konieczność monitorowania aktywności choroby, ale docelowo skupiają się na interwencjach farmakologicznych.

Streszczenia w języku polskim i angielskim są napisane w sposób typowy dla rozpraw doktorskich.

Podsumowując, przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską mgr Aleksandry Kowalskiej oceniam dobrze. Praca w mojej opinii stanowi ważny wkład w wiedzę dotyczącą postępowania u chorych na MIZS. Podjęty temat jest ważny, a rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie podjętego problemu naukowego. Ma istotne wartości praktyczne, a wyniki z pewnością powinny zostać wykorzystane w poprawie opieki nad pacjentami z rozpoznaniem MIZS. Cele prac zostały sformułowane poprawnie, metody i narzędzia badawcze prawidłowo dobrane i zastosowane. Analiza wyników oraz dyskusja zostały przeprowadzone prawidłowo oraz posumowane logicznymi wnioskami. Poniższe moje uwagi do rozprawy w niczym nie umniejszają wartości pracy i wynikają z obowiązku recenzenta.

Przedstawiona do oceny praca mgr Aleksandry Kowalskiej w mojej ocenie spełnia wymogi stawiane rozprawie na stopień naukowy doktora nauk medycznych 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. z 2017r. poz.1789). Praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Doktorantka wykazała się szeroką wiedzą teoretyczną w dyscyplinie i umiejętnością samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Wniosuję zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum w Bydgoszczy o dopuszczenie mgr Aleksandry Kowalskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Prof. dr hab. n. med. Violetta Opoka-Winiarska