

## UNIwersytet Medyczny w Lublinie

**Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, II Katedra Pediatrii**

20-093 Lublin, ul. Prof. A. Gębali 6  
tel. 81 71 85 477

Lublin, dnia.29.07.2024 r.

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

**RECENZJA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH  
I NAUK O ZDROWIU**

**lek. Michała Kopecia**

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

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

Diagnostyka obrazowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) jest obecnie podstawą postępowania diagnostycznego i monitorowania aktywności choroby. Od 2 dekad obserwujemy znaczny postęp nie tylko w terapii, ale także w diagnostyce obrazowej choroby. Wprowadzenie badania ultrasonograficznego do podstawowych umiejętności reumatologa i dostępność nowych, wysokiej jakości aparatów ultrasonograficznych w codziennej praktyce zmieniło postępowanie w MIZS. Rezonans magnetyczny pozwala na rozpoznawanie i monitorowanie zapalenia tych stawów, które nie są dostępne ultrasonografii. Utworzone na podstawie badań rekomendacje pozwalają na standardową ocenę obrazów.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Michała Kopecia podejmuje problem wykorzystania badań obrazowych w diagnostyce oraz monitorowaniu skuteczności terapii i chorych na MIZS.

Rozprawa doktorska składa się z 96 stron wydruku komputerowego w typowym układzie: wstęp, cel pracy, materiały i metody badań, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, bibliografia, spisy: skrótów, tabel, wykresów, rycin oraz załącznik (zgoda Komisji Bioetycznej). Bibliografia obejmuje 104 pozycje podane w kolejności cytowania. Praca zawiera 14 wykresów, 14 rycin oraz 19 tabel. Rozprawa jest prawidłowo zredagowana.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu - Uchwała nr KB 401/2021 z dnia 16 czerwca 2021r.

Wstęp pracy w sposób jasny szeroko omawia jednostkę chorobową będącą przedmiotem badań, kolejno: epidemiologię, etiopatogenezę, klasyfikację kliniczną i rolę badań obrazowych w diagnostyce MIZS. Wstęp zajmuje 24 stron i dobrze wprowadza w problematykę badania. Najbardziej interesująca i powiązana z tematem pracy jest moim zdaniem część dotycząca znaczenia badań obrazowych w diagnostyce MIZS. Doktorant dokładnie opisał ten temat, uwzględniając co ważne, nie tylko wskazania, ale także ograniczenia każdego badania. Interesujące jest także omówienie perspektywy rozwoju diagnostyki obrazowej, w tym możliwości zastosowania tomografii komputerowej DECT (ang. dual-energy computed tomography) i fluorescencyjnego obrazowania optycznego (ang. fluorescence optical imaging, FOI) w diagnostyce MIZS. Przygotowana przez Doktoranta tabela podsumowuje wady i zalety podstawowych metod obrazowania: RTG, USG, MR.

Kilka informacji zawartych we wstępie w mojej opinii wymaga dodatkowego komentarza Doktoranta i ewentualnych zmian przy przygotowaniu publikacji.

We wstępie Doktorant powołuje się na dane z publikacji prezentujących obserwacje u pacjentów, którzy zachorowali przed 2002 roku. Należy pamiętać, że dostępne od 2002 roku (w Polsce od 2003 roku) terapie biologiczne zmieniły przebieg i rokowanie MIZS. Szacuje się, że u około 30-40% chorych na MIZS leczenie klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) jest nieskuteczne. Przed wprowadzeniem LMPCh obserwowano wyższe aktywności choroby, wcześniejsze poważne powikłania także z powodu długotrwałych terapii glikokortykosteroidami. Biologiczne LMPCh zmieniły przebieg choroby i rokowanie. Odniesienia do wcześniejszych analiz powinny być opatrzone odpowiednim komentarzem.

Innym ważnym problemem opisanym we wstępie są rozbieżności pomiędzy badaniem przedmiotowym a wynikami badań obrazowych, głównie MR i USG, w tym tzw. subkliniczne zapalenia stawów.

We wstępie, a następnie w badaniu proponowałabym odniesienie do aktualnych skali oceny aktywności procesu zapalnego w badaniach obrazowych w przebiegu MIZS opublikowanych przez grupę OMERACT (The Outcome Measures in Rheumatology) w 2021 roku, tj. skali dla ultrasonograficznej oceny stawów w przebiegu MIZS i skali dla oceny wyników rezonansu magnetycznego stawów - JAMRIS-SIJ (Objective: juvenile idiopathic arthritis magnetic resonance imaging scoring system).

Przy zaletach badania usg proponowałabym dodatkowo, że jest to badanie dynamiczne – umożliwia ocenę w różnych ustawieniach stawu, co nie jest możliwe w czasie rezonansu magnetycznego.

Cel pracy przedstawiono w formie jednego zadania: oceny przydatności ultrasonografii, rezonansu magnetycznego oraz rentgenodiagnostyki w rozpoznaniu i monitorowaniu MIZS. Proponowałabym dokładniejsze opisanie celów, ponieważ ogólnie przydatność badań jest potwierdzona i są one wymienione w rekomendacjach do postępowania w chorobie.

Rozdział „Materiały i metody” przedstawia badaną grupę i metody badania. W opisie brakuje informacji jaki rodzaj badania prowadzono oraz z jakich lat pochodzą dane chorych. Wskazane byłoby także doprecyzowanie kryteriów włączenia i wyłączenia. Nie podano informacji, czy opiekunowie/ pacjenci podpisali zgodę na badanie (w kontekście wykonywania rtg).

Tabela 2. prezentuje klasyfikację MIZS wg kryteriów ILAR 2001 r. i powinna być umieszczona raczej we wstępie.

Proponowałabym także uzupełnienie protokołu badania o informację dotyczącą zasady wyboru pojedynczej wizyty pacjenta do oceny. Aktywność choroby może zmienić się nawet pomiędzy kolejnymi wizytami. Wskazane doprecyzowanie jakie kryteria stosowano do określania „aktywny MIZS” i „remisja/niska aktywność choroby”.

W badaniu RTG wskazana jest uzupełnienie o informację, czy u wszystkich pacjentów, niezależnie od objawów wykonywano RTG stawów wymienionych w metodzie (10 dużych oraz 2 ręce z nadgarstkami).

W opisie usg zawarta jest informacja, że badanie ultrasonograficzne wykonano tylko w stawach z objawami klinicznymi. Komentarza wymaga taki wybór w kontekście występowania opisanego przez Doktoranta subklinicznego zapalenia stawów u chorych na MIZS (objawy w zapalenia w usg, bez objawów klinicznych).

W badaniu MR pominięto ocenę stawów krzyżowo-biodrowych, które są w MIZS najczęstszym wskazaniem do badania MR u chorych na MIZS, co Doktorant prawidłowo opisał we wstępie. Badanie wykonano u małej grupy pacjentów, wskazane dodanie informacji, jakie były wskazania do badania i klucza wyboru badań do oceny.

Zastosowane metody statystyczne w pracy uważam ogólnie za odpowiednie do zebranego materiału. W opisie wyników rezonansu magnetycznego obliczanie odsetka z liczby 17 badań jest w mojej opinii niewłaściwe, podobnie jak obliczenia statystyczne.

Rozdział wyniki przedstawia analizę zebranych danych. Grupę badaną stanowiło 184 pacjentów. Doktorant prezentuje charakterystykę badanej grupy: wiek, czas trwania choroby, BMI i płeć. Charakterystykę, stosownie do tematu badania proponowałabym uzupełnić o dane dotyczące postaci choroby i zajętych stawów. Z dalszych analiz wynika, że do badania zakwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem 3 z 7 postaci MIZS. W badaniu nie uwzględniono pacjentów z MIZS z zapaleniem stawów i przyczepów ścięgniętych oraz młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów. Wskazany jest komentarz z jakiego powodu zostali pominięci, nie ma takiej informacji w kryteriach włączenia do badania.

W opisie wyników RTG wskazane byłoby opisanie w jakich stawach stwierdzono opisane nieprawidłowości w kontekście postaci choroby i jaką liczbę stawów łącznie oceniono. Interesująca jest analiza występowania poszczególnych nieprawidłowości w rtg w odniesieniu do postaci choroby. Z badania wynika, że najbardziej zaawansowane zaburzenia (patologie jąder kostnienia, rozwoju kości oraz nadżerki i geody) występują w niewielkiej grupie pacjentów, np. nadżerki i geody stwierdzono u 2 pacjentów.

Ciekawym uzupełnieniem rozdziału są zdjęcia RTG stawów pacjentów.

W opisie wyników USG także proponowałabym uzupełnienie o informację które stawy i ile stawów razem poddano ocenie oraz w jakich postaciach choroby.

W opisie metody Doktorant opisał, że „w badaniu USG PD i USG GS ocenie podlegały stawy, w których stwierdzono występowanie bólu lub obrzęku w badaniu fizykalnym”, co jest zgodne z wynikami z tabeli 11 i tabeli 12, ale nie wynikami tabeli 13, w której remisję lub niską aktywność choroby stwierdzono u 33 pacjentów. Wskazany jest zatem komentarz.

Ponadto w opisie metody Doktorant prawidłowo podaje w tabelach 3 i 4 półilościowe metody oceny dla przepływu PD w błonie maziowej i pogrubienia błony maziowej. Niemniej nie zastosował tych skali w analizie wyników. Wskazany także komentarz.

W mojej opinii interesująca jest obserwacja wskazująca na brak wzmożonego przepływu PD w błonie maziowej u pacjentów z aktywną chorobą (66-75%).

Doktorant wykazał w grupie u 29 z 174 badanych pacjentów uszkodzenie więzadeł i ścięgien, u 136 pogrubienie błony maziowej, przy czym czas choroby był istotnie dłuższy u pacjentów z wymienionymi zmianami. Interesująca byłaby informacja jakich stawów dotyczyły zmiany.

Nadżerki i uszkodzenia chrząstki w USG, stwierdzono u niewielkiej liczby chorych, niemniej należy zauważyć, że większej niż w RTG.

Tutaj także ciekawym uzupełnieniem rozdziału są zdjęcia z USG stawów pacjentów.

Badanie MR zostało wykonane i przeanalizowane tylko u 17 pacjentów. Także tutaj brakuje informacji o liczbie i rodzaju badanych stawów. Obliczanie odsetka z liczby 17 jest w mojej opinii niewłaściwe, podobnie wnioski z obserwacji tak małej grupy chorych należy formułować ostrożnie. W analizie nie uwzględniono stawów krzyżowo-biodrowych, wskazany jest komentarz.

Ciekawym uzupełnieniem rozdziału są obrazy MR stawów z opisami.

Dyskusja uzyskanych wyników jest wnikliwa i dowodzi wiedzy Doktoranta oraz umiejętności jej wykorzystania. Doktorant prawidłowo analizuje własne dane i odnosi je do danych z piśmiennictwa. W mojej opinii ważnym punktem w dyskusji jest zwrócenie uwagi na znaczenie badań obrazowych dla rozpoznania MIZS i oceny aktywności choroby oraz problem subklinicznego zapalenia stawów.

Doktorant w dyskusji prawidłowo dobiera literaturę naukową. Piśmiennictwo zostało odpowiednio dobrane i zacytowane, obejmuje 104 pozycje.

Całość dyskusji świadczy o dobrym przygotowaniu i znajomości tematu przez Doktoranta.

Komentarza wymaga również zawarta w dyskusji informacja o ocenie ultrasonograficznej stawów u każdego pacjenta z klinicznymi cechami zapalenia podczas wizyty lub w wywiadzie oraz jednoimiennych stawów drugiej kończyny nawet, jeśli nie podejrzewano w nich zmian zapalnych. Ten opis różni się od przedstawionego w metodach. Dla dyskusji wyników ważne jest wyjaśnienie tej różnicy.

W dyskusji można byłoby uniknąć powtarzanie informacji zawartych we wstępie. Proponowałabym uzupełnienie Dyskusji o opisanie ograniczeń własnego badania.

Wnioski zostały przedstawione w trzech punktach, które odpowiadają na zawarte w celu pracy zadania:

1. Badanie RTG pozwala na wykrycie nieodwracalnych zmian radiologicznych związanych z progresją choroby np. nadżerek. Na wczesnym etapie choroby, gdy proces zapalny dotyczy głównie błony maziowej, przydatność badania RTG jest niska i nie ma większego zastosowania w monitorowaniu aktywności choroby w tym zakresie. Może

dokumentować skuteczność terapii, jeśli w obrazie RTG nie będą uwidocznione nowe zmiany destrukcyjne.

2. Badanie USG można uznać za podstawowe badanie w diagnostyce i monitorowaniu MIZS. Pozwala ono na wykrycie procesu zapalnego w wielu wypadkach przed pojawieniem się objawów w badaniu fizykalnym. Właściwe wykorzystanie badania USG w diagnostyce i monitorowaniu MIZS może przyczynić się do uzyskania szybkiej remisji czy zintensyfikowania prowadzonej terapii, gdy utrzymuje się proces zapalny. Badanie USG pozwala na uwidocznienie procesu zapalnego w obrębie błony maziowej dzięki wizualizacji jej pogrubienia oraz cech wzmożonego przepływu naczyniowego w opcji CD oraz PD. Umożliwia ocenę przyczepów ścięgniastych, ilości płynu w jamie stawowej oraz wczesne wykrycie nadżerek w obrębie kości.

3. Badanie RM charakteryzuje się wysoką czułością w wykrywaniu zmian w obrębie stawów objętych procesem zapalnym. W szczególności pozwala uwidocznić obrzęk szpiku kostnego, zwizualizować chrząstkę z oceną całej przestrzeni stawowej, a także umożliwia ocenić stan zapalny otaczających staw tkanek miękkich. Zaletą tej metody jest również ocena szkieletu osiowego oraz stawów skroniowo-żuchwowych.

Streszczenie jest napisane w sposób typowy dla rozpraw doktorskich.

Podsumowując, w mojej recenzji zawarłam wiele uwag. Chciałabym jednak podkreślić wkład pracy włożonej przez Doktoranta w przeprowadzenie badania i przygotowanie rozprawy. 184 pacjentów to bardzo duża grupa, w odniesieniu do częstości występowania choroby, a także publikacji jednoośrodkowych. Temat podjęty przez Doktoranta jest bardzo ważny w odniesieniu do praktyki klinicznej. Ważność i nowatorskość badania w mojej opinii należy odnieść do faktu, że aktualnie w kryteriach rozpoznania, aktywności choroby i remisji nie są uwzględnione badania obrazowe. Ultrasonografia jest nieinwazyjnym badaniem, obecnie możliwym do obiektywnej oceny, co opisał Doktorant i należy oczekiwać, że znajdzie miejsce w kryteriach. Podobnie ważny jest problem subklinicznego zapalenia stawów, do którego Doktorant szeroko odniósł się w dyskusji. Niemniej potrzeba większej liczby badań i takiego zadania podjął się Doktorant.

Moje uwagi wynikają z faktu, że wyniki zebrane przez Doktoranta mają potencjał do bardziej szczegółowego opracowania. Mam nadzieję, że Doktorant wykorzysta te sugestie do przygotowania publikacji. Jeszcze raz chciałabym podkreślić znaczenie podjętego badania dla praktyki klinicznej.

Podsumowując, przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską lek. Michała Kopecia, pomimo licznych uwag, oceniam pozytywnie. Podjęty temat jest ważny i nowatorski, a rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie podjętego problemu naukowego. Ma istotne wartości praktyczne, a opublikowane wyniki powinny zostać wykorzystane w poprawie diagnostyki obrazowej w MIZS. Cele prac zostały sformułowane poprawnie. Analiza wyników oraz dyskusja zostały przeprowadzona prawidłowo oraz posumowane logicznymi wnioskami.

Przedstawiona do oceny praca lek. Michała Kopecia w mojej ocenie spełnia zatem wymogi stawiane rozprawie na stopień naukowy doktora nauk medycznych określone w art.13. Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r., poz. 1789) Doktorant wykazał się szeroką wiedzą teoretyczną w podjętym temacie i umiejętnością samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Wniosuję zatem do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie lek. Michała Kopecia do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

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



