

Kraków, dnia 22 marca 2017 r.

RECENZENT

dr hab. n. med. Zbigniew Żuber, prof. nadzw.
Oddział Dzieci Starszych
z pododdziałami Neurologii i Reumatologii
Szpitala Dziecięcego św. Ludwika w Krakowie
Katedra Pediatrii Wydziału Lekarskiego
Krakowskiej Akademii A. Frycza-Modrzewskiego

**Recenzja rozprawy na stopień
doktora nauk medycznych
lek. Zbigniewa Swachy
zatytułowanej**

**"Ocena epidemiologii młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
u dzieci z województwa mazowieckiego objętych opieką Poradni
Reumatologicznej dla Dzieci Instytutu Reumatologii w Warszawie,
w latach 2009–2013"**

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Lidia Rutkowska-Sak

Przedstawiona do recenzji praca lekarza Zbigniewa Swachy jest monograficznym opracowaniem przedstawiającym analizę epidemiologiczną częstości zachorowań na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), omawiającym wszechstronnie wiele zagadnień związanych z najczęstszą artropatią wieku rozwojowego. Doktorant w swojej pracy podejmuje bardzo ważny problem epidemiologii MIZS zarówno od strony praktycznej - klinicznej, jak i naukowej. Problematyka występowania, przebiegu, odpowiedzi na leczenie oraz występowanie powikłań w MIZS to jeden z głównych nurtów doniesień naukowych w reumatologii dziecięcej. Szczególnie cenne jest poświęcenie dużego nakładu pracy analizie epidemiologicznej MIZS u dzieci z województwa mazowieckiego, co może stać się przyczynkiem dla zapoczątkowania badań epidemiologicznych MIZS na terenie całego kraju. W ostatnich dziesięcioleciach powstały nieliczne prace z tego zakresu w poszczególnych regionach Polski. Nowoczesne, znakomicie metodycznie opracowane doniesienie doktoranta budzi zainteresowanie naukowe, stanowiąc ważny wkład w rozwój badań epidemiologicznych w reumatologii dziecięcej, może pomóc w lepszym poznaniu procesu chorobowego MIZS.

Doniesienia dotyczące szeroko pojętej problematyki zachorowań na MIZS, są głównym nurtem zainteresowań reumatologów dziecięcych na całym świecie. Ostatnie dwudziestolecie to absolutny przełom w reumatologii, nowa epoka, era leczenia biologicznego. Nowoczesna diagnostyka serologiczna, immunologiczna, molekularna a także obrazowa zmieniła oblicze reumatologii, w tym reumatologii dziecięcej. Nadal jednak badania epidemiologiczne stanowią podstawę wszelkich rozważań na temat zachorowań i przebiegu chorób reumatycznych zarówno u dorosłych jak i u dzieci. Wydaje się, że obecnie rola tych badań wzrasta szczególnie dlatego, że w związku z coraz lepszymi efektami leczenia dzieci chorujących na MIZS, analizy epidemiologiczne pozwalają coraz lepiej określić i przybliżyć zagrożenia płynące z przebiegu choroby a także zoptymalizować personalizację terapii w poszczególnych przypadkach zachorowań. MIZS to zespół chorobowy, właściwie heterogenna grupa chorób która w początkowym okresie może nie być w pełni zdefiniowana i dopiero w późniejszym etapie może spełniać kryteria jednostki chorobowej typowej dla wieku dorosłego. Niezwykle aktualnym wyzwaniem jest stale rosnąca grupa dzieci chorujących na MIZS wchodząca w dorosłość, jak wiemy z własnych doświadczeń jak i z licznych doniesień literaturowych, wczesne wykrycie MIZS i zastosowanie optymalnego schematu leczenia pozwala w większości przypadków uniknąć groźnych powikłań, kalectwa, niepełnosprawności, obniżenia jakości życia. Badania przeprowadzone przez Doktoranta wpisują się w ważną i stale aktualną problematykę

diagnostyki i leczenia MIZS, najczęstszej artropatii wieku dziecięcego, najczęstszej przyczyny niepełnosprawności w wieku rozwojowym.

Rozprawa doktorska powstała w największym i najważniejszym w Polsce ośrodku reumatologii dziecięcej w Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie, w Zespole Poradni Reumatologii Wieków Rozwojowych (Poradni RWR), przy Klinice Reumatologii Wieków Rozwojowych, która jest kolebką reumatologii dziecięcej w Polsce i jest wiodącym ośrodkiem w tej dziedzinie w Polsce. Praca ma charakter retrospektywny, opiera się na analizie 25% losowo wybranej dokumentacji medycznej dzieci zgłaszających się do Poradni RWR w latach 2009 -2013. Do badania wstępnie zakwalifikowano dokumentację medyczną (historię choroby) 970 pacjentów, spośród których do pełnej analizy włączono 854 chorych z rozpoznaniem lub podejrzeniem MIZS, którzy zgłosili się do Poradni RWR po raz pierwszy i pochodzili z województwa mazowieckiego, po wstępnym przeglądzie dokumentacji z badania wyłączono 116 pacjentów. Z uwagi na ponadregionalny charakter ośrodka wykluczono z analizy pacjentów z innych województw oraz takich którzy nie mieli kompletnej dokumentacji medycznej a także takich u których pomimo nieprawidłowości w wynikach badań nie postawiono podejrzenia rozpoznania MIZS.

Doktorant dokonał analizy dokumentacji medycznej 732 chorych u których rozpoznano bądź wykluczono MIZS oraz 122 z nieprawidłowymi wynikami badań diagnostycznych. Przytoczona tak duża liczba analizowanej dokumentacji świadczy o bardzo dużym zaangażowaniu i wskazuje na ogrom pracy włożony w przygotowanie dysertacji.

Uwagi ogólne dotyczące pracy doktorskiej.

Praca liczy 102 strony formatu A-4. Układ pracy jest czytelny, bardzo dobrze opracowany graficznie, typowy dla prac doktorskich. Zawartość pracy doktorskiej stanowi zasadniczy tekst, 9 rycin, 20 tabel oraz spis tabel, spis rycin a także wykaz skrótów i oznaczeń. Praca zawiera 11 rozdziałów, poczynając od wstępu, kończąc na piśmiennictwie, poszczególne rozdziały zostały, ponumerowane, zapewniając dobrą przejrzystość pracy. Streszczenia zamieszczono na końcu pracy.

Uwagi odnoszące się do poszczególnych części rozprawy.

W rozdziale zatytułowanym „Wstęp”, Doktorant omawia zagadnienia epidemiologiczne, w tym historyczny rys dziedziny epidemiologii a także założenia i dokonania polskiej myśli epidemiologicznej ze szczególnym uwzględnieniem roli badań epidemiologicznych w reumatologii. Widoczne jest duże zainteresowanie doktoranta problematyką epidemiologiczną z uwzględnieniem wyników badań epidemiologicznych na przebieg chorób reumatologicznych jako klasycznych przewlekłych chorób układowych. Doktorant wyodrębniła także odległe w czasie skutki kliniczne i ekonomiczne chorób reumatycznych z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich i pośrednich tych chorób. Te aspekty zostały omówione w sposób przystępny, pokazując skutki ekonomiczne chorób reumatycznych dla całego społeczeństwa.

W następnym rozdziale poświęconym MIZS w części początkowej autor przedstawia rys historyczny, podziały kliniczne oraz aktualnie obowiązujące zasady klasyfikacji. W kolejnej części rozdziału Doktorant bardziej szczegółowo omawia definicję, etiopatogenezę objawy kliniczne oraz postaci kliniczne MIZS. W kolejnej części zostały omówione zagadnienia związane z listą wykluczeń, diagnostyką oraz zasadami leczenia i rokowaniem w MIZS. Dużo miejsca autor poświęca omówieniu zagadnieniom epidemiologicznym związanym z MIZS, w tym zaznaczając, zgodnie z danymi literaturowymi, że częstość występowania z różnych przyczyn może być niedoszacowana. Wśród przytoczonych danych autor podkreśla tendencję do zwiększenia częstości zachorowań na MIZS w dobie współczesnej.

Doktorant w kolejnym rozdziale uzasadnia zasadność podjęcia własnych badań epidemiologicznych dotyczących MIZS potrzebą rzetelnej oceny skali problemu zachorowań i chorobowości, struktury wiekowej, potrzebą racjonalizacji i efektywności kosztów związanych z przebiegiem choroby i jej leczeniem oraz wyodrębnieniem czynników złej prognozy i lepszej identyfikacji grup chorych o najcięższym przebiegu.

W rozdziale „Cele pracy” Doktorant w trzech punktach przedstawia zasadnicze problemy, z którymi chce się zmierzyć w dalszej części pracy. Stanowią je następujące zagadnienia:

1. Określenie częstości występowania MIZS u dzieci z województwa mazowieckiego w zależności od płci, wieku i miejsca zamieszkania, w latach 2009-2013.
2. Analiza czasu od wystąpienia objawów do rozpoznania
3. Określenie częstości rodzinnego występowania choroby.

W rozdziale „Materiał i metodyka” przedstawione są kryteria włączenia i wyłączenia chorych do grupy badanej oraz omówione sposoby metodologii badania wraz z opisem formularza badania epidemiologicznego, ponadto przedstawiono metodykę analiz statystycznych.

Zasadniczą, największą treściowo i objętościowo część pracy przedstawiono w rozdziale „Wyniki” w którym zawarto uzyskane z analizy materiału badawczego dane. Każdy z analizowanych elementów jest też oceniany statystycznie.

Wyniki zostały przedstawione w postaci omówieni tekstowych a także ujęte zostały w tabelach oraz w postaci wykresów. Poszczególne kategorie wyników kolejno zostały omówione w poszczególnych podrozdziałach, w pierwszej kolejności analizowano pacjentów u których rozpoznanie postawiono w Instytucie Reumatologii. Istotnym elementem analizy są przyczyny skierowań do Poradni Reumatologicznej dla Dzieci, najczęściej kierowali do Poradni lekarze pierwszego kontaktu, pediatrzy, interniści i lekarze rodzinni (blisko 80% skierowań), stosunkowo rzadziej do reumatologa dziecięcego kierują dzieci ortopedzi i chirurdzy oraz sporadycznie lekarze innych specjalności. Zebrane dane stanowią istotny przyczynek do rozważań nad przyczynami opóźnienia rozpoznania MIZS.

Najczęstszą przyczyną skierowań do Poradni było podejrzenie zapalnej choroby tkanki łącznej, głównie postaci nielicznostawowej MIZS, w dalszej kolejności postaci nieokreślonej oraz wielostawowej seronegatywnej. Drugą co do częstości grupę skierowań do Pradni dla Dzieci określono jako skierowania z rozpoznaniem objawowym, najczęściej były to dolegliwości bólowe układu kostno-stawowego.

Kolejnym zagadnieniem opisanym w rozdziale „Wyniki” był współczynnik zachorowalności na MIZS obliczony na podstawie rozpoznań wstępnych, który wyniósł 5,06/100 000/rok, całkowity współczynnik zachorowalności na choroby reumatyczne u dzieci wyniósł 6,75/100 000/rok. W analizie zachorowalności według płci potwierdzono zależność zgodną z danymi literaturowymi, częściej chorują dziewczynki, w stosunku 1,5:1. Kolejnym rozpatrywanym zagadnieniem była analiza zachorowalności według miejsca zamieszkania, miasto/wieś. Wyniki są podobne w obu kategoriach, jednak nie możemy uznać ich za w pełni obiektywne z powodu bardzo znacznej różnicy w liczebności obu grup, w badaniu była bardzo duża liczebna przewaga dzieci w grupie miasto w porównaniu do grupy wieś (676/38). Pogłębiona analiza danych może sugerować, że niższy współczynnik zachorowalności na MIZS w analizowanej kohorcie może być niedoszacowany ze względu na niedoszacowanie dzieci z terenów wiejskich.

Ważnym aspektem badania była analiza rozpoznań końcowych w zależności od wieku chorych dzieci. W badanej grupie chorych autor odnalazł korelację zależności zmiany częstości występowania poszczególnych kategorii klinicznych MIZS w zależności od wieku, w najmłodszej grupie wiekowej 1-5 lat dominuje postać nielicznostawowa i układowa, natomiast w grupie najstarszej, nastolatków (13-18 lat) oprócz postaci nielicznostawowej druga co częstości postacią kliniczną była postać wielostawowa.

W całej badanej grupie dzieci dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób „reumatycznych” odnotowano u 54 dzieci (7,4%), wśród dzieci z rozpoznaniem MIZS uwarunkowania rodzinne potwierdzono u 29 dzieci, dominowało RZS i łuszczyca oraz ZZSK. Średni wiek skierowania dziecka do Poradni Reumatologicznej dla Dzieci wyniósł 9 lat, średni wiek rozpoznania MIZS to 9,5 lat, bez różnicy w zależności od miejsca zamieszkania.

Analizie podano także liczbę i częstość hospitalizacji, blisko 76% dzieci z rozpoznaniem MIZS było hospitalizowanych, w tym wszyscy z rozpoznaniem układowej postaci MIZS, dzieci z poszczególnych kategorii klinicznych były hospitalizowane w 75-81%, średnia liczba hospitalizacji wyniosła 1,8 (1,5-2,3).

Doktorant w rozdziale zatytułowanym „Dyskusja” przedstawia uzyskane własne wyniki badania w odniesieniu do danych z literatury medycznej w zakresie poszczególnych elementów analizy epidemiologicznej zachorowań na MIZS. Obserwacje autorów innych prac potwierdzają zasadnicze tezy wynikające z analizy wykonanej przez Doktoranta, różnice znajdowane w obszernej dyskusji są właściwie przedstawione. Część różnic może wynikać z różnic w zastosowanej metodyce badań, wielkości analizowanych kohort oraz typowych problemów z ustaleniem homogennych grup porównawczych w zagadnieniach dotyczących reumatologii dziecięcej. Podstawowe wyniki analizy dotyczące zachorowalności na MIZS są porównywalne z obserwacjami światowymi jak również zgodne z danymi z województwa świętokrzyskiego, porównywalne z danymi z województwa łódzkiego, natomiast niższe niż w województwie małopolskim.

Jedną z istotnych kwestii dotyczących zachorowań na MIZS poruszonych przez autora jest duże zróżnicowanie zapadalności ogółem na choroby reumatyczne u dzieci w gminach miejskich i wiejskich (16,57 vs 2,60/ 100 000 dzieci/rok). Ponad 6-krotna różnica w zapadalności na choroby reumatyczne, potwierdzona została w analizie dotyczącej zapadalności tylko na MIZS (6,68 vs 1,04/100 000 dzieci/ rok). Podane wyniki częściowo tylko są zgodne z danymi ze światowej i polskiej literatury medycznej, wymagają dokładniejszych analiz. Wydają się konieczne dalsze opracowania bardzo dużej różnicy w

rozpoznawaniu chorób reumatycznych w populacji dzieci z terenów wiejskich, przyczyny takiego stanu mogą być różne, jedną z nich może być istotny niedobór reumatologów dziecięcych, szczególnie poza dużymi centrami medyczno-klinicznymi. Jak w dysertacji podkreślił autor w bardzo dużym województwie mazowieckim działają tylko dwie Poradnie Reumatologiczne dla Dzieci, Poradnia w Instytucie Reumatologii przyjmuje ponad 90% dzieci z województwa mazowieckiego.

Ważnym zagadnieniem poruszonym przez Doktoranta jest problem opóźnienia rozpoznania MIZS u dzieci, przykładowo w Wielkiej Brytanii opóźnienie rozpoznania wynosi 5,5 miesiąca, w Niemczech 3 miesiące. W Polsce nie mamy pełnych danych, opierając się na danych fragmentarycznych opóźnienie rozpoznania z reguły przekracza 6 miesięcy, przyczyny takiego stanu rzeczy są różne, jedną z istotnych przyczyn to brak placówek specjalistycznych zajmujących się dziećmi, czas oczekiwania na wizytę w Poradni Reumatologicznej dla Dzieci to często kilka miesięcy. Istniejąca sieć Klinik i Oddziałów Reumatologii Dziecięcej pokrywa zasadniczo zapotrzebowanie na opiekę nad dziećmi z chorobami reumatycznymi, duża część chorych dzieci przyjmowana jest bezpośrednio w trybie hospitalizacji poza trybem poradnianym. Na te okoliczności także zwrócił uwagę Doktorant w swojej dysertacji.

W rozdziale „Wnioski” autor prezentowanej dysertacji doktorskiej, przedstawia odpowiedzi na założone pytania sformułowane w rozdziale „Cele pracy”.

W posumowaniu Doktorant zawarł następujące wnioski:

1. Współczynnik zachorowalności na MIZS w populacji dzieci z terenu województwa mazowieckiego, w latach 2009–2013, wyniósł 5,06/ 100000 dzieci na rok.
2. Wyższe standaryzowane wskaźniki zachorowalności wśród dziewczynek w województwie mazowieckim potwierdzają częstsze występowanie u nich chorób układu ruchu (zwłaszcza zapalnych) w MIZS. Natomiast ponad 6-krotnie wyższe wskaźniki zachorowalności u dzieci zamieszkałych w gminach wiejskich mogą wskazywać na rzadsze rozpoznawanie tych chorób lub podejmowanie leczenia przez pediatrów bez kierowania do ośrodka reumatologicznego.

3. Większość chorych kierowanych do ośrodka reumatologicznego jest wysyłanych bez nadmiernej zwłoki. Często są również kierowani pacjenci z nieprawidłowymi wynikami badań, zwłaszcza podwyższonym mianem antystreptolizyny.
4. U co dwudziestego chorego stwierdza się obciążenie rodzinne chorobami reumatycznymi. Uzyskane wyniki nie pozwalają jednak na ocenę ryzyka zachorowania dziecka na chorobę reumatyczną w rodzinach obciążonych i nieobciążonych występowaniem tych chorób.
5. Trzy czwarte pacjentów z MIZS zostaje przynajmniej jeden raz hospitalizowanych podczas procesu diagnostycznego. W przypadku postaci uogólnionej MIZS hospitalizacji poddawani są wszyscy pacjenci, niektórzy kilka razy.

Wnioski wypływające z wykonanej pracy stanowią wartościowe jej podsumowanie, wynikają z przeprowadzonej wnikliwej analizy zgromadzonego materiału źródłowego, świadczy o dużym zaangażowaniu autora w zamierzenie oraz dogłębnej znajomości zagadnienia epidemiologii MIZS.

Przedstawione i cytowane piśmiennictwo obejmujące 133 pozycje jest dobrane prawidłowo i potwierdza znajomość tematyki pracy przez lekarza Zbigniewa Swachę.

Rolą recenzenta jest również ocena języka pracy doktorskiej. Staranne i przejrzyste przedstawienie złożonej tematyki pracy stanowi o jej wartości pozamerytorycznej. Dbłość o język polski zarówno w pracach naukowych, jak i w codziennym zastosowaniu jest ważnym aspektem każdej pracy podanej do publicznej wiadomości. Warto docenić wysoką jakość pracy Doktoranta także w tym zakresie.

PODSUMOWANIE RECENZJI.

Merytoryczną ocenę rozprawy doktorskiej podsumowuję bardzo dobrze, dysertacja stanowi istotny wkład w podniesienie wiedzy na temat epidemiologii MIZS. Wkład autora w przeprowadzone wnikliwie badanie epidemiologiczne oraz szczegółowa analiza statystyczna stanowi o jej wysokiej pozycji w dotychczasowych badaniach nad zagadnieniami epidemiologicznymi chorób reumatycznych u dzieci, wysiłek ten powinien być doceniony.

W poszczególnych fragmentach pracy widoczne jest duże zaangażowanie Doktoranta. Praca przedstawia niezwykle cenne obserwacje naukowe. Jest napisana w sposób bardzo dobry, przystępny, bogato ilustrowany, różnorodne formy graficzne pozwalają lepiej odczytać intencje autora. Całościowo, zarówno praca, jak również użyty język przekazu w pełni odpowiadają wymaganiom stawianym tekstom naukowym.

W mojej opinii praca przygotowana przez Doktoranta lekarza Zbigniewa Swachę w pełni spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim, pracę oceniam bardzo dobrze.

Zwracam się do Szanownego Pana Przewodniczącego i Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie o dopuszczenie lekarza medycyny Zbigniewa Swachy do dalszych etapów przewodu na stopień doktora nauk medycznych.

Z wyrazami szacunku Zbigniew Żuber

Dr hab. Zbigniew Żuber prof. nadzw.

**SPECJALISTA CHOROÓB DZIECI
SPECJALISTA REUMATOLOG
1957889**