



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; e-mail pulmonologia@uszd.lublin.pl

Lublin, dnia. 23.06.2023 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

RECENZJA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

lekarz Aleksandry Stasiak

pt. Ocena wydolności tlenowej i jej związku z wczesnymi zmianami sercowo-naczyniowymi u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jerzy Stańczyk

Promotor pomocniczy: dr n. med. Piotr Kędziora

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 przebiegu choroby może wystąpić zajęcie każdego narządu i układu, w tym układu krążenia. Wczesne rozpoznanie choroby i wszystkich jej manifestacji, także pozastawowych 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 lek. Aleksandry Stasiak przygotowana pod kierownictwem promotora prof. dr hab. n. med. Jerzego Stańczyka podejmuje problem wczesnego rozpoznawania zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym u dzieci chorych na MIZS. Celem pracy była ocena wydolności tlenowej u dzieci i młodzieży chorujących na MIZS. Badanie zostało pozytywnie zaopiniowane przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi, Uchwała nr RNN/200/18/KE z dnia 12 czerwca 2018 r.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma formę manuskryptu (maszynopisu książki) i składa się ze 106 stron wydruku komputerowego. Rozprawa jest prawidłowo zredagowana i ma typowy układ, w kolejności: spis treści, spis skrótów, wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo, spis rycin i tabel, streszczenie w języku polskim i angielskim. Piśmiennictwo obejmuje 65 pozycji podanych w kolejności cytowania (system vancouverki). Praca zawiera 10 tabel i 13 rycin.

Wstęp pracy przedstawia jednostkę chorobową będącą przedmiotem badań oraz wprowadza w problem nieprawidłowości w układzie krążenia w przebiegu MIZS. Doktorantka przedstawiła aktualne dane dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na MIZS. Opisała także znaczenie aktywności fizycznej w tej grupie chorych. W tym rozdziale znalazł także miejsce dokładny opis sercowo-płucnego testu wysiłkowego w diagnostyce zaburzeń krążenia. Wstęp zajmuje 30 stron w sposób wyczerpujący przedstawia aktualną wiedzę dotyczącą tematu rozprawy, co jest istotne dla zrozumienia przedmiotu badań. We wstępie zacytowano 46 pozycje piśmiennictwa, aktualnego, w większości opublikowanego po 2010 roku, co także świadczy o prawidłowym doborze literatury naukowej w tej części rozprawy. Dodatkowego komentarza w mojej opinii wymaga stwierdzenie z wstępu: „Progresja chorób sercowo-naczyniowych jest uważana za główną przyczynę zachorowalności i śmiertelności u pacjentów z MIZS” zacytowane na podstawie pracy przeglądowej. Proponuję, jeżeli jest to możliwe, cytowanie oryginalnych, nie przeglądowych lub co najmniej sprawdzenie z jakiego okresu pochodzą teksty źródłowe. Analizując aktualne przyczyny zachorowalności i śmiertelności pacjentów z MIZS rekomendowałabym publikacje z okresu wprowadzenia terapii biologicznych dla tej choroby.

Cele badania przedstawiono w postaci celu głównego i 6 celów szczegółowych. Jako główny cel wyznaczono ocenę wydolności tlenowej u dzieci i młodzieży chorujących na MIZS. Cele szczegółowe objęły:

1. Ocenę korelacji wydolności tlenowej u pacjentów z MIZS z aktywnością choroby, jej postacią i czasem trwania.
2. Ocenę wpływu zastosowanego leczenia, z uwzględnieniem leczenia biologicznego, na wydolność tlenową pacjentów z MIZS.
3. Porównanie parametrów wentylacyjnych i wymiany gazowej pomiędzy pacjentami z MIZS, a grupą porównawczą.
4. Ocena parametrów echokardiograficznych w szczególności funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca, a także oznaczania NT-proBNP oraz ich zależności z wydolnością tlenową u pacjentów z MIZS.
5. Porównanie parametrów wentylacyjnych i wymiany gazowej pomiędzy pacjentami z MIZS wykonującymi aktywność fizyczną oraz pacjentów z MIZS z siedzącym trybem życia.
6. Ocena przydatności oznaczania stężenia profilu lipidowego u pacjentów z MIZS.

Wszystkie cele zostały sformułowane poprawnie, a ze względu na powiązanie z ogólnym stanem zdrowia i jakością życia chorych na MIZS mają istotne przełożenie praktyczne.

Rozdział „Materiał i metody” dokładnie przedstawia badaną grupę i metody badania. Do badania zakwalifikowano 50 pacjentów chorych na MIZS hospitalizowanych w Klinice Kardiologii i Reumatologii Dziecięcej w latach 2018 - 2021 roku oraz 50 zdrowych dzieci, które stanowiły grupę porównawczą. Zastosowane w badaniu testy zostały omówione we wstępie. U pacjentów wykonano sercowo-płucny test wysiłkowy z oceną szczytowego pochłaniania tlenu, objętości oddechowej, wentylacji minutowej, czasu wysiłku i czynności serca. Wyniki tego badania w połączeniu z wynikami badania echokardiograficznego, elektrokardiograficznego oraz badań laboratoryjnych, pozwoliły na wyodrębnienie grupy pacjentów z potencjalnym ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia, w tym subklinicznej niewydolności serca. Pacjentów porównywano pod względem wieku, płci, BMI, postaci MIZS, aktywności choroby, parametrów laboratoryjnych oraz zastosowanego leczenia. Kryteriami wyłączenia pacjentów z MIZS z grupy badanej był „Aktywny proces zapalny w stawach kolanowych i biodrowych oraz wysoka aktywność zapalna innych stawów, uniemożliwiająca przeprowadzenie sercowo-płucnego testu wysiłkowego”. Ponieważ wysoka aktywność choroby jest dokładnie zdefiniowana w rekomendacjach, przy przygotowaniu do publikacji promowałabym dopracowanie opisu tego kryterium. Tym bardziej, że w opisie grupy badanej mediana JADAS 27 wynosiła 5,5, co wskazuje na aktywną chorobę.

W opisie metody proponowałabym określenie rodzaju badania klinicznego, a także określenie specjalisty przeprowadzającego badania lub wskazanie pracowni. Dobór materiału jak i narzędzi badawczych był w mojej opinii prawidłowy. Zastosowane metody statystyczne w pracy były odpowiednie do zebranego materiału. W charakterystyce badanej grupy proponowałabym zastąpienie BMI percentylem BMI.

Otrzymane wyniki Doktorantka przedstawiła szczegółowo w 8 podrozdziałach, starannie wykorzystując dane. W pierwszym przedstawiona została charakterystyka grupy badanej. W kolejnych przedstawiono wyniki u chorych na MIZS w porównaniu do zdrowych dzieci dotyczące wydolności tlenowej, pozostałych parametrów wymiany gazowej, wentylacyjnych oraz badania echokardiograficznego. Porównano wyniki ze względu na aktywność fizyczną, postać choroby, stosowanej terapii, a także funkcją lewej komory serca. W opisie wyników zwraca uwagę przejrzystość i dokładność ich przygotowania, z zastosowaniem tabel i rycin, co znacznie ułatwia zapoznanie się z treścią rozdziału.

U pacjentów z MIZS stwierdzono istotnie niższą medianę szczytowego pochłaniania tlenu, pulsu tlenowego, wentylacji minutowej, wskaźnika efektywności pobierania tlenu oraz rzutu serca w porównaniu do grupy porównawczej. Wentylacyjny próg anaerobowy był osiągnięty wcześniej i przy niższych wartościach VO_2 w grupie chorych. U pacjentów z MIZS stwierdzano niższe wartości parametrów wentylacyjnych, takich jak maksymalna wentylacja dowolna i objętość oddechowej. Ponadto w badaniu echokardiograficznym stwierdzono istotnie niższą frakcję skracania. U 14 chorych wykazano powiększenie wymiaru prawej komory serca. U 2 pacjentów nieprawidłowy stosunek fali E/A zastawki mitralnej wskazywał na większe ryzyko dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca. Stężenie NT-proBNP było podwyższone u 4 pacjentów. Wyniki te mają wartość praktyczną i wskazują na konieczność systematycznego monitorowania układu sercowo-naczyniowego u dzieci chorych na MIZS.

Interesujące są wyniki porównania chorych na MIZS podzielonych wg kryteriów na aktywnych fizycznie (22 pacjentów; 44%) i nieaktywnych fizycznie. W grupie aktywnej wykazano wyższe wartości szczytowego pochłaniania tlenu oraz stosunku VO_2/WR niż pacjenci z MIZS, którzy nie byli aktywni fizycznie. Wskazanie na znaczenie aktywności fizycznej u chorych na MIZS uważam za bardzo ważny wynik badania. Rekomendowałabym dodatkową analizę oznaczanych parametrów w zależności po percentyla BMI.

Dyskusja uzyskanych wyników jest wnikliwa i dowodzi szerokiej wiedzy Doktorantki dotyczącej tematu oraz umiejętność jej wykorzystania. Widoczna jest także umiejętność krytycznej oceny danych z piśmiennictwa. Doktorantka sprawnie korzystała ze źródeł,

prawidłowo dobierając literaturę naukową. Całość dyskusji świadczy o dobrym przygotowaniu i znajomości tematu przez Doktoranta. Proponowałabym uzupełnienie dyskusji o krótkie podsumowanie ze wskazaniem najważniejszych w opinii Doktorantki wniosków z badania i jego innowacyjności. Interesująca byłoby przedstawienie propozycji monitorowania pacjentów z MIZS, ze wskazaniem badań uwzględniając ich dostępność (wniosek 10 wniosków) jak również zalecenia do codziennej aktywności (wniosek 8). Proponowałabym uzupełnienie tej części pracy o informację czy badanie miało jakieś ograniczenia.

Niemniej chciałabym podkreślić, że wszystkie przedstawione w 10 punktach wnioski oceniam jako ważne i odpowiadające na zawarte w celu pracy zadania:

1. Pacjenci z MIZS mają obniżoną wydolność tlenową w porównaniu ze zdrowymi dziećmi.
2. Aktywność choroby oraz jej podtyp mogą wpływać na wydolność tlenową pacjentów. Czas trwania choroby nie ma istotnego wpływu na wydolność tlenową pacjentów z MIZS.
3. Stosowane leczenie wpływa na wydolność pacjentów z MIZS oraz parametry badania ergospirometrycznego. Nie obserwowano istotnego wpływu leczenia biologicznego na poprawę wydolności tlenowej pacjentów z MIZS.
4. U pacjentów z MIZS stwierdza się istotnie niższe wartości większości parametrów wymiany gazowej oraz wentylacyjnych w porównaniu z grupą porównawczą.
5. Sercowo-płucny test wysiłkowy jest użytecznym narzędziem do oceny i kontroli wydolności tlenowej pacjentów z MIZS, a niektóre jego parametry mogą być przydatne w ocenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów.
6. Niektóre parametry echokardiograficzne, zwłaszcza frakcja skracania, wymiary jam serca i stosunek fali E/A zastawki mitralnej oraz oznaczanie stężenia NT-proBNP mogą być przydatne w wykrywaniu i kontroli pacjentów z MIZS szczególnie zagrożonych rozwojem niewydolności serca. Parametry echokardiograficzne nie korelują istotnie z wydolnością tlenową pacjentów z MIZS.
8. Pacjenci z MIZS, którzy są aktywni fizycznie mają istotnie wyższą wydolność tlenową, w związku z czym programy ćwiczeń fizycznych stosowane jako terapia adjuwantowa powinny być zalecane pacjentom z MIZS oraz dostosowywane do ich możliwości oraz liczby zajętych chorobą stawów.
9. U większości pacjentów z MIZS stwierdza się zmiany w profilu lipidowym mogące prowadzić do wczesnego rozwoju zmian miażdżycowych naczyń obwodowych.

10. Dzieci z MIZS powinny być konsultowane kardiologicznie w celu wykrycia i kontroli powikłań sercowo-naczyniowych.

Należy podkreślić nowatorski charakter wniosków i ich istotne znaczenie dla praktyki klinicznej. Obecne rekomendacje wprowadzicie wskazują na konieczność monitorowania aktywności choroby i objawów pozastawowych, ale docelowo skupiają się na interwencjach farmakologicznych. Dlatego zwrócenie uwagi na inne aspekty zdrowia i określeniem możliwości interwencji jest w mojej ocenie bardzo ważne. Innowacyjnością badania jest kompleksowość oceny pacjentów z MIZS, w tym wydolności oraz wczesnych zmian w układzie krążenia. Także propagowanie aktywności fizycznej w tej grupie pacjentów, które w przyszłości mogą być przydatne w opracowywaniu programów edukacyjnych i określeniu zadań reumatologów jest istotną wartością ocenianej pracy.

Streszczenie jest napisane w sposób typowy dla rozpraw doktorskich.

Podsumowując, przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską lek. Aleksandry Stasiak oceniam bardzo dobrze. Praca w mojej opinii stanowi ważny wkład w wiedzę dotyczącą postępowania u chorych na MIZS. Podjęty temat jest ważny i nowatorski, 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 przeprowadzona 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 lek. Aleksandry Stasiak 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 (t.j. Dz. U. z 2017r. poz.1789). Doktorantka wykazała się szeroką wiedzą teoretyczną w podjętym temacie i umiejętnością samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Wnioskuje zatem do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Aleksandry Stasiak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. W oparciu o przedstawione powyżej uzasadnienie, w tym nowatorskość i pracy i jej aspekty praktyczne, wnoszę o wyróżnienie pracy.

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