

Kraków, dnia 6 czerwca 2023 r.

**RECENZENT**

dr hab. n. med. Zbigniew Żuber, prof. nadzw.  
Katedra Pediatrii Wydziału Lekarskiego  
Krakowskiej Akademii A. Frycza-Modrzewskiego  
Klinika Pediatrii, Reumatologii i Chorób Rzadkich  
Szpital Dziecięcy św. Ludwika w Krakowie

**Recenzja rozprawy na stopień  
doktora nauk medycznych  
Lekarz Marty Grucy  
zatytułowanej**

**„Ocena kompleksu intima-media i wybranych parametrów metabolicznych u pacjentów  
z MIZS jako potencjalnych czynników ryzyka rozwoju chorób  
układu sercowo-naczyniowego”**

**Promotor:**

**Prof. dr hab. n. med. Jerzy Stańczyk**

**Promotor Pomocniczy:**

**Dr n. med. Katarzyna Niewiadomska-Jarosik**

**Kierownik Kliniki:**

**Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Smolewska**

Przedstawiona do recenzji praca Pani Doktor Marty Grucy jest spójnym tematycznie zbiorem czterech publikacji naukowych, trzech prac oryginalnych.

W skład zbioru wchodzi następujące prace:

**Gruca M**, Zamojska J, Niewiadomska-Jarosik K, Wosiak A, Smolewska E. Evaluation of Health-Promoting Behaviors in the Prevention of Cardiovascular Diseases in the Preschool Children of Polish Health Care Professionals. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;19(1):308. Published 2021 Dec 28. doi:10.3390/ijerph19010308 – IF 4,614 , 140 pkt. MNiSW

**Gruca M**, Orczyk K, Zamojska J, Niewiadomska-Jarosik K, Stańczyk J, Smolewska E. Why and How Should We Assess the Cardiovascular Risk in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis? A Single-Centre Experience with Carotid Intima-Media Measurements. *Children*. 2023; 10(3):422. <https://doi.org/10.3390/children10030422> - IF 2,835, 40 pkt. MNiSW

**Gruca M**, Zamojska J, Niewiadomska-Jarosik K, Wosiak A, Stasiak A, Sikorska K, Stańczyk J, Smolewska E. Assessment of Cardiovascular Risk Factors in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Nutrients*. 2023; 15(7):1700. <https://doi.org/10.3390/nu15071700>– IF 6,706, 140 pkt. MNiSW

**Łączna punktacja cyklu wynosi IF 14,155 oraz 320 punktów MNiSW.**

Celem pracy Pani Doktor było:

- określenie przydatności cIMT jako badania przesiewowego w kierunku CVD u pacjentów z MIZS,
- ocena na jakie czynniki ryzyka CVD są narażone dzieci z MIZS,
- ocena związku pomiędzy wartością cIMT i wybranymi parametrami metabolicznymi u dzieci z MIZS,
- ocena zależności pomiędzy wartością cIMT i modyfikowalnymi czynnikami ryzyka CVD (narażenie na dym tytoniowy, nieprawidłowe stężenie cholesterolu całkowitego, nieprawidłowo wysokie wartości ciśnienia tętniczego, nieprawidłowy poziom glikemii na czczo, nadwaga oraz otyłość, zbyt niska aktywność fizyczna, nieprawidłowe nawyki żywieniowe).

Na podstawie przedstawionych publikacji, zamieszczonych w wysoko punktowanych czasopismach branżowych, Doktorantka wysunęła następujące wnioski:

- pomimo wielu kampanii społecznych dzieci nadal narażone są na czynniki ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego (narażenie na dym tytoniowy, nieprawidłowe BMI, nieadekwatny poziom aktywności fizycznej, nieprawidłowe nawyki żywieniowe),
- uzyskane wyniki są niewystarczające aby rekomendować wykonywanie pomiaru cIMT w trakcie rutynowych kontroli pediatrycznych wśród pacjentów z MIZS,
- chorzy na MIZS z aktywnością zapalną (w tym podwyższonym OB), którzy są narażeni na bierne palenie, mogą stanowić potencjalną grupę wyższego ryzyka wystąpienia CVD,
- pacjenci z MIZS starają się promować zdrową dietę i starają się być tak samo aktywni fizycznie jak ich zdrowi rówieśnicy,
- ogólne nawyki żywieniowe zarówno dzieci z MIZS, jak i zdrowych osób z grupy porównawczej wymagają poprawy,
- należy wdrażać projekty promocji zdrowia w celu zmniejszenia czynników ryzyka CVD w populacji dziecięcej, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z chorobami przewlekłymi.

Doktorantka w swojej zasługującej na wyróżnienie pracy podejmuje bardzo ważny problem ryzyka sercowo-naczyniowego u dzieci i młodzieży, chorujących na MIZS zarówno od strony praktycznej - klinicznej, jak i w pełni nowatorskiej, naukowej.

Autorka porusza niezwykle ważne zagadnienie zdrowego trybu życia, diety i właściwej aktywności fizycznej, szczególnie istotne w grupie dzieci chorujących na przewlekłą chorobę ogólnoustrojową. Oprócz „złotych standardów” leczenia MIZS, konieczne jest wypracowanie „złotych standardów” całościowej, w pełni kompleksowej opieki nad pacjentami obciążonymi tą przewlekłą artropatią. Problematyka bezpieczeństwa i skuteczności leczenia MIZS, zawiera w sobie także zdolność przewidywania możliwych powikłań oraz występowania działań niepożądanych. Lepsza kompleksowa opieka, to lepsze długoterminowe wyniki leczenia MIZS, warto docenić nie tylko znakomite wyniki badań Autorki oraz publikacje z nich wynikające, to także ważny wkład naukowy w niezwykle istotne zagadnienia w reumatologii wieku rozwojowego. Doktorantka swoimi znakomitymi pracami wpisuje się w ważny nurt doniesień naukowych w reumatologii dziecięcej.

Szczególnie cenne jest poświęcenie dużego nakładu pracy analizie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby. Nowoczesne, znakomicie metodycznie opracowane badania doktorantki, zwieńczone publikacjami w



międzynarodowych czasopismach naukowych są przykładem doskonałego rozwoju indywidualnego Pani Doktor pod kierownictwem Pana Profesora Jerzego Stańczyka, Pani dr n.med. Katarzynie Niewiadomskiej-Jarosik oraz Pani Prof. Elżbiety Smolewskiej. Opracowania naukowe i przedstawione publikacje, nie tylko budzą zainteresowania naukowe, ale stanowią ważny wkład w rozwój badań naukowych w reumatologii dziecięcej, mogą pomóc w lepszym poznaniu procesu chorobowego i leczenia MIZS.

Doktorantka wiele miejsca w swojej pracy poświęciła szeroko pojętej problematyce czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w przebiegu MIZS. MIZS jest aktualnie głównym nurtem zainteresowań reumatologów dziecięcych na całym świecie. Ostatnie dwudziestopięciolecie 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. Wydaje się, że obecnie rola tych badań wzrasta szczególnie dlatego, że w związku z coraz lepszymi efektami leczenia dzieci chorujących na MIZS, konieczne jest coraz doskonalsze określenie i przybliżenie zagrożeń i powikłań wynikających z przebiegu choroby oraz skuteczniejsze personalizowanie terapii w poszczególnych przypadkach zachorowań. MIZS to nie jednostka chorobowa a 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 rola czynników ryzyka CVD, istotna w okresie ale potencjalnie znacznie groźniejsza w wieku dorosłym. Wczesne wykrycie MIZS i zastosowanie optymalnego schematu leczenia i zastosowanie metod kompleksowej opieki pozwala w większości przypadków uniknąć groźnych powikłań, kalectwa, niepełnosprawności, obniżenia jakości życia. Badania przeprowadzone przez Doktorantkę 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 jednym z największych i najważniejszych w Polsce ośrodków reumatologii dziecięcej w Klinice Kardiologii i Reumatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierowanej przez Panią Prof. Elżbietę Smolewską. Należy podkreślić, że Klinika Reumatologii Wieków Rozwojowych UMŁ, jest wiodącym ośrodkiem w tej dziedzinie w Polsce.

Praca ma charakter zbioru publikacji naukowych, trzech prac oryginalnych, skupionych na ocenie ryzyka CVD w MIZS, przytoczone wyniki badań naukowych świadczą o bardzo dużym zaangażowaniu i wskazuje na znaczący wkład pracy włożony w przygotowanie dysertacji.

#### **Uwagi ogólne dotyczące pracy doktorskiej.**

Praca liczy 96 stron formatu A-4. Układ pracy jest czytelny, bardzo dobrze opracowany graficznie, typowy dla prac doktorskich. Praca zawiera 11 rozdziałów, zawiera wykaz publikacji Autorki, wprowadzenia omawiającego MIZS oraz czynniki ryzyka CVD. W reumatologii „dorosłych” ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest jednym z wiodących nurtów dociekań naukowych, pacjenci w wieku rozwojowym rzadziej ale także narażeni są na czynniki ryzyka rozwoju CVD. Ważne jest poszukiwanie narzędzi diagnostycznych umożliwiających identyfikację pacjentów częściej narażonych na czynniki ryzyka ich rozwoju. Do nieinwazyjnych metod oceny ryzyka rozwoju CVD należy ocena grubości kompleksu intima-media tętnic szyjnych wspólnych (ang. carotid intima-media thickness - cIMT). Jest to jedna z najlepiej zweryfikowanych metod oceny ryzyka wczesnej aterogenezy, a tym samym wystąpienie przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej. Nadal jednak brakuje wystarczających badań opisujących korelację pomiędzy cIMT, a wpływem narażenia na czynniki ryzyka CVD w populacji pediatrycznej pacjentów chorujących na MIZS, a wyniki tych badań nie są jednoznaczne. Wpływ na wielkość i progresję wymiaru cIMT mają także inne dobrze udokumentowane czynniki ryzyka miażdżycy i ryzyka sercowo - naczyniowego.

W pierwszym rzędzie nadciśnienie tętnicze, także cukrzyca, otyłość, nikotynizm, zaburzenia gospodarki lipidowej, głównie w zakresie całkowitego stężenia cholesterolu i trójglicerydów. Nieprawidłowa dieta jest jednym z głównych czynników wpływających na ryzyko sercowo-naczyniowe bezpośrednio poprzez zmiany fizjologiczne, molekularne i biologiczne związane z inicjacją zapalenia i stresem oksydacyjnym. Złe nawyki żywieniowe poprzez negatywny wpływ na masę ciała, ciśnienie tętnicze czy profil lipidowy mogą wiązać się z rozwojem CVD.

W dalszej części Doktorantka przedstawia cel pracy oraz omówienie publikacji składających się na dorobek naukowy. Streszczenia zamieszczono w końcowej części pracy, pracę zamykają: wykaz skrótów, piśmiennictwo, oświadczeniach współautorów oraz informacja o dorobku naukowym Doktorantki. Poszczególne rozdziały zostały ponumerowane, zapewniając dobrą przejrzystość pracy.



**Uwagi odnoszące się do poszczególnych części rozprawy.**

W rozdziale zatytułowanym „Wprowadzenie”, Doktorantka przedstawiła definicję młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i klasyfikację. W kolejnej części zostały omówione zagadnienia związane z czynnikami ryzyka CVD u pacjentów chorujących na MIZS. W centrum zainteresowania Doktorantki znalazły się zagadnienia związane z czynnikami prognostycznymi oraz ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych w MIZS. Należy szczególnie podkreślić zainteresowanie Autorki najnowszymi doniesieniami naukowymi dotyczącymi ryzyka CVD w MIZS.

W rozdziale „Cel pracy” Doktorantka przedstawia zasadnicze problemy, które starała się opracować w swoich badaniach. Stanowią je następujące zagadnienia:

- określenie przydatności badania cIMT jako badania przesiewowego w kierunku CVD u pacjentów z MIZS,
- ocena na jakie czynniki ryzyka CVD są narażone dzieci z MIZS,
- ocena związku pomiędzy cIMT i wybranymi parametrami metabolicznymi u dzieci z MIZS,
- ocena zależności pomiędzy cIMT i modyfikowalnymi czynnikami ryzyka CVD (narażenie na dym tytoniowy, nieprawidłowe stężenie cholesterolu całkowitego, nieprawidłowo wysokie wartości ciśnienia tętniczego, nieprawidłowy poziom glikemii na czczo, nadwaga oraz otyłość, zbyt niska aktywność fizyczna, nieprawidłowe nawyki żywieniowe),

Zasadniczą, największą treściowo i objętościowo część pracy autorka przedstawiła w rozdziale Materiał i metody, w którym przedstawiła i omówiła treść publikacji wchodzących w skład cyklu.

W publikacji I Autorka przedstawiła badanie przeprowadzone z wykorzystaniem ankiety internetowej, z użyciem kwestionariusza dostępnego na zamkniętym forum internetowym dla matek będących pracownikami ochrony zdrowia. Kwestionariusz był anonimowy. Pytania dotyczyły zachowań prozdrowotnych wśród dzieci w wieku przedszkolnym. Wyniki poddano analizie statystycznej. Uzyskane dane porównano z wynikami badań populacyjnych. Na podstawie wszystkich uzyskanych danych Autorka stwierdza, że pomimo szeroko zakrojonych działań edukacyjnych oraz większej świadomości społeczeństwa dzieci nadal narażone są na modyfikowalne czynniki ryzyka rozwoju CVD.

Publikacja II i III omawia badanie przeprowadzone na grupie 45 pacjentów (33 dziewczynek i 12 chłopców) z medianą wieku 14,0 (IQR 6,0) lat, u których rozpoznano MIZS zgodnie z kryteriami ILAR.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka, wykazała korelacje pomiędzy niższą aktywnością fizyczną, a czasem spędzonym przed ekranami (telefonu/tabletu/ komputera/ telewizora). Stwierdzono, że podwojenie dziennego czasu ekranowego w czasie pandemii doprowadziło do istotnego zmniejszenia aktywności fizycznej wśród dzieci. Wykazano, że dzieci mające gorsze nawyki żywieniowe (biorąc pod uwagę zarówno grupę badaną jak i grupę porównawczą) spędzają więcej czasu przed ekranem komputera niż dzieci z lepszymi nawykami żywieniowymi (spożywanie owoców lub warzyw codziennie, ryb  $\geq$  1 raz/tydzień, spożywanie słodzonych napojów mniej niż 1 raz/tydzień).

Doktorantka na podstawie wykonanych badań opracowała następujące wnioski:

1. Mimo założenia, że pomiar cIMT może być potencjalnym markerem przesiewowym podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego, uzyskane wyniki są niewystarczające, aby zalecać powyższe badanie w trakcie rutynowych kontroli dzieci z MIZS.
2. Chorzy na MIZS z dodatnią aktywnością zapalną (w tym podwyższonym OB), którzy są narażeni na bierne palenie, mogą stanowić potencjalną grupę wyższego ryzyka wystąpienia CVD.
3. Pacjenci z MIZS starają się stosować zdrową dietę i być tak samo aktywni fizycznie jak ich zdrowi rówieśnicy. Niemniej jednak ogólne nawyki żywieniowe zarówno dzieci z MIZS, jak i zdrowych osób z grupy porównawczej wymagają poprawy.
4. Warto promować zdrowy styl życia u pacjentów z MIZS tak jak i wśród dzieci zdrowych, aby zminimalizować narażenie na czynniki ryzyka CVD w populacji pediatrycznej.

W końcowej części pracy Doktorantka zamieściła wykaz skrótów, piśmiennictwo oraz oświadczenia autorów. Wnioski wypływające z wykonanych badań, zamieszczone w kolejnych publikacjach, stanowią niezwykle wartościowe jej podsumowanie, wynikają z przeprowadzonej wnikliwej analizy uzyskanych wyników. Wykonana niezwykle wartościowa praca, świadczy o dużym zaangażowaniu autorki w problematykę dzieci chorujących MIZS i zagrożeń CVD w tej grupie chorych. Doktorantka wykazała się wręcz dogłębną znajomością tego zagadnienia. Przedstawione i cytowane piśmiennictwo obejmujące 30 pozycji, jest dobrane prawidłowo i potwierdza znajomość tematyki pracy przez Panią Doktor Martę Grucę.

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

## PODSUMOWANIE RECENZJI

Merytoryczną ocenę rozprawy doktorskiej podsumowuję bardzo dobrze, dysertacja stanowi istotny wkład w podniesienie wiedzy na temat ryzyka CVD u dzieci chorujących na MIZS. Wkład autorki w przeprowadzone wnikliwie badania oraz szczegółowa analiza i przedstawione wnioski z kolejnych publikacji świadczą o jej wysokiej pozycji w dotychczasowych badaniach nad zagadnieniami leczenia chorób reumatycznych u dzieci, wysiłek ten powinien być doceniony.

W poszczególnych fragmentach pracy widoczne jest duże zaangażowanie Doktorantki. Praca przedstawia niezwykle cenne obserwacje naukowe. Jest napisana w sposób bardzo dobry, przystępny i przejrzysty, dobrze oddając intencje autorki. Całościowo, zarówno praca, jak również użyty język przekazu w pełni odpowiadają wymaganiom stawianym tekstom naukowym.

Rozprawa doktorska Pani Doktor Marty Grucy spełnia warunki 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. nr 65, poz. 595 z późn. zm.)”.

W mojej opinii praca przygotowana przez Doktorantkę Martę Grucę w pełni spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim, **pracę oceniam bardzo dobrze, pracę uznaję za wyróżniającą się.**

Zwracam się do Szanownej Pani Przewodniczącej i Wysokiej Rady Naukowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Pani Doktor Marty Grucy do dalszych etapów przewodu na stopień doktora nauk medycznych.

Z wyrazami szacunku Zbigniew Żuber

