

Bydgoszcz, 03.01.2019

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Moniki Ponikowskiej pt. „Rola badania ultrasonograficznego oraz wybranych biomarkerów w prognozowaniu ewolucji zmian we wczesnym niezróżnicowanym zapaleniu stawów” wykonanej w Katedrze i Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich**

Lek. med. Monika Ponikowska w swojej rozprawie doktorskiej podjęła się bardzo trudnego, a jednocześnie bardzo ważnego zagadnienia jakim jest wczesne zapalenie stawów. Praca została napisana przejrzysto – zgodnie z powszechnie akceptowanym standardem pisania prac naukowych. Warto zwrócić uwagę na bogate piśmiennictwo, na które autorka powołuje się w swojej rozprawie. Zdaniem recenzenta jest ono bardzo dobrze wyselekcjonowane. W większości wypadków są to prace nowe i ważne – często cytowane przez wielu autorów uznawanych za ekspertów w tej dziedzinie. Świadczy to o dużej znajomości tematu, którym lek. med. Monika Ponikowska postanowiła zgłębić w swojej rozprawie doktorskiej. Umiejętność odniesienia swojej pracy do aktualnej wiedzy i panujących obecnie trendów jest niezwykle cenna. Autorka umiejętnie odnosi uzyskane przez siebie wyniki do innych, uznanych opublikowanych badań naukowych.

Cel pracy przez Doktorantkę został jasno sprecyzowany – określenie roli badania ultrasonograficznego i biomarkerów u pacjentów z wczesnym zapaleniem stawów. Szczególną uwagę Autorka poświęciła wyodrębnieniu na podstawie tych badań grupy pacjentów, u których istnieje wysokie ryzyko rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów.

W ostatnich dwóch dekadach obserwujemy bardzo dynamiczny rozwój w leczeniu RZS. Z punktu widzenia lekarza klinicysty, wczesne wykrycie choroby jest niezwykle i ma duży wpływ na dalsze rokowania pacjentów. Niestety, obecnie stosowane kryteria klasyfikacyjne ACR/EULAR 2010 mają stosunkowo niską czułość i swoistość w przypadku wczesnego zapalenia stawów – szczególnie, gdy choroba trwa poniżej trzech miesięcy. Prowadzi to do sytuacji, że leczenie często jest wprowadzone zbyt późno. Z tego względu wczesna diagnostyka WZS jest obecnie tak ważna. Zdaniem recenzenta jest to jeden z kierunków badań najprężniej rozwijających się we współczesnej reumatologii.

Pomimo prowadzenia wieloletnich badań jest to obszar, w którym wciąż jest dużo wątpliwości, a czasami nawet kontrowersji – część badaczy ocenia krytycznie rolę USG w procesie diagnostycznym. Choćby z tego względu badanie podjęte przez Doktorantkę ma dużą wartość naukową.

W badaniu wzięło udział 257 pacjentów z zapaleniem stawów, które trwało poniżej 12 miesięcy. W tej grupie 183 poddano badaniu USG stawów rąk i stóp, w którym oceniano objawy charakterystyczne dla WZS tj. wysięk w stawach, przerost oraz unaczynienie błony maziowej. W tym miejscu należy zwrócić uwagę na bardzo dużą grupę pacjentów włączonych do badania – rzadko kiedy badaczom udaje się włączyć do badania tak wielu pacjentów. Uwzględniając stosunkowo krótki czas trwania choroby należy pochwalić Doktorantkę, gdyż wykonanie takiego badania z pewnością wymagało bardzo dużej systematyczności i cierpliwości – są to cechy charakteru niezwykle ważne dla badaczy. Świadczy to o dużej dojrzałości naukowej i umiejętności prowadzenia pracy badawczej.

Z punktu widzenia naukowego dobór biomarkerów oraz algorytm wykonywania badań USG jest prawidłowy i nie budzi żadnych wątpliwości. Na uwagę zasługuje tutaj fakt dokonania oceny stawów stóp w badaniu USG. Aktualne prace naukowe ograniczają się w większości przypadków do oceny stawów rąk.

Przedstawiając wyniki swoich badań Autorka zaobserwowała, że w badaniu USG zmiany związane z przebiegiem choroby były najczęściej widoczne w obrębie stawów nadgarstka, MCP II-III i MTP II-III. Z punktu widzenia rozwoju naukowego szczególnie ostatnia obserwacja wydaje się być bardziej cenna. Być może przyczyni się ona do tego, że inni badacze również będą obejmowali badaniem USG stawy stóp. Dzięki czemu uda się szybciej opracować algorytm badania USG, który w pełni będzie oddawał przebieg choroby.

W przypadku wykorzystania biomarkerów Doktorantka zaobserwowała, że pacjenci z serododatnim RZS (RF+) charakteryzowali się wyższym stężeniem a-CEP-1 oraz a-SA. U pacjentów z dodatnim czynnikiem reumatoidalnym stwierdzono zwiększoną częstotliwość występowania przeciwciał a-CarP.

Wśród pacjentów z seronegatywnym RZS (RF-) stwierdzono istotnie wyższą aktywność MMP3 niż wśród pacjentów z niezróżnicowanym zapaleniem stawów (NZS). Nie zaobserwowano natomiast różnicy w częstości występowania przeciwciał a-hnRNP/RA33 i AFA pomiędzy pacjentami z RZS (RF+ i RF-) a pacjentami z NZS.

Zdaniem recenzenta autorka na podstawie otrzymanych wyników badań i przy użyciu odpowiednich narzędzi statystycznych potrafiła wyciągnąć słuszne wnioski ze swojej pracy. Doktorantka uznała, że badanie USG jest przydatnym narzędziem diagnostycznym – nawet w przypadku oceny 12 stawów. Przy stosunkowo krótkim czasie trwania badania pozwala ono szybsze dokonanie właściwego rozpoznania jednostki chorobowej.

Wykorzystanie biomarkerów – w szczególności przeciwciał a-CEP-1 i a-CarP oraz oznaczenie aktywności MMP3 może być pomocne w różnicowaniu pomiędzy seronegatywnym RZS a NZS.

Autorka widzi celowość wykonywania badań USG wśród pacjentów z WZS na podstawie wyników swojej pracy z czym recenzent w pełni się zgadza. Na zakończenie warto wspomnieć, że Doktorantka w swojej pracy nie jest oderwana od rutynowej praktyki klinicznej, gdyż zwraca również uwagę na konieczność odpowiedniego szkolenie reumatologów w wykonywania badań USG. Trudno bez tego mieć nadzieję na włączenie diagnostyki obrazowej do przyszłych kryteriów klasyfikacyjnych.

Podstawę przełożonej mi do recenzji rozprawy doktorskiej stanowią trzy spójne tematycznie prace. We wszystkich przypadkach doktorantka jest pierwszą autorką:

1. Ponikowska M., Wiland P. The initial ultrasonographic examination of hands and feet joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Reumatologia*, 2015,
2. Ponikowska M., Świerkot J., Nowak B., Korman L., Wiland P. Autoantibodies and metalloproteinases activity in early arthritis. *Clinical Rheumatology*, 2018,
3. Ponikowska M., Świerkot J., Nowak B., The importance of ultrasound examination in early arthritis. *Reumatologia*, 2018.

Łączna wartość punktów MNiSW wynosi 48 i 2,141 IF dla tych prac. Na pochwałę zasługują pisma, w których prace zostały opublikowane – potwierdza to wysoki poziom przeprowadzonych badań naukowych oraz ważność tematu, którym zajęła się Doktorantka.

W rozprawie doktorskiej zostały zamieszczone również oświadczenia pozostałych autorów na temat ich wkładu w każdą z prac. Dzięki temu Recenzent nie ma wątpliwości, co do samodzielności i dużego nakładu pracy jaki musiała wnieść Doktorantka do wykonania tych badań oraz napisania wspomnianych prac jak i przygotowania rozprawy doktorskiej.

Poza wspomnianymi wcześniej trzema publikacjami praca składa się z liczącego 5 stron wprowadzenia, na jednej stronie zostały w jasny sposób przedstawione cele pracy, omówienie

wyników badań zajmuje osiem stron, a jedną stronę zajmują wnioski. W pracy autorka zaprezentowała 8 rycin, a bibliografia liczy 78 pozycji. Standardowo zawarte w pracy zostało również streszczenie zarówno w języku polskim jak i angielskim.

Rolą recenzenta jest również zwrócenie uwagi na błędy czy pewne niedociągnięcia w ocenianej rozprawie doktorskiej. Zdaniem recenzenta poza oceną korelacji wyników badania USG z DAS28 należałoby się również pokusić o porównanie z coraz częściej używanymi wskaźnikami takimi jak SDAI i CDAI – szczególnie przy tak dużej grupie pacjentów włączonych do badania. Oczywiście, w żadnym stopniu nie umniejsza to wartości pracy. Temat jakim zajęła się Doktorantka jest tak rozległy, że zawsze można wskazać kolejny „niezbędny” w ocenie parametr. Nie mniej Recenzent ma nadzieję, że Doktorantka będzie kontynuowała swoją pracę naukowo badawczą i rozszerzy wykonaną przez siebie analizę uzyskanych do tej pory wyników.

Ostatnim ale również istotnym mankamentem złożonej przez Doktorantkę pracy jest redakcja tekstu. W niektórych miejscach tekst jest źle sformatowany, co zmniejsza jego przejrzystość i utrudnia czytanie pracy. Autorka nie ustrzegła się również paru tzw. „literówek”, co przy objętości złożonej przez nią pracy nie jest niczym zaskakującym. Nie mniej w przyszłości autorka powinna zwrócić większą uwagę na formatowanie tekstu, gdyż może to być problemem przy spełnieniu wymogów redakcyjnych większości czasopism naukowych.

Podsumowując stwierdzam, że Pani lek. med. Moniki Ponikowskiej powinna zostać dopuszczona do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Rozprawa doktorska spełnia warunki 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. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.)

Ze względu na bardzo wysoki poziom wykonanych przez Doktorantkę badań naukowych, które stanowią podstawę jej rozprawy doktorskiej, zgłaszam wniosek o jej wyróżnienie przez Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

prof. nadzw. dr hab. n. med.  
Sławomir Jęka  
SPECJALISTA REUMATOLOG  
777627