



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

**Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu
dla Dorosłych i Dzieci**

**50-556 Wrocław, ul. Borowska 213
tel. 71/734-32-00, fax. 71/734-32-09**

Recenzja¹

rozprawy doktorskiej **lek. med. Mariusza Nowakowskiego**
pt.

Ocena markerów obrotu kostnego i markerów zapalnych oraz badania
densytometrycznego u pacjentów z dolegliwościami bólowymi dolnego odcinka
kręgosłupa w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów z towarzyszącą
osteoporozą lub osteopenią

Dolegliwości bólowe kręgosłupa, często towarzyszące reumatoidalnemu zapaleniu stawów są istotnym problemem diagnostyczno-leczniczym obecnej medycyny. Stanowią poważny problem społeczny i ekonomiczny. Szacuje się, że dotyczą około 1% społeczeństwa, a u większości chorych początek choroby występuje pomiędzy 35. a 50. rokiem życia. Częstość występowania rośnie z wiekiem.

Reumatoidalne zapalenie stawów łączy się z przewlekłym, nawrotowym bólem, ograniczającym aktywność życia codziennego i nierzadko powodującym różnego stopnia wykluczenie społeczne. Wpływa to na ograniczenie aktywności ruchowej, co z kolei powoduje pogorszenie ogólnego stanu zdrowia, w tym rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego.

Dzięki postępowi technologicznemu jaki dokonał się w medycynie, wprowadzeniu nowych metod diagnostycznych, leczniczych i technik operacyjnych leczenie RZS i jego następstw staje się coraz skuteczniejsze. W ostatnich 30. latach obserwuje się globalny wzrost zachorowalności na RZS, a

¹ Recenzja została sporządzona na podstawie dostarczonej dokumentacji w związku z postępowaniem Rady Naukowej ICZMP w Łodzi, w sprawie nadania stopnia naukowego doktora nauk medycznych lekarzowi medycyny Mariuszowi Nowakowskiemu w oparciu o kryteria określone w ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018r. (Dz.U. 2018 poz. 1668).

co za tym idzie wzrost liczby powikłań tej choroby. Zmienia się również profil choroby i następuje wzrost ilości seronegatywnych jej postaci. Niezaprzeczalnie bóle kręgosłupa, zwłaszcza te występujące w przebiegu RZS, są dużym problemem, który często powoduje ograniczenie czynności życia codziennego a nawet wykluczenie społeczne.

Dlatego też z uznaniem należy przyjąć podjęcie przez lek. med. Mariusza Nowakowskiego badań nad dolegliwościami bólowymi dolnego odcinka kręgosłupa w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Oceniana rozprawa doktorska, powstała pod patronatem naukowym wybitnej specjalistki w tej dziedzinie, doświadczonej badaczki i klinicystki dr hab. Ewy Kucharskiej, prof. AIK. Przesłaną do recenzji rozprawę doktorską lek. med. Mariusza Nowakowskiego pt. „Ocena markerów obrotu kostnego i markerów zapalnych oraz badania densytometrycznego u pacjentów z dolegliwościami bólowymi dolnego odcinka kręgosłupa w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów z towarzyszącą osteoporozą lub osteopenią” stanowi zwarty druk, który liczy 122. strony.

Układ pracy jest zgodny z zasadami budowania prac naukowych, a poszczególne rozdziały są rozbudowane w różnym zakresie. Wstęp obejmuje 52. strony (str. 6-57), cel pracy zajmuje 1. stronę (str. 58). Autor na 9. stronach (str. 59-67) opisał materiał i metodykę. Wyniki przeprowadzonych badań przedstawił na 24. stronach (str. 68-91). Dyskusja przeprowadzona została na 7. stronach (str. 92-98). Pięć wniosków szczegółowych i jeden końcowy znajduje się na stronie 99. Streszczenia w języku polskim (str. 100-101) i angielskim (str. 101-102) zajmują 3 strony. Spis tabel i rycin znajduje się na 2. stronach (str. 103-104). Wykaz skrótów zawierają strony 105-106. 236. pozycji cytowanego w pracy piśmiennictwa, w dużym stopniu angielskojęzycznego, przedstawionych jest na 16. stronach (str. 107-122).

Lek. med. Mariusz Nowakowski we wstępie definiuje etiopatogenezę, klasyfikację, epidemiologię, objawy i leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i osteoporozy. Przedstawia definicję, etiologię i diagnostykę bólów kręgosłupa. Ze wstępu rozprawy wynika, że chorym na RZS towarzyszą rozmaite dolegliwości bólowe, w tym bóle kręgosłupa. Wiąże się to ze znacznym podwyższeniem poziomu cytokin prozapalnych. Postępowi choroby towarzyszy również obniżenie gęstości mineralnej kości w badaniu DEXA. Ze względu na swoją złożoność, mechanizmy i zależności występujące w przebiegu RZS, nie zostały w pełni poznane i wyjaśnione.

Wprowadzenie świadczy o zrozumieniu problemów związanych z diagnostyką i leczeniem reumatoidalnego zapalenia stawów, osteoporozy i bólów kręgosłupa oraz o bardzo dobrym przygotowaniu praktycznym Doktoranta do prowadzenia badań w zakresie omawianej problematyki.

Ta część rozprawy doktorskiej, zwierająca podstawy teoretyczne podjętych badań w jasny i precyzyjny sposób ukazuje czytelnikowi przyczyny, etiologię, patogenezę, diagnostykę i obecne możliwości leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, osteoporozy i bólów kręgosłupa.

Celem pracy było:

Cel główny: ocena korelacji markerów obrotu kostnego, badania densytometrycznego i markerów zapalnych z dolegliwościami bólowymi odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, z towarzyszącą osteoporozą lub osteopenią.

Cele szczegółowe:

1. Badanie zależności pomiędzy nasileniem procesu zapalnego wyrażonego markerami zapalnymi CRP, OB oraz IL-6, a stopniem nasilenia bólu wyrażonego skalą VAS i wskaźnikiem niepełnosprawności ODI,

2. Badanie zależności pomiędzy nasileniem bólu, a stopniem zaawansowania osteoporozy wyrażonej poziomem markerów obrotu kostnego osteokalcyny i dezopsyrydynoliny oraz gęstości masy kostnej mierzonej metoda DEXA,
3. Badanie zależności pomiędzy markerami zapalnymi, będącymi wyrazem zaawansowania RZS i gęstości masy kostnej mierzonej metodą DEXA, będącej wyrazem osteoporozy,
4. Badanie zależności pomiędzy markerami zapalnymi, a markerami obrotu kostnego u pacjentów z RZS,
5. Badanie zależności pomiędzy markerami obrotu kostnego, a gęstością masy kostnej mierzonej metodą DEXA.

Materiał badawczy stanowiło 50 kobiet z rozpoznaniem RZS, u których występowały dolegliwości bólowe kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego z jednoczesnym zaburzeniem markerów obrotu kostnego i dolegliwościami klinicznymi pozwalającymi rozpoznać osteoporozę. Grupę kontrolną stanowiło 25 zdrowych kobiet. Badania zostały przeprowadzone na grupie pacjentów poradni reumatologicznej centrum medycznego „Vadimed” w Krakowie. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Krakowie.

Doktorant przedstawił metodykę badania, ze szczególnym ujęciem stosowanych narzędzi badawczych, takich jak markery zapalne IL-6, OB, CRP, markery obrotu kostnego, diagnostyka radiologiczna, densytometryczna, skale bólu VAS i zaburzenia funkcjonowania ODI oraz metody analizy statystycznej.

Kryteriami włączenia były: rozpoznany RZS wg kryteriów ACR/EULAR 2010, płeć żeńska, dolegliwości bólowe kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego, występująca osteoporoza lub osteopenia. Kryteriami wyłączenia były: płeć męska, osoby < 18. roku życia, kobiety w ciąży, pacjentki ze współistniejącymi chorobami tkanki łącznej.

Doktorant, do analiz statystycznych, zastosował oprogramowanie Statsoft Statistica 13.1. Ocenę normalności wykonał przy użyciu testu Shapiro-Wilka. W zależności od rozkładu zmiennych Doktorant stosował test t-Studenta lub nieparametryczny test Manna-Whitney'a. Korelacje badał za pomocą testu Pearsona lub korelacji rang Spearmana.

Tak zaplanowana i przeprowadzona analiza statystyczna uzyskanych wyników uwiarygadnia dalsze analizy i wnioski pracy oraz świadczy o rzetelnym i dogłębnym przygotowaniu Doktoranta do przeprowadzenia badań.

W rozdziale Wyniki, Doktorant opisał i udokumentował w tabelach i na rycinach wyniki badań poszczególnych testów.

W końcowej części rozdziału Wyniki Doktorant stwierdził, że istnieje dodatnia korelacja pomiędzy poziomem markerów zapalnych w tym OB oraz CRP a stopniem nasilenia bólu określonym przy pomocy skali VAS oraz wskaźnika niepełnosprawności ODI. Stwierdził również, dodatnią korelację pomiędzy poziomem dezoksypirydynoliny a stopniem nasilenia bólu określanym przy pomocy skali VAS oraz wskaźnika niepełnosprawności ODI. Nie stwierdził istotnej statystycznie korelacji pomiędzy markerami zapalnymi będącymi wyrazem zaawansowania RZS i gęstością masy kostnej mierzonej metodą DEXA. Stwierdził dodatnią korelację pomiędzy wartością ODI a poziomem osteokalcyny. Stwierdził również ujemną korelację pomiędzy poziomem osteokalcyny a gęstością masy kostnej mierzonej metodą DEXA.

Przeprowadzone wieloaspektowe analizy statystyczne wskazują na bardzo dobre metodologiczne przygotowanie Doktoranta.

W końcowej części rozprawy, w krótkiej dyskusji (str. 92-98), lek. med. Mariusz Nowakowski omówił uzyskane wyniki odnosząc je do badań przeprowadzonych przez innych autorów. W sposób świadczący o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu naukowego dokonał analizy występujących zgodności i różnic tłumacząc je szczegółowo i merytorycznie. W tej części rozprawy uzasadnił

odniesienie wyników własnych do wyników uzyskanych przez innych autorów. Doktorant w tym rozdziale stwierdził, że zamierza kontynuować badanie w dłuższej perspektywie czasowej, ze względu na jego duże znaczenie socjo-ekonomiczne.

Przeprowadzone badania i opracowania statystyczne pozwoliły Doktorantowi na wyciągnięcie pięciu wniosków szczegółowych i jednego końcowego, które stanowią odpowiedź na postawione przez niego cele:

Wnioski szczegółowe:

1. W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów istnieje ścisły związek pomiędzy nasileniem procesu zapalnego a stopniem nasilenia bólu, wraz ze wzrostem nasilenia procesu zapalnego narastają dolegliwości bólowe,
2. W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów z towarzyszącą osteoporozą istnieje ścisły związek pomiędzy stopniem zaawansowania osteoporozy a nasileniem bólu, wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania osteoporozy narastają dolegliwości bólowe,
3. Brak jednoznacznych danych mówiących o istnieniu zależności pomiędzy nasileniem procesu zapalnego u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, a gęstością masy kostnej mierzonej metodą DEXA,
4. W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów istnieje ścisły związek pomiędzy nasileniem procesu zapalnego a nasileniem osteoporozy mierzonej markerami obrotu kostnego, wraz z nasileniem procesu zapalnego, dochodzi do nasilenia osteoporozy mierzonej markerami obrotu kostnego,
5. W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów z towarzyszącą osteoporozą istnieje ścisły związek pomiędzy poziomem markerów obrotu kostnego a stopniem zaawansowania osteoporozy wyrażonej metodą DEXA.

Wniosek końcowy:

Na podstawie danych literaturowych popartych powyższym badaniem możemy stwierdzić, iż związek pomiędzy aktywnością procesu zapalnego i poziomem markerów obrotu kostnego a stopniem nasilenia dolegliwości bólowych i zmian organicznych kręgosłupa u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów z towarzyszącą osteoporozą lub osteopenią może być niezwykle przydatny do celów diagnostycznych, monitorowania pacjentów oraz efektywnego leczenia.

Za oryginalne osiągnięcia Doktoranta uważam:

1. Dogłębną analizę statystyczną czynników wpływających na poziom dolegliwości bólowych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów
2. Dogłębną analizę statystyczną związku pomiędzy nasileniem procesu zapalnego i osteoporozą oraz związku pomiędzy poziomem markerów obrotu kostnego i stopniem zaawansowania osteoporozy w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów
3. Szczególnie ważne jest wykazanie braku jednoznacznych danych mówiących o istnieniu zależności pomiędzy nasileniem procesu zapalnego u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, a gęstością masy kostnej mierzonej metodą DEXA.

Opiniowana praca jest próbą wnikięcia w złożone, trudne i wieloaspektowe problemy związane z epidemiologią, diagnostyką, leczeniem i monitorowaniem pacjentów z bólami kręgosłupa

łędźwiowo-krzyżowego w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Przeprowadzenie tych badań wymagało wcześniejszego doświadczenia klinicznego i dużego nakładu pracy. Na szczególne uznanie zasługuje sposób przygotowania teoretycznego i odniesienie wyników badań do wyników uzyskanych przez innych autorów oraz przeprowadzenie dogłębnej analizy statystycznej uzyskanych wyników.

Na zakończenie recenzji pozwalam sobie na przedstawienie paru uwag i pytań nasuwających się podczas studiowania pracy:

1. Czy na podstawie uzyskanych wyników i własnych doświadczeń Doktorant może zaproponować algorytm postępowania diagnostycznego, leczniczego i monitorowania u pacjentów z bólami kręgosłupa łędźwiowo-krzyżowego w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów?
2. Które z przedstawionych w badaniu markerów i badań uważa Doktorant za najbardziej wartościowe w prognozowaniu i monitorowaniu przebiegu schorzenia u chorych z RZS?
3. Przed oddaniem pracy do druku konieczne jest skorygowanie nielicznych błędów literowych i stylistycznych.
4. Uwaga edytorska – w rozdziale Wstęp, podrozdział „Rola zaopatrzenia ortopedycznego w schorzeniach kręgosłupa” powinien zachować konwencje innych podrozdziałów. W obecnej formie nosi cechy „Dyskusji”.

Pomimo wymienionych uwag pracę uważam za bardzo wartościową, przedstawiającą bardzo duże walory poznawcze i praktyczne.

Reasumując swoją recenzję stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. med. Mariusza Nowakowskiego pt. „Ocena markerów obrotu kostnego i markerów zapalnych oraz badania densytometrycznego u pacjentów z dolegliwościami bólowymi dolnego odcinka kręgosłupa w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów z towarzyszącą osteoporozą lub osteopenią” spełnia kryteria określone w ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018r. (Dz.U. 2018 poz. 1668). W tym przekonaniu przedstawiam Radzie Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polski” w Łodzi wniosek o przyjęcie pracy i dopuszczenie rozprawy doktorskiej lek. med. Mariusza Nowakowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Mając na uwadze wagę problemów związanych z dysfunkcją narządu ruchu w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów i nieczęste tak szerokie spojrzenie na przedmiotowy problem, stawiam również wniosek o nagrodę dla ocenianej pracy doktorskiej.

Wrocław, 24 czerwca 2022 roku

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu
KATEDRA ORTOPEDI I TRAUMATOLOGII
NARZĄDU RUCHU DLA DOROSŁYCH I DZIECI
Klinika Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu dla Dorosłych i Dzieci
Kierownik

dr hab. n. med. Szymon Łukasz Dragan

