

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Jarosław Drobnik,
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Główny Epidemiolog
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu

Wrocław 29.10.2024 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Michał Rząd
p.t. „ Wykorzystanie krajowego rejestru chorobowości szpitalnej do analizy trendów
epidemiologicznych wybranych chorób okresu niemowlęcego”**

Rozprawa doktorska na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w
dyscyplinie nauki medyczne, przedkładana Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor: dr hab. n. med. Krzysztof Kanecki

Promotor pomocniczy: dr n. ekon. Magdalena Bogdan

Jednym z podstawowych i niezwykle istotnych wyzwań zdrowia publicznego jest zapewnienie właściwej opieki nad dzieckiem w okresie noworodkowym i niemowlęcym. Zapewnienie tej opieki ma wymiar nie tylko zdrowotny ale również, co istotne, również epidemiologiczny, demograficzny, ekonomiczny i społeczny. Właściwa, oparta na konkretnych wskaźnikach epidemiologia i zapewnienie na jej podstawie dedykowanej opieki stanowi powszechny i wciąż nierozwiązany problem zdrowotny na świecie i w Polsce. Aspekt opieki nad dzieckiem w okresie noworodkowym i niemowlęcym w kontekście demograficznym, ekonomicznym i społecznym w perspektywie długiego czasookresu, będzie skutkował wymiernymi efektami populacyjnymi co przełoży się przede wszystkim na: stan zdrowia społeczeństwa, niepełnosprawność, możliwość uczestniczenia w życiu społecznym i, co niezwykle istotne, przynależność zarówno rodzica (opiekuna) jak i dziecka w aktywności zawodowej, grupie produkcyjnej bądź nieprodukcyjnej. Zaniedbania w zakresie opieki nad noworodkiem i niemowlakiem oraz brak konkretnych wskaźników zdrowotnych mogą być przyczyną stale rosnących kosztów społeczno-ekonomicznych, gospodarczych, co istotnie przekłada się na system ubezpieczeń zdrowotnych lub społecznych oraz spadek dochodów publicznych z tytułu zmniejszonej produkcji i konsumpcji.

Choroby okresu niemowlęcego, w tym zakażenia wrodzone oraz zakażenia oddechowe, szerzące się drogą kropelkową, ze względu na ich istotny wpływ na stan zdrowia, rozwój oraz jakość życia populacji dziecięcej, stanowią wyzwanie nie tylko dla współczesnej neonatologii i pediatrii ale również dla współczesnej epidemiologii.

Stąd niezwykle ważnym i zasadnym jest podjęcie badań mających na celu ocenę potrzeb zdrowotnych populacji w okresie noworodkowym i niemowlęcym oraz wykorzystanie rejestrów chorobowości szpitalnej o zasięgu ogólnokrajowym. Wyniki tych badań pozwolą na ocenę trendów epidemiologicznych wybranych jednostek chorobowych a także wskażą kierunek potrzeb zdrowotnych. Wskaźniki dotyczące częstotliwości hospitalizacji w kontekście określonych chorób, problemów zdrowotnych, długości hospitalizacji, procesu leczenia, readmisji oraz śmiertelności to niezwykle ważny materiał w planowaniu polityki zdrowotnej państwa, której podwaliną byłaby skuteczna profilaktyka i terapia.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska jest typowa dla opracowań opartych o cykl publikacji, powstała w formie opracowania naukowego w oparciu o cykl trzech prac opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych znajdujących się w bazie PubMed.

Wyniki badań zostały zaprezentowane w 3 publikacjach, w których Doktorant jest pierwszym autorem, o łącznym wskaźniku oddziaływania (Impact Factor) 9,303 i punktacji MNiSW 380. W każdej z prac Doktorant jest na pierwszej pozycji, z indywidualnym wkładem wynoszącym 70%.

Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

Publikacja 1.

Rząd M, Nitsch-Osuch A, Tyszko PZ, Goryński P, Bogdan M, Lewtak K, Kanecki K. Congenital herpes simplex virus infection among hospitalized infants in Poland. *Ann Agric Environ Med*. 2021 Dec 29;28(4):612-616. [IF 1,603, MEiN 100, Q4]

Publikacja 2.

Rząd M, Kanecki K, Lewtak K, Tyszko P, Szwejkowska M, Goryński P, Nitsch-Osuch A. Human Respiratory Syncytial Virus Infections among Hospitalized Children in Poland during 2010-2020: Study Based on the National Hospital Registry. *J Clin Med*. 2022 Oct 31;11(21):6451 [IF 3,9, MEiN 140, Q2]

Publikacja 3.

Rząd M, Kanecki K, Lewtak K, Goryński P, Tyszko P, Lewandowska-Andruszuk I, Nitsch-Osuch A. Congenital toxoplasmosis among hospitalized infants in Poland in the years 2007-2021: study based on the national hospital registry. *Sci Rep*. 2023 Jul 8;13(1):11060. [IF 3,8, MEiN 140, Q1]

Rozprawa zawiera 82 strony i zawiera następujące rozdziały: „Słowa kluczowe”, „Keywords”, „Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską”, „Wykaz skrótów”, „Streszczenie w języku polskim”, „Streszczenie w języku angielskim”, „Wstęp”, „Założenia i cel pracy”, „Kopie publikowanych prac”, „Podsumowanie wyników”, „Wnioski”, „Piśmiennictwo”, „Opinia Komisji Bioetycznej”, „Oświadczenia współautorów publikacji.

Doktorant w rozprawie prawidłowo sformułował cel naukowy pracy opierając się na 6 celach odnoszących się do poszczególnych obszarów:

1. Określenie miar epidemiologicznych dotyczących wrodzonych zakażeń HSV, infekcji wirusem RSV, oraz wrodzonych zakażeń *Toxoplasma gondii* w populacji niemowlęcej w Polsce oraz ocena przydatności wykorzystania rejestru chorobowości szpitalnej w tym celu.
2. Ocena zapadalności szpitalnej oraz jej trendu na przestrzeni wielu lat.
3. Ocena struktury oraz związku płci, miejsca zamieszkania (wieś/miasto) oraz wieku hospitalizowanych pacjentów na występowanie wybranych zakażeń.
4. Identyfikacja zgonów szpitalnych powiązanych z wybranymi jednostkami chorobowymi oraz powiązanych z nimi miar epidemiologicznych.
5. Ocena sezonowości występowania zakażenia.
6. Ocena współchorobowości.

Samo badanie miało charakter retrospektywnego badania obserwacyjnego. Dane włączone do analiz ogółem dotyczą lat 2007 – 2021, każdy z artykułów jednak dotyczy innego okresu zazębiając się jednak wzajemnie. Pierwszej publikacja dotyczyła lat 2014-2019, druga 2010-2020, trzecia natomiast 2007-2021.

W „Metodach” Doktorant przedstawił metody badawcze odpowiadające sformułowanym celom szczegółowym pracy. W celu dokonania oceny Doktorant korzystał z zasobów Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny (NIZP PZH) w zakresie Ogólnopolskiego Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej, w ramach Programu Badań Statystycznych Statystyki Publicznej. Dane z NIZP PZH zestawiono z danymi z Głównego Urzędu Statystycznego, a następnie przeprowadzano analizę spójności surowych baz danych i wykonano analizę statystyczną, osadzając ją w kontekście klinicznym oraz dotychczasowego stanu wiedzy pochodzącego z dostępnej literatury. Wyniki i dyskusję publikowano cyklicznie w postaci kolejnych artykułów oryginalnych. Jednocześnie Doktorant w „Metodach” nie wskazuje narzędzi statystycznych w celu określenia grup badawczych, określenia zasobów i pochodzących z kart Mz/Szp-11. Informacja o użytych narzędziach statystycznych dostępna jest jednak niezależnie w każdym z artykułów.

Materiał i metody zostały dobrane zgodnie z założeniami badań naukowych oraz poprawnie do tematu i celu rozprawy.

W pierwszej publikacji (Rząd M i wsp. „Congenital herpes simplex virus infection among hospitalized infants in Poland”) Doktorant przeprowadził analizę 2391 hospitalizacji pacjentów z powodu cHSV, w tym (po wykluczeniu powtarzanych (kolejnych) pobytów szpitalnych) grupę 1573 unikalnych pacjentów, których pierwszorazowe hospitalizacje zostały poddane dalszej analizie w kontekście rocznej zapadalności w odniesieniu do liczby urodzeń oraz jej trendu na przestrzeni obserwowanego okresu, liczby zgonów szpitalnych, a także związku czynników społeczno-demograficznych, takich jak miejsce zamieszkania (wieś/miasto), wiek oraz płeć. Grupa niemowląt (do 90 dnia życia) to 70,1% a średnia i mediana wieku badanej grupy wynosiły odpowiednio 98 dni (95% CI: 94,5-101,8 dni) oraz 70 dni (IQR: 53-104 dni). Wg danych GUS Doktorant wskazał średnią zapadalność na cHSV na poziomie 69 na 100.000 żywych urodzeń. W badanym okresie autor przedstawił wahania w liczbie zachorowań, które cechowały się istotnym trendem spadkowym w latach 2015-2019 ($p < 0,01$). Przedstawiono również zapadalność na cHSV w zależności od miejsca zamieszkania, gdzie wskazano, że zapadalność była wyższa u pacjentów mieszkających w mieście, względem mieszkańców wsi (88 versus 40 na 100.000 żywych urodzeń, $p < 0,001$). W badanym okresie nie zareportowano zgonów szpitalnych z powodu cHSV w Polsce.

Druga praca (Rząd M i wsp. „Human Respiratory Syncytial Virus Infections among Hospitalized Children in Poland during 2010-2020: Study Based on the National Hospital Registry”) wskazywała analizę dotyczące zakażeń wirusem RSV wśród dzieci do 5. roku życia w Polsce, uwzględniając szczególnie okres niemowlęcy. Dokonano analizy hospitalizacji szpitalnych z całego kraju za okres 11 lat. Wybór grupy badawczej podyktowany był największym natężeniem zachorowań oraz najistotniejszym nasileniem klinicznym w tej grupie wiekowej. Ze względu na potencjalnie najcięższy przebieg oraz najistotniejsze zagrożenie dla zdrowia i życia z tej grupy wydzielone dzieci do ukończenia 1 roku życia. Analiza objęła 57.552 hospitalizacje z powodu zakażenia RSV w latach 2010-2020. 92,6% pobytów w szpitalu stanowiły hospitalizacje jednorazowe. 47.041 hospitalizacji (81,7%) to hospitalizacje dzieci w wieku niemowlęcym. Doktorant wskazał, że dominującą grupą byli chłopcy (57,2%; $p < 0,0001$). W całej analizowanej grupie średnia i mediana wieku wynosiły odpowiednio 232 dni (95% CI: 230-234 dni) oraz 132 dni (IQR: 63-271 dni). W latach 2010-2020 zaobserwowano istotny wzrost liczby hospitalizacji z powodu zakażeń RSV w Polsce ($R^2 = 0,93$, $p < 0,0001$). Największą liczbę pobytów szpitalu z powodu RSV obserwowano w okresie pierwszego kwartału roku. Średni wskaźnik hospitalizacji z powodu zakażenia RSV dla dzieci poniżej 5 roku życia w Polsce, w badanym okresie wyniósł 267,5 na 100.000 osobo-lat. W przedstawionej analizie Doktorant wskazał istotnie wyższy wskaźnik hospitalizacji u dzieci z terenów miejskich względem

grupy pacjentów z obszarów wiejskich (267 versus 256 na 100.000, $p < 0,001$). Niezwykle istotnej jest wykorzystanie analizy do przygotowania przez radę naukową tzw. „Koalicji na rzecz profilaktyki RSV” (zainicjowanej przez fundację „Koalicja dla wcześniaka”), pokazuje to jak ważne są wskaźniki epidemiologiczne w kreowaniu polityki zdrowotnej.

Trzeci z artykułów (Rząd M i wsp. „Congenital toxoplasmosis among hospitalized infants in Poland in the years 2007-2021: study based on the national hospital registry”), opublikowany w czasopiśmie *Scientific Reports*, dotyczył epidemiologii wrodzonej toksoplazmozy w Polsce w okresie 2007-2021 i obejmował rozpoznane przypadki toksoplazmozy wrodzonej w Polsce. Analiza obejmowała 2131 hospitalizacji z powodu wrodzonej toksoplazmozy, zidentyfikowano 1504 unikalnych pierwszorazowych pacjentów. W badanej grupie, niemowlęta do ukończenia 3 miesiąca życia stanowiły 89,7%, z czego 69,8% - noworodki do ukończenia 28 dnia życia. W analizie wykorzystano dane z krajowego rejestru chorobowości szpitalnej. Uzyskane wyniki zostały poddane analizie porównawczej z oficjalnymi raportami, które są opracowywane na podstawie zgłoszeń choroby zakaźnej, zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa. Grupę badawczą stanowiło 1504 pacjentów z czego 763 dzieci płci męskiej (50,7%) oraz 741 dzieci płci żeńskiej (49,3%). Średnia i mediana wieku w trakcie diagnozy wynosiły odpowiednio 31 dni (95% CI: 29-34 dni) oraz 10 dni (IQR 0-36 dni). Dzieci do 90 dnia życia stanowiły 89,7% wszystkich hospitalizowanych niemowląt, natomiast noworodki do 28 dnia życia 69,8%. Na podstawie danych z krajowego rejestru chorobowości szpitalnej oraz danych z GUS, obliczono średnią roczną zapadalność na toksoplazmozę wrodzoną w Polsce, która w analizowanym okresie wynosiła 2,6 (95% CI: 2-3,2) na 10.000 żywych urodzeń. Nie odnotowano istotnych różnic ze względu na płeć oraz miejsce zamieszkania (wieś/miasto). Co istotne, badanie wykazało, że w analizowanym okresie zarejestrowano 8 zgonów szpitalnych w tym 5 dzieci płci męskiej i 3 płci żeńskiej. W 6 przypadkach wrodzona toksoplazmoza została zidentyfikowana jako przyczyna zgonu. Dokonano analizy współchorobowości, w której wskazano, że najczęstszymi grupami chorób były wady rozwojowe wrodzone, zniekształcenia i aberracje chromosomowe (13,4% wszystkich pacjentów), żółtaczka noworodków spowodowana innymi i nieokreślonymi przyczynami (11,8%), wrodzone zakażenie wywołane przez wirus cytomegalii (11,2%), zaburzenia związane z krótkim czasem trwania ciąży i niską masą urodzeniową (5,9%), wybrane choroby zakaźne i pasożytnicze (5,4%) oraz choroby układu nerwowego (5,2%).

W rozprawie Doktorant nie dokonuje jednego zestawienia wyników własnych analiz i doświadczeń z obserwacjami innych autorów w zakresie stawianych celów i hipotez badawczych. Dyskusje cząstkowe ujęte są w konkretnych publikacjach i są podparte

piśmiennictwem naukowym. W tym miejscu pragnę podkreślić iż wspólne omówienie wyników własnych analiz i zestawienie ich z innymi autorami poprawiłoby czytelność rozprawy i pokazało umiejętności krytycznego spojrzenia Doktoranta na badania własne oraz ograniczenia tych badań.

Doktorant w sposób logiczny, spójny przedstawił-podsumował wyniki badań zawarte w poszczególnych publikacjach. Forma prezentacji wyników jest prawidłowa i merytoryczna, omówienie wyników czyni pracę przejrzystą, czytelną, łatwą w analizie i śledzeniu toku myśli autora.

W wyniku przeprowadzonej szczegółowej i merytorycznej dyskusji przedstawionych wyników - zarówno uzyskanych na drodze przeprowadzenia szerokiej analizy danych z dostępnych źródeł oraz z literatury, piśmiennictwa Autor przedstawił następujące wnioski:

Wnioski z obszaru epidemiologii analizowanych chorób:

1. Zapadalność na CHSV w Polsce w latach 2014-2019 wahała się i była relatywnie wysoka na tle innych krajów, z wyraźnym trendem spadkowym w latach 2015-2019. Obserwowano większą częstotliwość zachorowań na terenach miejskich w porównaniu do terenów wiejskich co sugeruje wieloczynnikowy wpływ na występowanie tej choroby (Publikacja nr 1).

2. Zakażenia wirusem RSV wśród niemowląt w Polsce są narastającym problemem, a szczyt zachorowań występuje w okresie styczeń-marzec. Należy wdrożyć odpowiednie kampanie informacyjne oraz działania profilaktyczne, celem redukcji tego zagrożenia w kontekście polskiej populacji pediatrycznej (Publikacja nr 2).

3. Zapadalność na wrodzoną toksoplazmozę w Polsce jest podobna do odnotowywanej w innych krajach europejskich. Śmiertelność szpitalna z powodu tej choroby wśród niemowląt jest relatywnie niska. Pomimo potencjalnie większego narażenia środowiskowego, nie obserwowano wyższej zapadalności wśród populacji pochodzącej z terenów wiejskich. Okresowe wzrosty zachorowalności wskazują na konieczność edukacji zdrowotnej społeczeństwa oraz wypracowania skutecznych metod diagnostyki i leczenia prenatalnego (Publikacja nr 3).

Wnioski dotyczące przydatności rejestru chorobowości szpitalnej w celu analizy miar epidemiologicznych wybranych jednostek wieku niemowlęcego:

1. Krajowy rejestr chorobowości szpitalnej jest użytecznym źródłem danych, wykorzystywanym w analizie wybranych jednostek chorobowych wieku niemowlęcego w Polsce. Zbierane w rejestrze dane umożliwiają m.in. wyznaczenie częstości hospitalizacji z poszczególnych przyczyn z uwzględnieniem płci, wieku i miejsca zamieszkania pacjentów, a także na analizę długości hospitalizacji czy śmiertelności szpitalnej.

2. Wykorzystanie rejestru ma swoje ograniczenia. Dane nt. chorobowości szpitalnej nie dają pełnego obrazu sytuacji zdrowotnej populacji - hospitalizacje są wypadkową ciężkości przebiegu choroby, możliwości ustalenia rozpoznania i zapewnienia właściwego leczenia w opiece ambulatoryjnej, selekcji przyjęć związanej z dostępnością łóżek szpitalnych, a także oddziaływania czynników społeczno-ekonomicznych. Zaletą wykorzystania rejestru jest pozyskiwanie danych z terenu całego kraju oraz wieloletni okres obserwacji.
3. Przy wyselekcjonowaniu odpowiednich jednostek chorobowych, możliwe jest określenie z relatywnie dużą precyzją takich miar epidemiologicznych jak zapadalność, śmiertelność szpitalna, współchorobowość, a także innych czynników ryzyka, takich jak m. in. wiek pacjenta w czasie postawienia diagnozy, struktura płci i występowanie choroby na terenie kraju, przyczyna zgonu oraz inne parametry związane z hospitalizacją.
4. Wykorzystanie rejestru pozwala na monitorowanie sytuacji epidemiologicznej i wykorzystania zasobów szpitalnych w leczeniu wybranych chorób zakaźnych na szczeblu krajowym, a także pozwala na dokonywanie porównań z innymi krajami, co może zostać wykorzystane w tworzeniu i modyfikowaniu polityki zdrowotnej w Polsce.

Ujęcie w ten sposób wniosków nadaje pracy szczególną wartość zarówno poznawczą jak i praktyczną, co w mojej ocenie zasługuje na podkreślenie.

W pracy wykorzystano bardzo piśmiennictwo krajowe i anglojęzyczne, związane z badanym problemem. Dane bibliograficzne zawierają 28 pozycji. Piśmiennictwo jest aktualne, przywoływane w różnych fragmentach pracy w sposób właściwy.

Podsumowanie i wniosek końcowy.

Przedstawiona rozprawa doktorska Pana lek. Michała Rząd wskazuje iż Doktorant opanował umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, był dobrze przygotowany do podjęcia badań naukowych obejmujących nauki medyczne. W sposób rzetelny przeprowadził badania i krytycznie je przeanalizował. Oceniana rozprawa doktorska stanowi oryginalne, cenne i ciekawe opracowanie naukowe, o dużej wartości poznawczej i użytecznej w naukach medycznych. Doktorant wykazał się głęboką wiedzą w ramach obranego zagadnienia, zastosował adekwatne metody badawcze i przy konsekwentnej dociekliwości uzyskał potwierdzenie postawionych hipotez badawczych. Dysertacja jest bardzo wartościowym dorobkiem Doktoranta, ponieważ 3 prace stanowiące cykl w procedowanej dysertacji zostały opublikowane w renomowanych czasopismach o łącznym współczynniku oddziaływania IF= 9,303 pkt. i punktacji MEiN=380 pkt., przy indywidualnym wkładzie Doktoranta wynoszącym 70%.

Podsumowując, przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Michała Rząd p.t.: „Wykorzystanie krajowego rejestru chorobowości szpitalnej do analizy trendów epidemiologicznych wybranych chorób okresu niemowlęcego” spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1 i 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.).

W związku z powyższym, wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Michała Rząd do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Ponadto, biorąc pod uwagę wagę podjętego w badaniu tematu, rzetelność przeprowadzanego badania, która znalazła odzwierciedlenie w publikacjach w wysoko punktowanych, renomowanych czasopismach, wnoszę o wyróżnienie rozprawy.

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Jarosław Drobnik

