

Rabka-Zdrój 10.01.2025r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

Lek. lek. Michał Rządu

pt.: Wykorzystanie krajowego rejestru chorobowości szpitalnej do analizy trendów epidemiologicznych wybranych chorób okresu niemowlęcego

Przedłożona do recenzji praca doktorska lek. Michała Rządu: *„Wykorzystanie krajowego rejestru chorobowości szpitalnej do analizy trendów epidemiologicznych wybranych chorób okresu niemowlęcego „* została wykonana pod kierunkiem dr hab.n.med. Krzysztofa Kaneckiego z Zakładu Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Okres niemowlęcy w życiu dziecka charakteryzuje z jednej strony znacząca dynamika rozwojowa z drugiej zaś narażenie na czynniki infekcyjne przy dopiero kształtujących się z wiekiem mechanizmach układu odpornościowego. Zakażenia układu oddechowego – zarówno wrodzone jak i nabyte mają w tym okresie szczególnie istotny wpływ na stan zdrowia i rozwój oraz jakość życia dziecka. W ujęciu populacyjnym z kolei – dane epidemiologiczne wybranych jednostek chorobowych uzyskiwane z podstawowej i specjalistycznej opieki ambulatoryjnej, ale szczególnie rejestry chorobowości szpitalnej stanowią istotne źródło informacji pozwalających na ocenę i planowanie działań w zakresie szeroko rozumianej polityki zdrowotnej państwa.

Zakażenia wrodzone ze względu na problemy diagnostyczne i przebieg kliniczny a także znaczenie populacyjne są przedmiotem analiz epidemiologicznych. Szczególne zainteresowanie z wyżej opisanych względów budzą zakażenia wrodzone wirusem opryszczki zwykłej (cHSV) oraz pierwotniakiem *Toxoplasma gondii*. Z kolei istotnym zagrożeniem epidemicznym w pierwszych latach życia, w szczególności w okresie niemowlęcym, są zakażenia syncytialnym wirusem oddechowym (RSV- ang. *respiratory syncytial virus*), ze względu na obciążony poważnymi rokowaniami przebieg kliniczny choroby. W tej sytuacji szczególnego znaczenia nabiera możliwość analiz z wykorzystaniem rejestrów chorobowości szpitalnej o zasięgu ogólnokrajowym, pozwalających na ocenę epidemiologiczną wybranych

jednostek chorobowych, co też stało się naturalną zachętą do podjęcia pracy w tym zakresie przez lek. Michała Rządu.

Praca posiada układ typowy dla rozprawy doktorskiej i zawarta jest na 82 stronach podzielonych na następujące rozdziały: wstęp, założenia i cel pracy, wyniki badań własnych zawarte w pracach opublikowanych, podsumowanie wyników, wnioski, piśmiennictwo, opinie Komisji Bioetycznej i oświadczenia współautorów. Całość poprzedzona jest wykazem publikacji wchodzących w skład pracy doktorskiej, wykazem skrótów oraz streszczeniami w języku polskim i angielskim.

We wstępie autor w zwięzły sposób opisuje epidemiologię oraz cechy kliniczne wybranych zakażeń układu oddechowego u niemowląt a także uzasadnia wykorzystanie w pracy rejestrów chorobowości szpitalnej, przygotowywanych przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny – Państwowy Instytut Badawczy (NIZP PZH-PIB). Szczegółowo opisuje również etapy przygotowania i zagadnienia zawarte w cyklu trzech publikacji oryginalnych składających się na rozprawę doktorską.

W kolejnym rozdziale autor przedstawia założenia i cel pracy, jakim było określenie miar epidemiologicznych dotyczących wrodzonych zakażeń HSV, infekcji wirusem RSV oraz wrodzonych zakażeń *T. gondii* w populacji niemowlęcej w Polsce oraz ocena przydatności wykorzystania rejestru chorobowości szpitalnej w tym celu. Wskazuje również, jakie cele szczegółowe były realizowane w poszczególnych pracach stanowiących cykl składający się na pracę doktorską, zamieszczając również kopie opublikowanych prac o łącznym Impact Factor: 9,303, łączna punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki: 380.

W kolejnym rozdziale autor podsumowuje wyniki publikacji. W publikacji nr 1 (Rząd M, Nitsch-Osuch A, Tyszkowski 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) w oparciu o dane demograficzne GUS wyliczono średnią zapadalność na cHSV na poziomie 69 na 100.000 żywych urodzeń. Liczba zachorowań wahała się na przestrzeni badanego okresu, z istotnym trendem spadkowym w latach 2015-2019 ($p<0,01$). Porównano dodatkowo zapadalność na cHSV w zależności od miejsca zamieszkania. Wykazano, że wśród pacjentów mieszkających w mieście, zapadalność była wyższa, względem mieszkańców wsi (88 *versus* 40 na 100.000 żywych urodzeń, $p<0,001$). W kolejnej publikacji nr 2 (Rząd M, Kanecki K, Lewtak K, Tyszkowski P, Szejnowska 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) w wyniku przeprowadzonych analiz autor stwierdza m.in. że na przestrzeni analizowanego okresu, zaobserwowano istotny wzrost liczby hospitalizacji z powodu zakażeń RSV w Polsce ($R^2=0,93$, $p<0,0001$). Największą liczbę pobyków w szpitalu z powodu tej infekcji wirusowej obserwowano w okresie od stycznia do marca. Średni wskaźnik hospitalizacji z powodu zakażenia RSV dla dzieci poniżej 5 roku życia w Polsce, w latach 2010-2020 wyniósł 267,5 na 100.000 osobo-lat. Dodatkowo dzieci z rejonów miejskich charakteryzowały się istotnie wyższym wskaźnikiem hospitalizacji względem tych z obszarów wiejskich (267 versus 256 na 100.000, $p<0,001$). Zidentyfikowano również istotny wzrost liczby hospitalizacji w badanym okresie i w analizowanym okresie odnotowano 45 zgonów – 22 dzieci płci męskiej oraz 23 płci żeńskiej. Z kolei w Publikacji nr 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) analiza objęła najdłuższy spośród cykli publikacji przedział czasu, bo aż 15-letni. W tym okresie zidentyfikowano 2131 hospitalizacji z powodu wrodzonej toksoplazmozy, w tym 1504 pierwszorazowych hospitalizacji, które poddano szczegółowej analizie. Grupę badaną stanowiło 763 dzieci płci męskiej (50,7%) oraz 741 dzieci płci żeńskiej (49,3%). Obliczono średnią roczną zapadalność na toksoplazmozę wrodzoną w Polsce która w analizowanym okresie 2,6 (95% CI: 2-3,2) na 10.000 żywych urodzeń. Wartość tego wskaźnika wahała się w poszczególnych latach, ze szczytem w 2010 roku i najniższą wartością w 2014 roku. Nie odnotowano istotnych różnic ze względu na płeć oraz miejsce zamieszkania (wieś/miasto). W analizowanym okresie zarejestrowano 8 zgonów szpitalnych (0,5% wszystkich pacjentów hospitalizowanej z powodu wrodzonej toksoplazmozy). W rozdziale w którym opisuje wyniki poszczególnych prac cyklu, autor odnosi się również szerzej do problemów klinicznych analizowanych chorób.

W kolejnym rozdziale autor przedstawia wnioski z obszaru epidemiologii oraz wnioski dotyczące przydatności rejestru chorobowości szpitalnej dla analizy miar epidemiologicznych analizowanych chorób. Stwierdza, że zapadalność na cHSV w Polsce w latach 2014-2019 wahała się i była relatywnie wysoka w porównaniu z innymi krajami, 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. Kolejny wniosek, że zakażenia wirusem RSV są narastającym problemem wśród niemowląt w Polsce wskazuje że należy wdrożyć odpowiednie kampanie

informacyjne oraz działania profilaktyczne. Wreszcie też na podstawie przeprowadzonych badań wnioskuję, że zapadalność na wrodzoną toksoplazmozę w Polsce jest podobna do odnotowywanej w innych krajach europejskich a śmiertelność szpitalna z powodu tej choroby wśród niemowląt jest relatywnie niska. Okresowe wzrosty zachorowalności wskazują również na konieczność edukacji zdrowotnej społeczeństwa oraz wypracowania skutecznych metod diagnostyki i leczenia prenatalnego

Autor określa również przydatność krajowego rejestru chorobowości szpitalnej w analizach miar epidemiologicznych potwierdzając jego przydatność jako użytecznego źródła danych, wykorzystywanym w analizie wybranych jednostek chorobowych wieku niemowlęcego w Polsce. Umożliwiają one m.in. określenie częstości hospitalizacji z poszczególnych przyczyn z uwzględnieniem płci, wieku i miejsca zamieszkania pacjentów, a także na analizę długości hospitalizacji czy śmiertelności szpitalnej. Z drugiej strony mają one również swoje ograniczenia m.in. nie dają pełnego obrazu sytuacji zdrowotnej populacji - hospitalizacje są bowiem wypadkową wielu czynników. Wykorzystanie rejestru jest jednak głęboko zasadne, pozwala bowiem na bieżące monitorowanie sytuacji epidemiologicznej, analizy retrospektywne, ocenę zasobów szpitalnych w leczeniu wybranych chorób zakaźnych. Korzystając z nich można również prowadzić wieloczynnikowe analizy porównawcze na poziomie krajowym i międzynarodowym, dając także podstawy uzasadniające modyfikowanie polityki zdrowotnej w Polsce.

Przedstawione badania uzyskały pozytywne Opinie Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym – o numerach AKBE/34/2021, AKBE/237/2022 i AKBE/107/2023.

Piśmiennictwo na które w pracy powołuje się autor objęło 28 pozycji cytowanych w formie przyjętej dla publikacji indeksowanych zgodnie z ich kolejnością w treści pracy.

Podsumowanie:

Podjęcie się przez lek. Michała Rządu badań będących podstawą przedstawianej rozprawy doktorskiej uważam za nowatorskie i cenne z punktu widzenia naukowego i klinicznego. Według najlepszej wiedzy autora, każda z prac wchodzących w skład cyklu składającego się na przedstawianą rozprawę doktorską była pierwszym na przestrzeni wielu lat opracowaniem kompleksowo odnoszącym się do epidemiologii zakażeń *chSV*, *RSV* oraz wrodzonej toksoplazmozy na terenie Polski. W wyniku prowadzonych badań przedstawiono

istotne dane epidemiologiczne o określonej wartości klinicznej, które mogą mieć potencjalne znaczenie w kształtowaniu polityki zdrowotnej na szczeblu regionalnym i krajowym.

Dlatego też, uwzględniając wszystkie powyżej przedstawione elementy oceny rozprawy na stopień doktora nauk lek. Michała Rządu pt: „*Wykorzystanie krajowego rejestru chorobowości szpitalnej do analizy trendów epidemiologicznych wybranych chorób okresu niemowlęcego*” mogę stwierdzić, iż przedstawiona rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz.1668). W związku z powyższym mam zaszczyt wnieść do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Michała Rządu do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie w/w pracy z uwagi na zakres podjętych badań, ich wartość publikacyjną potwierdzoną wysokim wskaźnikiem IF, kompleksowe i wielokierunkowe analizy oraz możliwość praktycznego wykorzystania wyników badań w systemie ochrony zdrowia w Polsce.