Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: Prof. dr hab. med. Alicja Wiercińska-Drapało
Wojewódzki Szpital Zakaźny, ul. Wolska 37 01-201 Warszawa
Tel: 022-5533222 faks: 022-6310535 e-mail: awiercinska@gmail.com

Warszawa, 10.01.2018

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Mariusza Ciemerycha, *„Analiza postaci klinicznych i postęp w diagnostyce neuroboreliozy u chorych hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w latach 1993-2015. Obserwacje 23-letnie.”*

Borelioza z Lyme to obecnie jedna z najczęstszych chorób zakaźnych u dorosłych. Mimo wielkiego zainteresowania licznych naukowców z całego świata i opracowania wielu rekomendacji diagnostyczno-terapeutycznych istnieje szereg rozbieżności pomiędzy postępowaniem medycznym wg medycyny opartej na faktach, a grupą lekarzy i pacjentów zrzeszonych w różnych wzajemnie wspierających się stowarzyszeniach. Chociaż objawy choroby są dobrze poznane, a testy diagnostyczne coraz doskonalsze, choroba ta nadal rozpoznawana jest u osób z licznymi nieswoistymi objawami ogólnymi przy pomocy nierekomendowanych testów diagnostycznych. Borelioza z Lyme jest także przedmiotem zainteresowania medialnego, co sprzyja znacznej jej nadrozpoznawalności i ogromnym lęku wśród ludzi. Długotrwale leczenie antybiotykami, choć nie poparte badaniami naukowymi, ani nie rekomendowane przez żadne Towarzystwo Naukowe, jest codzienną praktyką stosowaną przez niektórych lekarzy. Ich gabinety cieszą się ogromną

popularnością, a zagubieni pacjenci z licznymi dolegliwościami nieswoistymi wierzący, że w końcu odnaleźli przyczynę złego samopoczucia, chętnie poddają się tym praktykom. Neuroborelioza, jako jedna z postaci klinicznych boreliozy jest najbardziej kontrowersyjną postacią choroby, z którą zmagają się lekarze i pacjenci.

Podjęcie przez Doktoranta analizy postaci klinicznych i wyników badań laboratoryjnych w neuroboreliozie uważam za bardzo zasadne i przydatne klinicznie. Analiza retrospektywna objawów występujących w przebiegu neuroboreliozy może przyczynić się do zweryfikowania objawów i klinicznych postaci neuroboreliozy, a analiza wyników badan laboratoryjnych i obrazowych jest niezbędna do określenia ich wartości predykcyjnej. Fakt, że praca powstała w wiodącym Ośrodku rozpoznawania i leczenia boreliozy w Polsce, pod kierownictwem wybitnej Specjalistki i niekwestionowanego Autorytetu w tej dziedzinie jeszcze bardziej ją uwiarygadnia. O istocie problemu świadczy też częstość rozpoznawania boreliozy w Polsce. Wg Narodowego Instytutu Zdrowia - Państwowego Zakładu Higieny liczba zachorowań znacząco wzrasta na przestrzeni dwudziestu lat. W 1996 roku zgłoszono 750 zachorowań, a w 2015 już powyżej 13 tysięcy. Województwo podlaskie, gdzie powstawała niniejsza dysertacja, należy do terenów endemicznych występowania tej choroby.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska ma układ typowy. Wstęp jest rzeczowy, merytoryczny i systematyczny. Autor w zwięzły sposób przedstawia najważniejsze wiadomości na temat wektorów, czynnika etiologicznego oraz postaci klinicznych boreliozy. Bardzo starannie omawia patogenezę choroby oraz szczegółowo opisuje wszystkie znane dotychczas formy neuroboreliozy, bogato je ilustrując. Ogromną wartością pracy jest dokumentacja fotograficzna chorych, będąca własnością Ośrodka, w którym realizowana była praca. Doktorant opisuje

także dokładnie możliwości diagnostyczne neuroboreliozy, do których należą testy laboratoryjne oraz badania obrazowe. Cały wstęp jest szczegółowym opisem neuroboreliozy i jest znakomitym materiałem dydaktycznym. Może być przedmiotem odrębnej publikacji o dużym znaczeniu szkoleniowym.

Doktorant z postawił sobie 6 istotnych celów badawczych. Postanowił przeanalizować szczegółowo dane demograficzne pacjentów z rozpoznaniem neuroboreliozy, kliniczne postaci neuroboreliozy, częstość występowania neuroboreliozy w dwóch okresach - przed i po wprowadzeniu nowoczesnych metod diagnostycznych, a także porównać postaci kliniczne neuroboreliozy w dwóch analizowanych okresach oraz wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych w badanych grupach. Bardzo istotnym celem tej pracy była analiza rodzaju i częstości występowania przewlekłej boreliozy oraz zespołu po przebytej boreliozie i częstości występowania chorób współistniejących, takich jak stwardnienie rozsiane.

Założone cele autor zrealizował analizując dokumentację 302 chorych, których podzielił na dwie grupy - leczonych od 1993 do 2008 roku – n = 204 oraz leczonych od 2009 do 2015 r n= 98. Kryterium podziału stanowiło wprowadzenie rekomendacji Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych – EFSN (*European Federation of Neurological Societies*), wg których do rozpoznania neuroboreliozy niezbędne jest wykazanie wewnątrzoponowej syntezy swoistych przeciwciał. Już sama liczebność grup sugeruje, że po wprowadzeniu nowych kryteriów rozpoznawania neuroboreliozy tę postać choroby rozpoznawano znacznie rzadziej. Doktorant porównywał obie badane grupy używając prawidłowo dobranych i opisanych metod statystycznych.

Autor wykazał, że neuroborelioza występowała najczęściej u osób w wieku 45-59 lat, w I erze - neuroborelioza była rozpoznawana częściej u osób młodszych, natomiast w erze II – u osób starszych, tj. powyżej 60 lat, z równą częstością wśród

mieszkańców wsi i miast. Ciekawym spostrzeżeniem dotyczącym wykonywanego zawodu było stwierdzenie, że w erze rozszerzonych rekomendacji rozpoznawania neuroboreliozy występowała ona u leśników, to jest w grupie zawodowo narażonej na ukłucia kleszczy. Może to świadczyć o systematycznym nabywaniu odporności przeciwkrętkowej. Nieco przerażające dane dotyczyły częstości występowania rumienia wędrującego - wśród chorych z neuroboreliozą jedynie 13% osób potwierdzało obecność tego objawu. Rumień wędrujący jest najbardziej patognomonicznym objawem boreliozy i to zwykle jego wystąpienie sugeruje zakażenie krętkiem Borrelia burgdorferi. Kolejną, bardzo istotną informacją wynikającą z przeprowadzonych analiz było wykazanie, że niemalże 10% chorych było w stanie ciężkim w chwili przyjęcia do szpitala. Jest to bardzo ważna i przydatna klinicznie obserwacja, która sugeruje potrzebę włączenia do diagnostyki różnicowej neurologicznych stanów ciężkich – badania w kierunku zakażenia krętkiem Borrelia. Ciekawym spostrzeżeniem klinicznym była obserwacja częstego występowania bólów korzeniowych, co zwykle rzadko przypisywane jest zakażeniu Borrelia burgdorferi w praktyce klinicznej. Doktorant wykazał również, że w erze zawężonych kryteriów rozpoznawania neuroboreliozy stwierdzano znacznie większe odchylenia w badaniu laboratoryjnym płynu m-rdzeniowego w postaci wyższej pleocytozy. Jest to bardzo ważne stwierdzenie, że zakażenie krętkiem Borrelia burgdorferi, które powoduje zmiany neurologiczne, czyli neuroboreliozę, zwykle daje odzwierciedlanie w badaniach laboratoryjnych, a nie tylko w odczuciach subiektywnych chorych. Kolejną ważną analizą, którą przeprowadził doktorant są badania neuroobrazowe. Autor analizował obrazy rezonansu magnetycznego, które były wykonane jedynie u 15,5% chorych z neuroboreliozą. Najczęściej uwidaczniano zaniki korowo-podkorowe, ale aż u 1/3 chorych występowały zmiany demielinizacyjne. Analizie

poddał chorych, u których stwierdzano wewnątrzoponową syntezę swoistych przeciwciał – była to grupa 77% chorych. Z powyższych analiz wynika, że chorzy z pewnym rozpoznaniem neuroboreliozy wg kryteriów EFSN stanowią obecnie większość chorych, u których rozpoznano neuroboreliozę, a mniejszością są chorzy, u których rozpoznano neuroboreliozę na podstawie kryteriów prawdopodobnych. Uważam, że te wyniki badań powinny być opublikowane i szeroko dostępne dla lekarzy praktyków.

Kolejnym rozdziałem w dysertacji jest dyskusja. Interesująco przedstawiona polemika z wieloma autorami i zamieszczone komentarze świadczą o dużych umiejętnościach wykorzystywania doniesień naukowych do wyciągania wniosków z dotychczas przeprowadzonych badań. Pracę kończy 5 dobrze sformułowanych szczegółowych wniosków, które wynikają z przeprowadzonych badan. Piśmiennictwo zawiera 233 wybrane prawidłowo i wykorzystane całkowicie pozycje krajowe i zagraniczne. Obejmuje najważniejsze doniesienia naukowe ostatnich lat. W większości jest to piśmiennictwo międzynarodowe, co potwierdza aktualność tematu i umiejętności autora w zakresie jego wykorzystania. W streszczeniu pracy autor zwarł najważniejsze, skompilowane informacje dotyczące dysertacji.

Za najważniejsze wartości naukowo-poznawcze pracy uważam wykazanie, że nowe metody diagnostyczne i oparte na nich algorytmy służące do rozpoznawania neuroboreliozy umożliwiły zawężenie i usystematyzowanie objawów przypisywanych tej chorobie oraz wykazanie, że badania neuroobrazowe maja niską wartość diagnostyczną w procesie różnicowania z innymi jednostkami chorobowymi. Bardzo ciekawym materiałem są ilustracje opisywanych zespołów chorobowych.

Uwagi krytyczne

Bardzo przydatną klinicznie byłaby analiza i porównanie objawów klinicznych u osób z pewnym i prawdopodobnym rozpoznaniem neuroboreliozy- do czego zachęcam autora przed przygotowaniem pracy do publikacji. Niezbędne jest zwrócenie uwagi na usterki edytorskie np. właściwe podpisy w tabelach (str. 70, 71) oraz zgodność danych w tabelach z opisem w tekście (str. 61).

Przedstawiona do recenzji praca doktorska stanowi przykład wartościowej i klinicznie przydatnej pracy badawczej. Prawidłowe zaplanowanie, a następnie realizacja badań oraz przygotowanie rozprawy świadczą o tym, że Doktorant jest dobrze przygotowany do prowadzenia pracy naukowej.

Rozprawa doktorska lekarza medycyny Mariusza Ciemerycha, „*Analiza postaci klinicznych i postęp w diagnostyce neuroboreliozy u chorych hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w latach 1993-2015. Obserwacje 23-letnie*" spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dn. 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.). Zwracam się z uprzejmą prośbą do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Olicja Wiercińska-Drapało