



UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE

Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, II Katedra Pediatrii

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk

20-093 Lublin, ul. Prof. A. Gębali 6
tel. 81 71 85 477, tel/fax 81 74 30 141

Lublin, dn. 13 luty 2019r.

Dr hab. n. med.
Agnieszka Korobowicz-Markiewicz
Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
e-mail: agnieszka.korobowicz-markiewicz@umlub.pl

OCENA

rozprawy doktorskiej

pt. „Ocena czynników ryzyka obniżenia gęstości mineralnej kości u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów z uwzględnieniem stężeń markerów obrotu kostnego”

lek. Marty Janickiej-Szczepaniak

z Kliniki Kardiologii i Reumatologii Dziecięcej

II Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Elżbiety Smolewskiej

W powszechnej opinii przeważa pogląd, że choroby reumatyczne występują prawie wyłącznie u dorosłych, szczególnie często w wieku podeszłym. Musimy jednak pamiętać, że u 2-10% osób z chorobami reumatycznymi pierwsze objawy występują przed 16 r.ż. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęściej występującą grupą przewlekłych zapalnych układowych chorób tkanki łącznej o nieznannej etiologii u pacjentów w wieku rozwojowym. Występuje z częstością 2,6-13,9 na 100 000 dzieci. W Polsce badania epidemiologiczne prowadzono jedynie w 2 województwach: łódzkim oraz kieleckim; wskaźnik zachorowalności wynosił 5-6,5 na 100 000 dzieci rocznie. Pacjenci z MIZS stanowią zatem istotną grupę wśród pediatrycznych pacjentów z chorobami przewlekłymi. W parze z przewlekłym procesem zapalnym leżącym u podłoża MIZS, jak również z koniecznością stosowania glikokortykosteroidoterapii pojawia się problem osteoporozy,

kojarzonej dotychczas (podobnie, jak choroby reumatyczne) przede wszystkim z wiekiem pomenopauzalnym lub starczym. Mamy jasno sprecyzowane kryteria diagnostyczne rozpoznania osteoporozy u dzieci określone przez grupę ekspertów z dziedziny pediatrii Międzynarodowego Towarzystwa Densytometrii Klinicznej w 2007r, uaktualnione w 2013r. Jednak obecnie na równi z koniecznością rozpoznawania i leczenia chorób stawia się konieczność skutecznej profilaktyki ich rozwoju, opartej między innymi na ocenie osobniczych czynników ryzyka.

W nurt tych rozważań doskonale wpisuje się przedłożona do oceny rozprawa doktorska lek. Marty Janickiej-Szczepaniak, w której podejmuje ona próbę oceny czynników ryzyka obniżenia gęstości mineralnej kości (BMD) u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z uwzględnieniem stężeń markerów obrotu kostnego. Przedmiot badań jaki podjęła doktorantka jest bardzo ciekawy i uzasadniony zarówno z uwagi na aktualność i aspekty poznawcze problemu, jak i na codzienną praktykę lekarza reumatologa.

Rozprawa doktorska obejmuje 97 stron wydruku komputerowego. Posiada typowy układ dla dysertacji doktorskich. Wstęp poprzedzony jest spisem treści i wykazem stosowanych skrótów.

Obszerny, wyczerpujący merytorycznie „Wstęp” liczący 30 stron został podzielony na 3 zasadnicze części. Kolejno zdefiniowano młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów , przedstawiono kryteria diagnostyczne, epidemiologię, podział, ocenę stopnia aktywności choroby, leczenie i powikłania. W analogiczny sposób zdefiniowano osteoporozę, ze szczególnym uwzględnieniem patomechanizmów leżących u podłoża schorzenia i metod diagnostycznych obrazowych i laboratoryjnych, z podziałem tych ostatnich na parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej i biochemiczne markery obrotu kostnego. Ostatnia część opisuje wybrane markery obrotu kostnego. „Wstęp” wzbogacony jest w ryciny, częściowo w modyfikacji własnej doktorantki. Ta część pracy jest przejrzystym wprowadzeniem w problematykę zagadnień podejmowanych w rozprawie doktorskiej.

W kolejnym rozdziale zatytułowanym” Uzasadnienie podjęcia badań” doktorantka syntetycznie uzasadniła wybór tematu badań.

W następnym rozdziale sformułowała cel pracy, którym ogólnie jest ocena czynników ryzyka obniżenia gęstości mineralnej kości (BMD) u pacjentów z MIZS. Cele szczegółowe obejmują:

- ocenę klinicznej przydatności oznaczania wybranych markerów obrotu kostnego, ocenę ich zależności od postaci choroby i stopnia jej aktywności;

- ocenę wpływu GKS na metabolizm kostny i zdefiniowanie grupy podwyższonego ryzyka osteoporozy;
- zbadanie zależności pomiędzy BMD, a zwiększona masa tkanki tłuszczowej oraz podwyższonym wskaźnikiem masy ciała (BMI);
- próbę opracowania zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych dla pacjentów z MIZS z obniżoną BMD

Badaniami objęto 59 pacjentów z MIZS, w wieku 5-18 lat, obu płci, w różnym stadium zaawansowania choroby. Rozpoznanie choroby postawiono na podstawie kryteriów ILAR 2001. Analizie poddano dane demograficzne i kliniczne chorych- płeć, wzrost, masę ciała, wskaźnik masy ciała (BMI), wiek w chwili rozpoznania oraz włączenia do badania, czas trwania choroby, postać MIZS, liczbę zajętych stawów i aktywność procesu chorobowego (wyrażoną za pomocą JADAS27). Analizie poddano również dotychczasowe leczenie uwzględniając dawki i czas trwania glikokortykosteroidoterapii, stosowanie LMPCh syntetycznych i biologicznych, suplementację wit. D3 i preparatami wapnia, zastosowanie pamidronianu sodowego. Badania laboratoryjne obejmowały oznaczenia wskaźników stanu zapalnego, parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej, czynnika reumatoidalnego (RF), przeciwciał p/jądrowych (ANA), przeciwciał przeciwko cytrulinowanemu peptydowi (anty-CCP) i antygeny HLA B-27. U wszystkich pacjentów oznaczono ponadto wybrane i opisane wcześniej markery obrotu kostnego- C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I (bCTX), , frakcję kostną fosfatazy zasadowej (BAP), osteokalcynę (OC), osteoprotegerynę (OPG), ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B (RANKL).

Badania obrazowe obejmowały badanie densytometryczne metodą dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA), z oceną BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L1-L4) oraz całego szkieletu (TBLH) i wyrażoną za pomocą wskaźnika Z-score. W interpretacji badania densytometrycznego uwzględniono także masę tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej. Uzyskane wyniki interpretowano zgodnie z zaleceniami grupy ekspertów z dziedziny pediatrii Międzynarodowego Towarzystwa Densytometrii Klinicznej. Ponadto u każdego pacjenta wykonano radiogram rąk i nadgarstków, a w przypadku podejrzenia złamania osteoporotycznego- dodatkowo RTG kośćca z uwzględnieniem bolesnej okolicy ciała.

Wszystkie wyniki poddano analizie statystycznej, przyjmując istotność statystyczną na poziomie $p < 0,05$ i zestawiono z danymi z piśmiennictwa dotyczącymi zdrowych rówieśników.

Wyniki badań doktorantka przedstawiła zarówno opisowo, jak i za pomocą 28 rycin i 5 tabel. W uzyskanych wynikach nie wykazano korelacji pomiędzy żadnym z badanych parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej, a wynikami DXA i aktywnością choroby. Biorąc pod uwagę postać MIZS stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy postacią skąpo- i wielostawową, a PTH oraz postacią układową i skąpostawową, a poziomem wapnia całkowitego. Nie stwierdzono również korelacji pomiędzy żadnym z markerów obrotu kostnego i wynikami DXA. Poziomy markerów obrotu kostnego były niezależne od płci i postaci MIZS. Nie wykazano również zależności pomiędzy stężeniami markerów obrotu kostnego i uwzględnionymi parametrami gospodarki wapniowo-fosforanowej. Stężenie OPG i BAP ujemnie korelowało z wiekiem w chwili włączenia do badania i wiekiem w chwili ustalenia rozpoznania. Korelacja między OC i wiekiem w chwili włączenia do badania była na granicy istotności statystycznej. Stężenie bCTX było wyższe u pacjentów z dodatnim wynikiem skali JADAS27. Stężenie OPG było wyższe u pacjentów leczonych biologicznie, w porównaniu z grupą chorych leczonych konwencjonalnie.

W wynikach badania densytometrycznego wykazano wyższą BMD w nielicznej grupie pacjentów bez GKS. Nie stwierdzono korelacji BMD zarówno z masą mięśniową, jak i masą tłuszczową. Ujemną korelację z masą mięśniową wykazano natomiast dla OPG, a dla masy mięśniowej i tłuszczowej- dla BAP.

Biorąc pod uwagę kryterium zaawansowania radiologicznego choroby wg Steinbrockera u pacjentów z niezerowym okresem Steinbrockera wykazano istotnie niższe stężenia BAP i niższą wartość Total Body Z-score w stosunku do pacjentów z poziomem zero.

Uzyskane wyniki omówiono w rozdziale „Dyskusja”. Doktorantka przedstawia wyniki badań własnych w szczegółowym ich zestawieniu z danymi z piśmiennictwa. Ważnym elementem dyskusji jest zwrócenie uwagi na protekcyjną w rozwoju osteoporozy, rolę leczenia biologicznego, które staje się obecnie coraz bardziej dostępne. Istotnym jest również podkreślenie konieczności suplementacji witaminą D3 z indywidualnym ustalaniem dawki dla każdego pacjenta, w zależności od jej stężenia.

Podsumowaniem pracy jest 8 prawidłowo sformułowanych wniosków. Moim zdaniem pierwsze dwa wnioski nie do końca wynikają z przeprowadzonych badań, są raczej efektem wnikliwej analizy dostępnego piśmiennictwa. Sama doktorantka zwraca uwagę na zbyt małą grupę pacjentów z MIZS, w której nie stosowano glikokortykosteroidoterapii i w związku z tym niemożność wiarygodnej oceny wpływu GKS na metabolizm kostny. Pewnym ograniczeniem, szczególnie odnośnie wniosku drugiego, jest też skład grupy badanej, w której

tylko 19 % stanowią łącznie pacjenci z postacią układową i wielostawową RF(+) MIZS, stanowiący grupę podwyższonego ryzyka rozwoju osteoporozy, a tym samym zwiększonego ryzyka złamań kompresyjnych kręgow.

Praca zawiera dobrze zredagowane streszczenie w języku polskim i angielskim.

Piśmiennictwo liczy 127 pozycji, ułożonych zgodnie z kolejnością cytowania, w większości pochodzi z ostatnich 10 lat. Są to głównie pozycje anglojęzyczne, co ważne- nie pominięto aktualnych pozycji polskich badaczy.

Kolejno w pracy umieszczony jest spis tabel i rycin.

Pracę wieńczą dwa certyfikaty doktorantki- umiejętności wykonywania i interpretacji badań kostnych metodą DXA i VFA, które są potwierdzeniem chęci zgłębienia warsztatu badawczego stosowanego w niniejszej rozprawie.

Moje podsumowanie dysertacji, którą miałam przyjemność recenzować jest jednoznaczne. Temat pracy, niezwykle aktualny i pożyteczny z punktu widzenia praktyki lekarskiej jest bardzo dobrze wybrany, a jego realizacja przeprowadzona bardzo starannie z wykorzystaniem nowoczesnego aparatu badawczego. Doktorantka wykazała się dużą wiedzą , którą oparła o aktualne piśmiennictwo wykorzystane we wstępie i dyskusji. Uzyskane wyniki mogą dostarczyć nowych danych przydatnych do monitorowania aktywności procesu chorobowego i stać się pomocne w zapobieganiu rozwojowi osteoporozy u pacjentów z MIZS.

Praca p.t. „ Ocena czynników ryzyka obniżenia gęstości mineralnej kości u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów z uwzględnieniem stężeń markerów obrotu kostnego” autorstwa lek. Marty Janickiej-Szczepaniak wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Elżbiety Smolewskiej spełnia wszystkie warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.)

W związku z powyższym przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Marty Janickiej-Szczepaniak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

9477819
Dr hab. n. med.
Agnieszka Korobowicz-Markiewicz
specjalista chorób dzieci
specjalista reumatolog

Dr hab. n. med.
Agnieszka Korobowicz-Markiewicz