

**dr hab. n. med. Piotr Leszczyński, prof. nadzw. UMP**  
**Pracownia Chorób Metabolicznych Kości i Tkanki Łącznej**  
**Katedra i Klinika Reumatologii i Rehabilitacji**  
**Wydział Lekarski II**  
**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**

**Oddział Reumatologii i Osteoporozy**

**ul. Szwajcarska 3**

**61-285 Poznań**

**tel. Sekretariat: 61 87 39 260**

**Temat : Ocena pracy doktorskiej lek. med. Marty Janickiej - Szczepaniak.**

Rozprawa doktorska lek. med. Marty Janickiej - Szczepaniak na temat „Ocena czynników ryzyka obniżenia gęstości mineralnej kości u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów z uwzględnieniem stężeń markerów obrotu kostnego” ma klasyczny, typowy układ, została dobrze zaprojektowana i wykonana zgodnie z przyjętymi normami dla pracy doktorskiej. Praca została napisana ładnym, przystępnym i zrozumiałym językiem, co nie jest bez znaczenia dla czytającego i oceniającego rozprawę. Z punktu widzenia czysto naukowego dotyczy istotnego problemu określenia wpływu wielu czynników, które potencjalnie mogą doprowadzić do spadku gęstości mineralnej kości (ang. BMD) oraz wystąpienia nieurazowych, niskoenergetycznych złamań u dzieci chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS). Projekt badania uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi, co zostało odnotowane w tekście pracy z odpowiednią sygnaturą uchwały.

Praca składa się z następujących rozdziałów: wstęp, cele pracy oraz uzasadnienie podjęcia badań, materiał i metody, wyniki badań, dyskusja i wnioski, co zajmuje z wykazem stosowanych skrótów, piśmiennictwem, streszczeniem polskim i poprawnym tłumaczeniem angielskim, spisem tabel i rycin oraz dodatkowymi załącznikami łącznie 97 stron. Piśmiennictwo jest wyjątkowo bogate, zawiera 127 zebranych pozycji, które są

poprawnie cytowane, a ich pełne przeanalizowanie z pewnością zajęło autorce sporo cennego czasu. Bardzo istotne jest to, że autorka cytuje nie tylko pozycje anglojęzyczne, jak to jest ostatnio w zwyczaju naukowym, ale także istotne pozycje z piśmiennictwa krajowego (np. zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia osteoporozy Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego; poz. 27), które w sposób bezpośredni odnoszą się do diagnostyki, ale także do leczenia osteoporozy u dzieci i młodzieży.

W tym miejscu należy jednak zwrócić uwagę, że można było przy niektórych pozycjach piśmiennictwa opracowanych przez wielu autorów, jak w przypadku pozycji 79 i innych, umieszczać nazwiska tylko trzech pierwszych autorów z adnotacją o współautorach (i wsp.). Taki zabieg edytorski zwiększa zdecydowanie percepcję każdej osoby czytającej ze zrozumieniem tego typu rozprawę i szukającej szczegółowych odnośników w cytowanym piśmiennictwie.

We wstępie pracy od strony 8 do strony 37 przedstawiono w bardzo konkretny i czytelny sposób definicję, patogenezę i kryteria rozpoznania MIZS, syntetycznie omówiono definicję, przyczyny i diagnostykę osteoporozy pomenopauzalnej, jednak szczególnie zwrócono uwagę na pojęcie i odrębności wtórnej osteoporozy u dzieci i młodzieży, co jest istotą naukową przedstawionej rozprawy doktorskiej. Ponadto w tej części pracy autorka omówiła zmiany aktywności wybranych markerów biochemicznych obrotu kostnego. Zdając sobie sprawę, że w przypadku markerów obrotu kostnego jest bardzo mało doniesień określających ich znaczenie w MIZS, to należy zaakcentować i bardzo pozytywnie ocenić to, że doktorantka właśnie ten aspekt z piśmiennictwa światowego oraz krajowego przywołała i uwypukliła w swojej pracy. Omawiając wstęp rozprawy bardziej szczegółowo należy podkreślić, że autorka w sposób syntetyczny omówiła patogenezę osteoporozy w MIZS z uwzględnieniem przede wszystkim wpływu samego procesu zapalnego. Wynika on z interakcji pomiędzy różnymi cytokinami (TNF alfa, RANK/RANKL, IL-1 $\beta$ , IL-6), a osteoklastami i osteoblastami skutkując nie tylko progresją radiologiczną w obrębie małych i dużych stawów, ale również spadkiem gęstości mineralnej kości i potencjalną możliwością wystąpienia uogólnionej osteoporozy nawet z obecnością złamań niskoenergetycznych. Oczywiście omówiono także znany mechanizm i wpływ długotrwałego leczenia kortykosteroidami często w wysokich dawkach dobowych, co mimo coraz szerszego stosowania leczenia biologicznego jest nadal standardem leczenia MIZS. Należy również bardzo pozytywnie ocenić ten fragment pracy, w którym omówiono odrębności w standardowym wykonywaniu oraz przede wszystkim

interpretacji diagnostyki densytometrycznej oraz radiologicznej u dzieci i młodych dorosłych do 19 roku życia. Recenzent tym faktem jest bardzo usatysfakcjonowany, bo mimo bardzo szerokiej edukacji w tym zakresie lekarzy pediatrów, niestety nadal w codziennej praktyce klinicznej są popełniane błędy w diagnostyce, a szczególnie błędy w interpretacji badań densytometrycznych. Nierzadko skutkują one zbyt częstym rozpoznawaniem osteoporozy u dzieci i młodzieży, a także często niepotrzebnym leczeniem antyresorpcyjnym tej grupy pacjentów. Należy również podkreślić, że cały wstęp pracy jest wzbogacony przepięknymi rycinami, schematami oraz czytelnymi i dobrze dobranymi tabelami, które znacząco ułatwiają czytanie i zrozumienie tekstu.

Część badawcza pracy jest zamieszczona między stroną 38 a stroną 68 i jest poprzedzona krótkim uzasadnieniem podjęcia tego tematu, gdyż cały czas brakuje wiarygodnych i dobrze skonstruowanych badań nad potencjalną możliwością wystąpienia osteoporozy w MIZS u dzieci i młodzieży. Szczególnym problemem jest identyfikacja głównych i jednoznacznych czynników ryzyka poza kortykosteroidoterapią i samym procesem zapalnym charakterystycznym dla choroby. Doktorantka założyła sobie 4 cele pracy, które formalnie sprecyzowała w punktach, ale po dokładniejszej analizie tekstu okazuje się, że de facto określono 6 celów badawczych jakim są potencjalne czynniki ryzyka złamań w tej grupie pacjentów (aktywność markerów obrotu kostnego, aktywność choroby, kortykosteroidy, gęstość mineralna kości, zawartość tkanki tłuszczowej). Szósty cel pracy punkt 4, strona 39 jest dla recenzenta jednak całkowicie niezrozumiały, bo przedstawiona do recenzji praca doktorska nie była w założeniu i nie jest w ocenie końcowej próbą opracowania zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych u pacjentów z MIZS i obniżoną gęstością mineralną kości. W mojej ocenie ten punkt z przedstawionych celów pracy usunąłbym całkowicie. W rozdziale materiał i metody autorka scharakteryzowała grupę badawczą (n=59) zarówno chłopców i dziewczynek, a następnie w większości przypadków analizowała ją wspólnie. Z jednej strony nie wydaje się ten zabieg zbyt szczęśliwy, ale być może z punktu widzenia statystycznego (liczebność grupy, testy matematyczne) inaczej nie mogło być wykonane, ale nie jest to satysfakcjonujące. W opinii recenzenta, możliwe było bowiem zanalizowanie chociaż samodzielnej jednorodnej grupy dziewczynek z MIZS, a tak wnioski płynące z badań niekoniecznie mogą być tożsame dla obu płci dzieci chorujących na MIZS. Zwraca również uwagę brak grupy kontrolnej zdrowych dzieci, a jej obecność zdecydowanie podniosłoby wartość naukową ostatecznie wyciągniętych wniosków. Autorka pracy skupiła się raczej na

uzyskaniu danych związanych z wiekiem chorych w chwili rozpoznania MIZS, czasem trwania choroby, wiekiem w chwili włączenia do analizy, aktywnością choroby, czy skumulowaną dawką stosowanych kortykosteroidów przez wiele miesięcy. Obrazowe badania densytometryczne metodą DXA wykonano wg standardu dziecięcego aparatem firmy Hologic z oceną BMD części lędźwiowej kręgosłupa (L1-L4) i całego szkieletu z oceną obszaru badawczego z pominięciem czaszki (ang. total body less head). Doktorantka zamieściła w opisie badań obrazowych informację, że badania BMD i analiza wskaźnika Z-score zostały zinterpretowane z uwzględnieniem tkanki tłuszczowej (ang. fat mass) i tkanki beztłuszczowej (ang. lean mass). Niestety recenzent nie bardzo znalazł taką analizę w dalszej części pracy, a byłoby to bardzo interesujące, tym bardziej, że coraz częściej jest badany związek tkanki tłuszczowej jako organu aktywnego hormonalnie z tkanką kostną, a wstępne oczekiwane zależności nie są łatwe do ostatecznej interpretacji. W kolejnej części pracy zamieszczono ostateczne wyniki i próbowano określić związek wybranych czynników ryzyka z potencjalnym spadkiem masy kostnej w grupie badanej. Zwraca uwagę niepełna zebrana informacja, że jedynie u jednej osoby (n=1) stwierdzono złamanie trzonów kręgowych części piersiowej i lędźwiowej, jednak nie podano dokładnej liczby złamań, jak również nie podano informacji na temat ewentualnych złamań obwodowych kości długich kończyn dolnych czy kończyn górnych, co jest warunkiem koniecznym do rozpoznania osteoporozy u dzieci i młodzieży. Ponad 90% dzieci było leczonych kortykosteroidami w dawce skumulowanej około 10 mg/kg masy ciała, choć lepiej byłoby użyć pojęcia dawki ekspozycyjnej, bo dosłowne tłumaczenie terminu angielskiego sugeruje możliwość gromadzenia się w szkielecie kortykosteroidów, a jak wiemy doskonale, tak po prostu nie jest. Tylko jedna osoba była leczona dożylnym bisfosfonianem (pamidronian), natomiast u wszystkich stosowano profilaktyczne dawki wapnia i witaminy D3. Mimo tego aż u 15 pacjentów stwierdzono niedobór 25(OH) D3 poniżej 20 ng/ml. Aktywność MIZS oceniono wg skali JADAS27 stwierdzając, że 75% badanych pacjentów miało ją bardzo wysoką. W ocenie biochemicznej poza markerami obrotu kostnego analizowano tzw. parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej (stężenie wapnia, PTH, magnezu, fosforanów, alkalicznej fosfatazy) i nie znaleziono korelacji pomiędzy żadnym z tych parametrów, a wynikami badań BMD kości, czy aktywnością choroby. Z analizy badań densytometrycznych wykonanych metodą DXA wynikło, że około 20% przebadanych dzieci ma wyniki nieprawidłowe w stosunku do wartości oczekiwanych dla płci, wieku i masy ciała. Jednak to obniżenie nie korelowało ze stężeniem żadnego z ocenianych markerów obrotu kostnego, natomiast wykazano słabą ujemną korelację

stężeń markerów obrotu kostnego z wiekiem dzieci. Jednocześnie nie wykazano żadnej korelacji pomiędzy różnymi postaciami klinicznymi MIZS, a stężeniem osteoprotegeryny, osteokalcyny, RANKL, alkalicznej fosfatazy, czy C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I. W moim przekonaniu bardzo ważna jest obserwacja dotycząca wyższego stężenia tego ostatniego markera z wysoką aktywnością MIZS w skali JADAS 27 ( $p=0,04$ ) oraz wysokiego stężenia osteoprotegeryny u tych dzieci, które były leczone biologicznie ( $p=0,03$ ). Może mieć to istotne znaczenie prognostyczne w aspekcie wzrostu lub spadku masy kostnej. Szkoda, że doktorantka nie zanalizowała (udokumentowała) ewentualnych istotnych zależności między wartościami gęstości mineralnej kości (BMD), a stężeniami markerów obrotu kostnego, choć w dyskusji na stronie 65 znalazła się taka konkluzja. Jedyna analiza zależności między BMD dotyczyła związku między niepobieraniem kortykosteroidów, a wyższą gęstością mineralną kości w części lędźwiowej kręgosłupa ( $p=0,03$ ). Natomiast nie znalazłem w pracy udokumentowanych wyników potencjalnych zależności między BMD w obszarze całego kośćca (TBLH), a niepobieraniem kortykosteroidów i podobnie ewentualnych zależności pomiędzy spadkiem BMD w obu lokalizacjach, a pobieraniem kortykosteroidów. W związku z powyższym ten zakres analiz uważam za niewystarczający do końca. Mógł być on zdecydowanie bardziej zbadany, gdyż ewentualne wyciągnięte wnioski mogłyby być znacząco interesujące. Z kolei bardzo istotną zbadaną zależnością jest brak związku między BMD (ale nie wiadomo w jakiej lokalizacji było oceniane) a masą mięśniową i tkanką tłuszczową (strona 59). Niestety recenzent nie był w stanie odnaleźć ani tabeli, ani wykresu potwierdzającego powyższy wniosek. Być może ta zależność dotyczy zarówno BMD w części lędźwiowej kręgosłupa jak i obszaru TBLH. Natomiast z drugiej strony bardzo dobrze udokumentowano słabe ujemne korelacje pomiędzy masą mięśniową, a stężeniem osteoprotegeryny czy pomiędzy masą mięśniową i tkanką tłuszczową, a izoenzymem kostnym alkalicznej fosfatazy. Niestety zabrakło mi jasnego omówienia znalezionych tych być może istotnych związków, które mogą mieć przełożenie kliniczne. Autorka potwierdziła także, że pacjenci z progresją radiologiczną choroby mają znacząco niższe wartości BMD w badaniu TBLH, ale nie jest wiadome, czy ta obserwacja dotyczy również obszaru kręgosłupa w części lędźwiowej. Podobną zależność stwierdzono w przypadku izoenzymu kostnego alkalicznej fosfatazy. W podsumowaniu zebranych wyników przez doktorantkę można stwierdzić, że zabrakło recenzentowi w pracy pełnej oceny wpływu długotrwałej kortykosteroidoterapii (dawka ekspozycyjna) na gęstość mineralną kości w części lędźwiowej kręgosłupa oraz próby oceny związku zmian stężenia markerów obrotu kostnego a wartościami BMD. Wydaje

się, że autorka bardziej skoncentrowała się na analizie zależności między różnymi badanymi parametrami, które mogą być potencjalnymi czynnikami ryzyka rozwoju osteoporozy jedynie w aspekcie charakterystyki grupy chorych dzieci na MIZS. Być może z powodu zbyt dużej ilości zebranych różnych danych doktorantka tylko częściowo przeprowadziła analizę zależności między poszczególnymi czynnikami ryzyka osteoporozy i ich wpływem na ewentualny spadek BMD, czy na potencjalną możliwość wystąpienia złamańiskoenergetycznych.

Omówienie, czyli dyskusja nad zebranymi wynikami została napisana krytycznie w stosunku do własnych zebranych wyników i całkowicie poprawnie zgodnie ze wszystkimi regułami. W sposób rzetelny autorka rozważa przyczyny rozbieżności między różnymi danymi i jest to bardzo ważny element jej pracy, podkreślający samodzielność oraz dobrą znajomość literatury. W tym fragmencie podkreślono ograniczenia przeprowadzonych badań, czyli brak grupy kontrolnej oraz wartości referencyjnych dla wieku i płci badanych dzieci. Doktorantka słusznie podkreśliła, że mała grupa chorych w której nie stosowano kortykosteroidoterapii nie może stanowić wiarygodnej grupy kontrolnej, żeby należycie ocenić wpływ tego leczenia na metabolizm tkanki kostnej zarówno w sensie wpływu na markery biochemiczne obrotu kostnego, jak i na BMD oceniane w badaniu densytometrycznym.

Ostateczne wnioski z pracy są przedstawione na stronie 68 w postaci 8 punktów. Niestety, jak to często bywa, nie odpowiadają one bezpośrednio założonym celom badawczym pracy, których było tylko 4. Czasami są powtórzeniem wyników badań (wniosek 6) lub jak w przypadku wniosku 7 czy 8 nie są bezpośrednim potwierdzeniem prowadzonych obserwacji badawczych. Dla recenzenta najważniejsze jest jednak to, co potwierdzono we wniosku 1. Dzieci z wysoką aktywnością MIZS i prowadzoną intensywną kortykosteroidoterapią, są szczególną grupą ryzyka obniżenia gęstości mineralnej kości w stosunku do wartości oczekiwanych dla płci i wieku oraz wystąpienia możliwych powikłań, w tym złamańiskoenergetycznych.

Podsumowując należy stwierdzić, że praca jest wykonana z należytą starannością, zaangażowaniem i dużym nakładem pracy własnej autorki i bierze pod uwagę różne możliwe aspekty w ocenie ryzyka wystąpienia osteoporozy u dzieci chorych na MIZS. Praca zawiera elementy oryginalnej myśli autorki, a krytyczna dyskusja i ocena wobec własnych wyników jest wyrazem zaangażowania, dobrej znajomości przedmiotu pracy

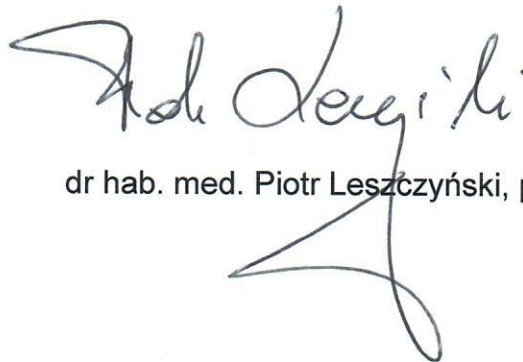
i warsztatu naukowego.

Wszystkie uwagi i komentarze zamieszczone w powyższej recenzji mają charakter dyskusyjny i są jedynie moją prywatną, subiektywną opinią. W żaden sposób nie mogą dyskredytować wartości pracy, którą należy ocenić bardzo wysoko. Uważam, że można rozprawę lek. med. Marty Janickiej-Szczepaniak przedstawić do specjalnego wyróżnienia.

Należy również pogratulować promotorowi Pani prof. Elżbiecie Smolewskiej za trafny wybór tematu i konsekwentną realizację zaplanowanego projektu.

W związku z tym, że rozprawa doktorska spełnia 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, zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie lek. med. Marty Janickiej-Szczepaniak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Piotr Leszczyński', with a large, stylized flourish at the end.

dr hab. med. Piotr Leszczyński, prof. UMP

Poznań, dnia 13 marca 2019 roku