

Warszawa, 6.05.2024

Dr hab. n. med. Justyna Czech-Kowalska, prof. IPCZD

Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka i Niemowlęcia

Instytut „Pomnik- Centrum Zdrowia Dziecka”

Al. Dzieci Polskich 20; 04-730 Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Agnieszki Byrwy – Sztaby

„Etiopatogeneza wybranych objawów niepożądanych stosowania pamidronianu sodu u dzieci z wrodzoną łamliwością kości – rola FGF23”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Prof. UM Elżbieta Jakubowska -Pietkiewicz

Klinika Pediatrii, Patologii Noworodka i chorób Metabolicznych Kości

I Katedra Pediatrii

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Agnieszki Byrwy – Sztaby pt. „Etiopatogeneza wybranych objawów niepożądanych stosowania pamidronianu sodu u dzieci z wrodzoną łamliwością kości – rola FGF23” dotyczy jakże istotnej kwestii, jakim są powikłania farmakoterapii stosowanej u dzieci z OI. Jednak to wprowadzenie bisfosfonianów otworzyło nowe możliwości w leczeniu pacjentów z OI. Korzyści płynące z terapii przewyższają potencjalne ryzyko wynikające z działań niepożądanych przynajmniej u pacjentów ciężkim przebiegiem choroby. Podjęty przez doktorantkę temat jest o tyle istotny, iż poszukiwanie czynników, które mogłyby odgrywać rolę w etiopatogenezie obserwowanych komplikacji biochemicznych stosowania bisfosfonianów, może dać nowe światło na jakże ważki w praktyce klinicznej problem. Podstawy teoretyczne uzasadniają podjęcie przez doktorantkę pracy badawczej mającej na celu ocenić rolę FGF23 w etiopatogenezie objawów niepożądanych pamidronianu sodu u dzieci z OI.

Rozprawa została przygotowana jako obszerna, bardzo starannie napisana monografia, licząca sobie 122 stron. Rozprawa ma klasyczny układ redakcyjny ze wstępem, wydzielonym opisem założeń i celu pracy, szczegółowym opisem materiału i metod badawczych, prezentacją wyników badania oraz dyskusją zakończoną jasno sprecyzowanymi wnioskami. Praca zawiera również streszczenie w języku polskim i angielskim, spis treści oraz spis 40 tabel i 20 rycin oraz wykaz licznych zastosowanych w pracy skrótów umieszczony w końcowej części

dysertacji (łatwiej byłoby korzystać z wykazu, gdyby został umieszczony na początku dysertacji). Piśmiennictwo uporządkowane w kolejności cytowania składa się z właściwie zacytowanych i dobrze dobranych 214 pozycji.

Obszerny wstęp zredagowany na 25 stronach został podzielony na logicznie zaplanowane podrozdziały. Wstęp jest doskonałym wprowadzeniem teoretycznym do zaplanowanego badania i świadczy o rzetelnej wiedzy doktorantki w zakresie gospodarki Ca-P ze szczególnym uwzględnieniem roli IGF23. Na uwagę zasługują podrozdziały poświęcone leczeniu bisfosfonianami u dzieci, w których doktorantka przejrzysto prezentuje swoją szeroką wiedzę teoretyczną jednocześnie wzbogaconą o aspekty praktyczne dotyczące leczenia dzieci z OI. Sugerowałabym jedynie, aby podrozdział 1.9 poświęcony ogólnej charakterystyce OI został umieszczony bezpośrednio po wprowadzeniu, aby zapoznać czytelnika z kryteriami rozpoznania i klasyfikacją choroby, przed szerokim omówieniem farmakoterapii z jej ew. działaniami niepożądanymi. I tu pojawia się wątpliwość co do zasadności przedstawienia jedynie klasycznego systemu klasyfikacji, definiującego cztery typy kliniczne, zaproponowanego przez Sillence'a i wsp. opierającego się na stopniu zaawansowania choroby w momencie rozpoznania, skoro w pracy doktorantka odnosi się również do typu V i VI. W tym podrozdziale warto byłoby szerzej odnieść się do zmieniających się w czasie klasyfikacji choroby. Warto byłoby wykorzystać i przedstawić zmodyfikowaną klasyfikację przedstawioną m.in. w publikacji Abramowicza P i wsp. (*Aktualne zasady diagnostyki oraz zmiany w klasyfikacji wrodzonej łamliwości kości, Pediatria Polska 2013, 88 (5): 443-451*), jak i odnieść się do najnowszej klasyfikacji genetycznie uwarunkowanych zaburzeń układu szkieletowego (*Mortier GR i wsp. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. Am J Med Genet Part A. 2019; 179A: 2393–2419*).

Godny podkreślenia jest fakt, że lek. Agnieszka Byrwa – Sztaba oparła swoją dysertację na badaniu o jasno sprecyzowanym celu i pytaniach badawczych. Dzięki przemyślanej konstrukcji badania Doktorantka nie tylko wykazuje się swoim warsztatem badawczym, zaspakaja ambicje naukowe, ale również wnosi istotny wkład w praktykę kliniczną. Przeprowadzenie badania, poza dobrym warsztatem naukowych wymaga również środków finansowych. Pojawia się pytanie o źródło finansowania przeprowadzonego badania naukowego. Doprecyzowania wymaga również charakter przeprowadzonego badania (prospektywne czy retrospektywne?, przekrojowe czy obserwacyjne?), gdyż nie wynika to jasno z treści dysertacji.

W rozdziale 3 lek. Agnieszka Byrwa – Sztaba syntetycznie opisuje materiał i metody. Warto zaznaczyć, iż doktorantka jasno przedstawiła kryteria włączenia i wyłączenia z badania. Doprecyzowania wymaga jedynie określenie „niepełna dokumentacja medyczna”. Grupę badaną (a nie badawczą !) stanowiło 47 pacjentów z różnymi typami OI. Godny podkreślenia jest fakt, iż od sierpnia 2019 do września 2020 udało się zrekrutować tak dużą grupę pacjentów z jakże rzadkim schorzeniem. Brakuje jednak informacji o czasie obserwacji badanej kohorty oraz punktach czasowych, w których oceniano parametry antropometryczne, biochemiczne oraz wykonywano badanie DXA.

W rozdziale 4 (Wyniki) doktorantka w drobiazgowy, acz przejrzysty sposób przedstawiła wyniki swojego badania, w tym szczegółową charakterystykę grupy badanej, co istotnie ułatwia odbiór pracy. Bez wątplenia przygotowanie ponad 40 tabel i 21 wykresów dotyczących jakże licznych zmiennych wymagało od doktorantki dużo czasu i uwagi. Wprawdzie w części przypadków te same wyniki doktorantka przedstawiła w tekście, w tabelach oraz dodatkowo w postaci wykresów, jednak czytelna forma nie utrudnia zapoznania się z wynikami pracy. Oczywiście w przypadku przygotowywania pracy do publikacji, która wymaga bardziej zwartej formy, z tych powtórzeń należy zrezygnować. W mojej ocenie Ryc. 7 oraz Ryc. 8 przedstawiające histogramy masy ciała i wzrostu nie stanowią wartości dodanej do pracy, bez straty dla dysertacji mogłyby zostać pominięte. Uszczegółowienia wymaga natomiast Ryc. 11 w której przedstawiono liczbę złamań u badanych pacjentów. Nie jest jasne jakiego okresu dotyczy liczba raportowanych złamań.

Analizując sposób przedstawiania wyników prowadzonego badania, zwraca uwagę pewna tendencja do nadmiarowej prezentacji wyników, na co zwróciłam uwagę powyżej. Wchodząc w szczegóły, za w zupełności wystarczające uznaję dane przedstawione w tabeli 16 dotyczące porównania parametrów morfologii krwi przed i po zastosowaniu leczenia z podaniem wartości p, zaś zbędne tabele 14 i 15, które stanowią powtórzenie wyników z tabeli 16. Ta sama uwaga dotyczy tabeli 17/18/19, 20/21/22 oraz 23/24/25. Z obowiązku recenzenta chciałabym również zwrócić uwagę na błąd, który wkradł się do tabeli 24, gdyż zamieszczone w niej dane są identyczne jak tabeli 23.

Kluczowym, a zarazem niezmiernie interesującym aspektem badania była ocena wpływu parametrów antropometrycznych, biochemicznych, densytometrycznych, klinicznych (typ OI, faza pokwitania) oraz genetycznych (rodzaj mutacji) na stężenie FGF23. Co ciekawe doktorantka nie stwierdziła wpływu rodzaju mutacji, typu choroby czy fazy pokwitania

na stężenie FGF23 o czym świadczy brak istotnych statystycznie różnic w stężeniu FGF23 u pacjentów z różnymi typami OI/ z różnymi mutacjami/ z różnymi fazami pokwitania. Niestety w prezentacji tych danych doktorantka powtarza niefortunne określenie o braku „istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stężeniem FGF23 a fazą pokwitania /typem OI/ wynikiem badania genetycznego”.

Proponuję aby na stronie 50 w tekście oraz w tabelach (23,24,25,28,37), w których przedstawione są wyniki wydalania Ca, P i Mg z moczem w przeliczeniu na kreatyninę uzupełnić brakujące jednostki (mg/mg?).

Nasuwa się jeszcze jedna uwaga natury ogólnej dotycząca prezentowania wyników liczbowych w tabelach. W publikacjach ograniczamy się do prezentacji wyników jako średnia \pm SD (dla zmiennych o rozkładzie normalnym) lub mediana i zakres: min-max (lub zakres: Q1-Q3) (dla zmiennych niespełniających kryterium rozkładu normalnego). Przedstawienie wszystkich wartości opisowych, które uzyskujemy w programach statystycznych nie stanowi wartości dodanej.

Dyskusja stanowi wartościowy element dysertacji. Dyskusja została napisana bardzo starannie z podziałem na paragrafy stosownie do przeprowadzonych analiz. Jako szczególnie cenny uważam paragraf 5.3 dyskusji poświęcony FGF23. Bardzo sprawny sposób prowadzenia dyskusji świadczy o gruntownej znajomości i zrozumieniu omawianej problematyki. Swoboda z jaką lek. Agnieszka Byrwa-Sztaba interpretuje wyniki własne oraz odnosi je do danych z innych publikacji świadczy o dojrzałości naukowej. Doktorantka rzeczowo omawia potencjalne mechanizmy obserwowanych działań niepożądanych leczenia bisfosfonianami. Moją uwagę zwrócił fragment dotyczący niedokrwistości. Czy doktorantka brała pod uwagę jatrogeny efekt częstych pobrań krwi niezbędnych do monitorowania prowadzonej terapii? Czy możliwe do oszacowania są straty krwi tą drogą u badanych pacjentów?

Pozytywnie oceniam zamieszczony na końcu dyskusji fragment, w którym Doktorantka snuje rozważania co do przyczyn braku związku stężenia FGF23 z objawami niepożądanymi leczenia bisfosfonianami oraz rozważa kierunki dalszych badań. Proponowałabym, aby Doktorantka na końcu dyskusji podsumowała zarówno mocne strony badania, jak i jego ograniczenia, co jest niezbędne w przypadku planowania publikacji.

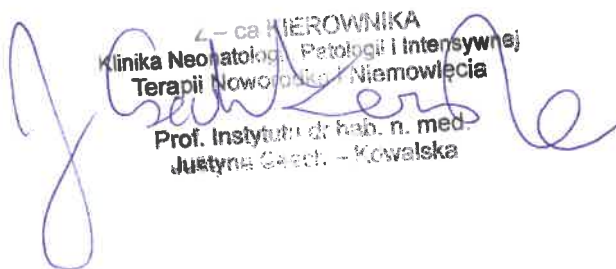
Sformułowane przez doktorantkę wnioski stanowią odpowiedzi na postawione przez doktorantkę pytania badawcze. Jednak spodziewałabym się aby jako pierwszy został

przedstawiony wniosek będący odpowiedzią na podstawowy cel badania. Sugerowałabym również aby przeredagować wniosek 3, celem uniknięcia powtórzenia wyników badania.

Podsumowanie

Przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską lek. Agnieszki Byrwy-Sztaby, pomimo zgłoszonych przeze mnie uwag dotyczących poszerzenia wstępu o zmiany w klasyfikacji OI, prezentacji wyników (zbędne tabele/ryciny), potrzeby niewielkiej modyfikacji wniosków czy też drobnych uchybień stylistycznych, oceniam jako wartościową i przygotowaną z dużą starannością. Zgłoszone uwagi nie umniejszają zasadniczej wartości pracy i z powodzeniem mogą zostać uwzględnione przy przygotowaniu manuskryptu do publikacji. Rozprawa lek. Agnieszki Byrwy-Sztaby stanowi oryginalne rozwiązanie problemu badawczego, wskazuje na umiejętności Doktorantki do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej a jednocześnie szeroką wiedzę teoretyczną oraz doświadczenie kliniczne w zakresie podjętego tematu. Niewielka liczba prac dotyczących IGF23 u pacjentów z OI jest istotnym argumentem za nowatorskim charakterem oraz wartością poznawczą przeprowadzonej przez Doktorantkę pracy.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Agnieszki Byrwy-Sztaby spełnia warunki określone w art. 13 ust 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017 r. poz .1789 ze zm.) w związku z art. 179 ust.1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018r. poz. 1669 z późn.zm). W związku z tym wnioskuję do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Agnieszki Byrwy-Sztaby do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej
Terapii Noworodka i Niemowlęcia
Prof. Instytutu dr hab. n. med.
Justyna Gałczyńska-Kowalska