Dr hab. n. med. Renata Stawerska, prof. Uczelni
Klinika Endokrynologii Wieku Rozwojowego
Katedry Endokrynologii i Chorób Metabolicznych,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Łódź, 01.06.2022

Recenzja Rozprawy Doktorskiej

pracy doktorskiej mgr Moniki Paluchowskiej

pt. Wyniki leczenia hormonem wzrostu niskorosłych dzieci, urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR)

Pani mgr Monika Paluchowska podjęła się niezwykle ciekawej i ważnej – zarówno z punktu widzenia klinicznego, jak i naukowego – analizy. Dotyczy ona efektów leczenia preparatem ludzkiego rekombinowanego hormonu wzrostu (rhGH) zastosowanego w grupie niskorosłych dzieci urodzonych ze zbyt niską masą ciała w stosunku do wieku płodowego (SGA). Autorka pracy analizowała nie tylko wpływ rocznego leczenia na poprawę tempa wzrastania, ale również na masę ciała oraz na określone parametry morfologii ciała i parametry biochemiczne. Co więcej, wśród danych okołoporodowych i danych z okresu przed włączeniem leczenia, poszukiwała tych czynników, które wpływają na lepszą bądź gorszą odpowiedź wzrostową. W mojej opinii jest to niezwykle cenne opracowanie, pomocne w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Autorce należą się słowa uznania za podjęcie się trudu przeprowadzenia tego badania i uzyskanie naprawdę bardzo wartościowych, ciekawych i pouczających wyników.

Niskorosłe dzieci z SGA kwalifikowane do leczenia rhGH nie mają niedoboru GH *sensu stricto*, a zatem w ich przypadku leczenie to nie jest leczeniem substytucyjnym. Podawanie dodatkowej puli GH może mieć różne skutki, albowiem narastające stężenie mediatora działania GH jakim jest insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 (IGF-1) obserwowane podczas terapii rhGH, może powodować zmiany zarówno w proporcjach ciała dziecka, jak i w składzie ciała. Grupa dzieci niskorosłych z SGA jest niejednorodna i obejmuje dzieci, u których przyczyna wystąpienia SGA jest trudna lub niemożliwa do ustalenia. Lekarz podejmujący decyzję o włączeniu leczenia rhGH u pacjenta z SGA, musi wziąć pod uwagę wszystkie możliwe korzystne i niekorzystne aspekty tej terapii, tak aby leczenie to w pierwszej kolejności nie zaszkodziło dziecku, a w drugiej – przyniosło spodziewane efekty pod postacią poprawy wzrostu ostatecznego. Leczenie preparatem rhGH u dzieci z SGA w Polsce stosowane jest zaledwie od kilku lat, ściśle mówiąc od 2015 roku, a zatem dopiero pojedynczy pacjenci kończą terapię (wraz z zakończeniem procesu wzrastania). Nie mamy zatem zbyt wielu własnych obserwacji, dotyczących zarówno cząstkowych, jak i końcowych efektów terapii. Tym samym, przedstawiona mi do recenzji praca jest niezwykle cennym opracowaniem.

Dysertacja mgr Moniki Paluchowskiej liczy 123 strony i jest podzielona na wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki badań, wnioski i dyskusję. Wyniki badań zaprezentowane są na 11 czytelnych i przejrzystych rycinach i 26 wykresach. Piśmiennictwo obejmuje 145 pozycje, właściwie dobrane i zacytowane.

We wstępie Doktorantka bardzo dobrze scharakteryzowała badaną grupę, wyjaśniła niełatwe zagadnienia nomenklaturowe dotyczące różnic pomiędzy dziećmi z SGA i z IUGR oraz scharakteryzowała różne postaci tych zaburzeń, przedstawiła przyczyny występowania SGA lub IUGR u noworodka, jak również możliwe powikłania tego stanu, w tym zaburzenia wzrastania. Omówiła również prawdopodobne nieprawidłowości w zakresie wydzielania GH i IGF-1 u dzieci, które nie wykazały zjawiska doganiania wzrostu w pierwszych latach życia i w związku z tym kwalifikują się do leczenia preparatem rhGH.

Autorka założyła 5 celów pracy – wśród nich ocenę efektu wzrostowego u dzieci z SGA po pierwszym roku leczenia rhGH oraz poszukiwanie takich czynników wśród danych okołoporodowych, danych z okresu przed włączeniem leczenia i zmian w zakresie parametrów biochemicznych w trakcie terapii, które wpływają na efekty wzrostowe. Cele są prawidłowo i trafnie skonstruowane.

Doktorantka analizowała grupę 41 dzieci z SGA, u których włączono leczenie rhGH w latach 2015-2019 w jednym ośrodku, a które spełniły określone przez Doktorantkę kryteria włączenia do badania i które ukończyły pierwszy rok terapii w tym ośrodku. Wśród dobrze wyznaczonych kryteriów włączenia, jeden z nich wymaga uzupełnienia - Doktorantka określiła go jako wyeliminowanie innych niż SGA/IUGR przyczyn niedoboru wzrostu, jednak ten zapis nie został dokładniej scharakteryzowany. Czy np. wykluczano celiakię? Czy było wykonane badania genetyczne? Czy mogły się znaleźć w tej grupie dzieci z zespołem Silver-Russella? Czy określono występowanie FAS? Co prawda Autorka na stronie 86 dyskusji napisała, że badanie genetyczne były wykonane, ale nie ma informacji na ten temat w Materiałach i Metodach, warto w tym miejscu dopisać tę informację.

Doktorantka podała, iż oceniała urodzeniową masę i długość ciała wg pozycji 68 piśmiennictwa czyli Cheikh i wsp., podczas gdy w Polsce korzystamy z siatek Niklassona i wsp. (pozycja 69), co – jak sadzę wskazuje jedynie na błąd redakcyjny, a nie merytoryczny zaburzający dane wejściowe do pracy. Natomiast bardzo przejrzyście podany został schemat prowadzenia badania i opis pomiarów antropometrycznych. Grupę kontrolną stanowiło tyle samo dzieci, leczonych przez rok preparatem rhGH z powodu niedoboru hormonu wzrostu (SNP) w tym samym ośrodku. Dobór grupy kontrolnej zapewnia wiarygodność przeprowadzonych analiz. Metody statystyczne są prawidłowo zastosowane.

Jeśli chodzi o opracowanie wyników, to muszę przyznać, że zaimponowało mi rzetelne i niezwykle precyzyjne omówienie i przedstawienie poszczególnych analizowanych parametrów, usystematyzowanie uzyskanych wyników i przedstawianie ich w logiczny i racjonalny ciąg zdarzeń, za którym czytelnik podąża z zaciekawieniem. Według mojej opinii uzyskanie takiego efektu w gąszczu zebranych przez Autorkę danych jest niezwykle trudne i należą się za to szczególne wyrazy uznania. Prezentacja wyników badań w postaci idealnie przejrzystych tabel i wykresów ułatwiających zrozumienie omawianych zależności jest naprawdę bardzo dobra. Jedynie Tabela 23 wymaga dodatkowego wyjaśnienia – nie jest jasne, które wyniki różnią się (lub nie) statystycznie.

Biorąc pod uwagę, że Doktorantka nie jest lekarzem i zapewne nie zajmuje się od wielu lat leczeniem dzieci z niedoborem wzrostu należy podkreślić Jej niezwykłe sprawne posługiwanie się takimi pojęciami jak: „wiek kalendarzowy", „wiek wzrostowy" i „wiek biologiczny", czy też „masa ciała w stosunku do wieku wzrostowego", „SDS masy ciała" czy „SDS BMI znormalizowane względem wieku wzrostowego" itp. Z doświadczenia wiem, jakie trudności w zrozumieniu i stosowaniu tych terminów mają lekarze innych specjalizacji niż w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej. Naprawdę doceniam tę wiedzę Autorki.

Bardzo dobrym pomysłem było skompensowane do kilku stron podsumowania wyników badań, tak, aby ostatecznie można było uwypuklić wszystkie najważniejsze wnioski wynikające z badania, czyli te elementy, które różnicowały (lub nie) grupy badane.

Dzięki tym przejrzyście przedstawionym wynikom odkryłam jednak kilka faktów budzących chęć dyskusji: otóż do leczenia rhGH zakwalifikowano dziecko z masą ciała 3010 g jako dziecko SGA. Jest to możliwe ze względu na stosowanie w Polsce wymienionych wcześniej szwedzkich siatek centylowych i zgodne z obowiązującymi kryteriami kwalifikacji. Jednak z obowiązku recenzenta zwracam na to uwagę, iż być może takie dziecko nie powinno być kwalifikowane do bieżącej analizy . Oczywiście nie jest to zarzutem, jednak przy te okazji warto pokusić się o wznowienie dyskusji dotyczącej potrzeby stworzenia siatek centylowych dla polskich noworodków, o które moglibyśmy się opierać podczas typowania niskorosłych dzieci do leczenia rhGH z powodu SGA.

Również w grupie dzieci z SNP znaleźli się pacjenci budzący moją wątpliwość, co do zasadności ich kwalifikacji do leczenia rhGH: 6-letnie dziecko rosnące 7,4 cm/rok czy też 10-letnie dziecko ze wzrostem przed leczeniem na poziomie -1,5 SD. Również w tym przypadku wydaje mi się, iż lepiej byłoby z tej analizy wyłączyć przypadki dzieci niespełniających typowych, standardowych kryteriów włączenia do leczenia rhGH, ze względu na zachowanie klarowności badanej grupy. Te uwagi pozostają jednak zupełnie obocznym wątkiem mojej recenzji i - co więcej - wskazują na rzetelność przeprowadzonej przez Doktorantkę analizy.

Wśród wyników jest wiele naprawdę ciekawych odkryć. Jednym z nich jest fakt, iż wzrost rodziców dzieci z SGA, zarówno matek jak i ojców jest znacznie niższy niż średnia populacyjna. Być może podczas kwalifikacji do leczenia dziecka z SGA powinniśmy brać to pod uwagę i kwalifikować zwłaszcza te dzieci, których różnicy pomiędzy aktualnym wzrostem, a wzrostem rodziców czyli TH SDS – HSDS < -1.0 SD? Ciekawe też wydaje się stwierdzenie faktu, iż dzieci z hipotrofią symetryczną mają mniejszy obwód klatki piersiowej, co może mieć konsekwencje dla dalszych wyników leczenia rhGH.

Ciekawe wnioski dotyczą stężenia lipidów: dzieci z SGA z wyższym wyjściowym stężeniem cholesterolu i triglicerydów cechowały się gorszym przyrostem wzrostu w ciągu pierwszego roku terapii. Co ciekawe, liczba dzieci, u których stężenie tri glicerydów było podwyższone zwiększyła się podczas terapii. Biorąc pod uwagę, iż dzieci z SGA są narażone na częstsze występowanie zaburzeń metabolicznych, tym większy nacisk należałoby - dzięki wnioskom Doktorantki - kłaść na zalecenia dietetyczne dla tych pacjentów zarówno przed, jak i podczas terapii. Cieszy mnie – jako lekarza praktyka – wykazanie obniżania się procentowej zawartości tkanki tłuszczowej podczas leczenia u dzieci z SGA i korzystny wpływ tego leczenia rhGH na proporcje ciała.

Mam trzy uwagi dotyczące omawiania wyników badań.

Po pierwsze, Doktorantka wykazała, iż dzieci z SGA rosły statystycznie wolniej w pierwszym roku leczenia niż dzieci z SNP, nie mniej należy podkreślić, że tempo wzrastania było istotnie wyższe w tej grupie niż przed leczeniem. Zastanawiające jest, czy na tempo wzrastania mogło wpłynąć zastosowania takich samych, jak w grupie SNP, dawek leków. Być może efekty byłyby lepsze, gdyby w grupie SGA zastosowano dawki wyższe. To stwierdzenie wymaga dyskusji. Doktorantka przeanalizowała co prawda stężenia IGF-1 (na podstawie których monitoruje się leczenie) i wykazała, iż w obu grupach stężenie IGF-1 wzrosło istotnie. Ja jednak żałuję, iż nie policzyła wartości IGF-1 SDS i jego przyrostu, co lepiej pokazałoby poprawę tego parametru w grupach. Jest to o tyle istotne, albowiem zakres stężeń IGF-1 różni się istotnie w zależności od wieku i płci dzieci, a wartość IGF-1 SDS obiektywizuje tę daną. Gdyby przyrost IGF-1 SDS był istotnie różny w grupie SGA i SNP, to tempo wzrastania i inne parametry mogłoby zależeć od niego, a zatem pośrednio od dawki leku. Taka analiza byłaby zapewne przydatna w dalszych badaniach Doktorantki.

Z kolei, jeśli chodzi o poziom witaminy D, to przydałaby się informacja czy podczas leczenia rhGH stosowano jednocześnie adekwatną suplementację (czy nawet leczenie) preparatami witaminy D? Skoro aż 18 dzieci miało hipowitaminozę, to wydaje się, iż powinny być one leczone w tym czasie. Czy zatem uzyskane wyniki badań po roku leczenia są przedstawione w oparciu o zasady tej suplementacji/leczenia czy też ich braku?

Po trzecie, Autorka napisała, iż podczas rocznego leczenia rhGH dzieci z SGA traciły, zaś dzieci z SNP zyskiwały na wartości masy ciała względem wzrostu i podaje, że dla dzieci z SGA przed i po roku leczenia zmiana ta jest ujemna i wynosi dla znormalizowanej masy ciała: -0,05 SD, a dla BMI: -0,09, podczas gdy dla dzieci z SNP jest ona dodatnia i wynosi: +0,1 dla masy ciała i +0,12 dla BMI (strona 62 i powtórzone tych wyników w podsumowaniu na stronie 82).

Jednak w Tabeli 19 wartości te mają odwrotne znaki (czyli „+" i „-") i wynika z nich, że dzieci z SGA przybywają, zaś z SNP szczupleją podczas terapii.

Poza tym, zapewne wkradł się chochlik drukarski do Tabeli 18, gdyż wartości SDS BMI w obu grupach są identyczne pod względem średniej i jej odchylenia standardowego, jak również wartości minimalnej i maksymalnej, zaś Autorka podaje, że istnieje różnica statystyczna pomiędzy grupami w tym zakresie. Konieczne jest wyjaśnienie tej kwestii, gdyż zmiany w zakresie masy ciała i ich wpływ na stężenie lipidów i procentową ilość tkanki tłuszczowej są jednym z wniosków Rozprawy.

Dyskusja jest celowa, rozsądna i rzeczowa. Jest prowadzona systematycznie, z żelazną konsekwencją analizując krok po kroku każdy element uzyskanych wyników badań i zestawiając je z danymi z piśmiennictwa i swoimi doświadczeniami. Dziękuję zwłaszcza za fragment dotyczący brania pod uwagę wzrostu rodziców, podczas kwalifikacji do leczenia, jak również używania w Polsce szwedzkich siatek centylowych.

Autorka obiektywnie zauważa słabsze punkty pracy (niewielką liczebność grupy, jedynie pierwszy rok leczenia, heterogenność grupy badanej) i ustosunkowuje się krytycznie do uzyskanych wyników.

Wnioski są właściwą i adekwatną odpowiedzią na wszystkie postawione cele pracy. Mam jedynie prośbę o doprecyzowanie wniosku 5: „podwyższone stężenie cholesterolu i triglicerydów u dzieci z

SGA przed leczeniem miało wpływ na szybkość wzrastania w trakcie pierwszego roku leczenia hormonem wzrostu" – ale Doktorantka nie napisała jaki to wpływ: korzystny czy niekorzystny.

Proponowałabym również wprowadzenie drobnych poprawek terminologicznych. Pierwsza z nich dotyczy nazwy insulinopodobnego czynnika wzrostowego czyli IGF - koniecznie trzeba dopisać, iż chodzi o typ 1, zaś w przypadku białka wiążącego IGF – czyli IGFBP, że to typ 3 tego białka. Insulinopodobnych czynników wzrostowych, jak i ich białek jest więcej i stąd potrzeba tego doprecyzowania.

Termin „wiek kostny" – uważam, że warto ujednolicić nazewnictwo badania, w oparciu o które ocenia się ten parametr. Jest to badanie radiologiczne kośćca niedominującej ręki i nadgarstka, a nie: dłoni, czy samego nadgarstka (str. 30), czy śródręcza (str. 32). Wreszcie termin „Basis siedzeniowa" (str. 33), proponowałabym zmienić na lepiej brzmiący.

W streszczeniu warto dodać podstawowe parametry grupy badanej (SGA) i kontrolnej (SNP), czyli liczebność, rozkład płci, wiek, poziom niedoboru wzrostu czyli wartość HSDS, BMI SDS oraz stosowane dawki rhGH.

Podsumowując, w mojej opinii cała rozprawa napisana jest z dużym wyczuciem tematu, świadczy o gruntownej teoretycznej wiedzy mgr Moniki Paluchowskiej na temat dzieci urodzonych z niską masą ciała oraz leczenia preparatem hormonem wzrostu. Wysoce oceniam umiejętności Doktorantki w zakresie samodzielnego prowadzenia badań naukowych na etapie projektowania badania i jego realizacji, a następnie wykonywania analizy uzyskanych wyników i wysnucia z nich odpowiednich, racjonalnych, logicznych wniosków. Na szczególne uwagę zasługuje bardzo dobra prezentacja graficzna wyników oraz znakomicie poprowadzona dyskusja. Problem naukowy, który postawiła przed sobą Doktorantka jest oryginalny i został on prawidłowo rozwiązany i przedyskutowany. Mam nadzieję, że Kandydatka będzie kontynuować badania - z czasem - przygotując kolejne opracowania tego tematu i dostarczając nam dalszych niezwykle cennych wskazówek, co do kwalifikacji i prowadzenia terapii rhGH w grupie dzieci z SGA.

Należy zatem stwierdzić, iż rozprawa doktorska mgr Moniki Paluchowskiej spełnia zgodnie z § 6.3 rozporządzenia MNiSW z dnia z dnia 30.01.2018 w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz.U. 2018 poz. 261) wszystkie wymagania stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr Moniki Paluchowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Endokrynologii Wieku Rozwojowego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
dr hab. n. med. Renata Stawerska, Prof. uczelni