



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Klinika Pediatrii, Hemato-Onkologii i Gastroenterologii Dziecięcej PUM

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Urasiński

71-252 Szczecin, ul. Unii Lubelskiej 1

tel. 91 425 31 39, fax 91 425 31 56,

e-mail: klchrdz1@pum.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Katarzyny Smalisz

z Katedry i Kliniki Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej i Pediatrii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

p.t.

„Analiza zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci”

Promotor: dr hab. n. med. Anna Klukowska

Hemostaza w wieku dziecięcym różni się od hemostazy dorosłych, a różnice te są tym większe, im młodsze jest dziecko. Sprawia to, iż – w przeciwieństwie do dorosłych - u dzieci skazy krwotoczne występują o wiele częściej, niż zmiany zakrzepowo-zatorowe. Te ostatnie należą bez przesady do chorób rzadkich, choć ich częstość w ostatnich latach wyraźnie wzrosła, zwłaszcza w takich grupach pacjentów, jak dzieci z chorobami nowotworowymi. Nasza wiedza o tych schorzeniach jest wciąż zbyt mała, brakuje opracowań klinicznych dużych grup pacjentów, nie mówiąc o prospektywnych badaniach klinicznych. Autorzy ostatnich zaleceń dotyczących leczenia żyłnej choroby zakrzepowej u dzieci, opublikowanych w ub. roku pod auspicjami Amerykańskiego Towarzystwa Hematologii (ASH; Monaglu P. i wsp. Blood Advances 2018, 22, 3292.) słusznie podkreślają konieczność prowadzenia dalszych badań. Według najlepszej wiedzy recenzenta w Polsce, poza ośrodkiem warszawskim takich badań na dużą skalę nie prowadzono, dobrze więc się stało, że zadania tego podjęła się w swojej rozprawie doktorskiej Pani lek. Katarzyna Smalisz. Wybór tematyki nie jest przypadkiem; jest to kontynuacja i rozszerzenie Jej wcześniejszych badań, których wyniki publikowała przed paru laty (Smalisz-Skrzypczyk K. i wsp. Post Nauk Med., 2013, 9, 640-645). Tematykę badań podjętych przez Doktorantkę uważam za ważną i aktualną, tak z poznawczego, jak i praktycznego punktu widzenia. Praca powstała w kierowanej przez prof. dr hab. med. Michała Matysiaka Katedrze i Klinice Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej i Pediatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, pełniącej w Polsce rolę ośrodka referencyjnego dla dzieci z zaburzeniami hemostazy,

pod opieką pełniącą rolę Promotora dr hab. n. med. Anny Klukowskiej, niekwestionowanego eksperta w dziedzinie zaburzeń hemostazy u dzieci.

Przedstawiona do oceny rozprawa ma układ typowy dla pracy doktorskiej i pod względem edytorskim przygotowana jest bardzo starannie. Liczy łącznie 92 strony numerowane, w tym rozdziały „Spis treści”, „Wykaz stosowanych skrótów”, „Spis rycin” i „Spis tabel”, które pomagają w zapoznaniu się z treścią pracy. Strona ilustracyjna jest raczej skromna; stanowią ją 2 ryciny i 5 tabel skonstruowanych w sposób ułatwiający czytelnikowi zrozumienie wyników badań Autorki. Piśmiennictwo obejmuje 180 pozycji zestawionych według kolejności cytowania, z których zaledwie 1 (odwołanie do podręcznika) to pozycja polskojęzyczna. Istotna część przytoczonych przez Doktorantkę pozycji piśmienniczych opublikowana została po roku 2000. Tekst zawiera także „Streszczenie” w języku polskim oraz „Abstract” w języku angielskim.

Rozdział „Wstęp” napisany jest w formie syntetycznej i hasłowej, daje jednak czytelnikowi dobrą orientację w tematyce rozprawy, a przede wszystkim dobrze uzasadnia cel pracy. Celem tym była według Doktorantki:

1. analiza przyczyn zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci,
2. ustalenie czynników ryzyka zakrzepicy u dzieci oraz
3. ocena wyników leczenia zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci.

Badanie miało charakter retrospektywny i objęło 102 pacjentów w wieku od 2 tyg. do 17 lat z potwierdzonymi zmianami zakrzepowo-zatorowymi, pozostających w latach 2007 – 2017 pod opieką Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i działającej przy tejże Klinice Poradni Skaz Krwotocznych. Pacjentów tych Doktorantka podzieliła na 2 grupy: 70 dzieci (32 chłopców i 38 dziewczynek) bez choroby nowotworowej oraz 32 dzieci (17 chłopców i 15 dziewczynek) ze współistniejącymi nowotworami układu krwiotwórczego i chłonnego (ostra białaczka limfoblastyczna i nieziarnicze chłoniaki złośliwe).

Analizując czynniki ryzyka Autorka uwzględniła parametry kliniczne:

płeć,

wiek aktualny,

wiek w chwili rozpoznania zakrzepicy,

wywiad rodzinny,

przyczynę zmian zakrzepowo-zatorowych takie jak:

- czynniki genetyczne predysponujące do trombofilii (mutacja genu czynnika V typu Leiden, mutacja G20210A genu protrombiny, niedobór białka S, niedobór białka C, niedobór antytrombiny,
- podwyższone stężenie czynnika VIII, podwyższone stężenie czynnika von Willebranda)
- zabiegi chirurgiczne, zakażenia, zaburzenia biochemiczne (hiperhomocysteinemia, dyslipidemie),
- zespoły mieloproliferacyjne (samoistna nadpłytkowość, czerwienica prawdziwa),
- choroby reumatologiczne (wtórny zespół antyfosfolipidowy)
- przyczyny noworodkowe: wcześniactwo, zamartwica, cewnikowanie dużych naczyń,
- wady wrodzone: wady serca, wady układu ruchu
- choroby nowotworowe.

Autorka dokonała także analizy wyników badań laboratoryjnych pacjentów objętych badaniem. Analiza ta objęła wyniki badań krwi obwodowej: morfologii, stężenia cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, białka C-reaktywnego. Szczegółowej analizie poddała także parametry układu krzepnięcia u badanych pacjentów: INR, czas kaolinowo-kefalinowy, stężenie fibrynogenu, stężenie antytrombiny i D-dimerów, wyniki badań genetycznych: mutacji genu czynnika V Leiden oraz mutacji G20210 genu protrombiny oraz wyniki badań immunologicznych: antykoagulantu toczniowego i przeciwciał antyfosfolipidowych w klasach IgM i IgG.

Doktorantka oceniła także lokalizację zmian zakrzepowo-zatorowych, sposób leczenia i jego wynik, w szczególności wystąpienie zespołu pozakrzepowego oraz nawrotów zakrzepicy.

Na prowadzenie badań Autorka uzyskała w dniu 14 lutego 2012 r. zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Kopia dokumentu stwierdzającego, iż Komisja przyjęła do wiadomości informację o badaniu „Analiza zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci” oraz nie zgłasza zastrzeżeń do w.wym. rozprawy, sygnowana przez Przewodniczącą Komisji, P. dr hab. med. Beatę Tarchalską-Kryńską stanowi załącznik do pracy.

Analizując uzyskane wyniki za pomocą metod statystyki opisowej oraz właściwie dobranych, podstawowych testów statystycznych Doktorantka wykazała, że:

- u dzieci i młodzieży bez choroby nowotworowej przeważają przypadki zakrzepicy żyłnej, a najczęstszą lokalizacją są żyły głębokie kończyn dolnych i zatoki żyłne ośrodkowego układu nerwowego. Najczęstszą przyczyną wystąpienia zakrzepicy była wrodzona trombofilia, przede wszystkim niedobór antytrombiny i białka S, następnie mutacje genu czynnika V Leiden,

niedobór białka C i mutacje genu protrombiny. Częstymi przyczynami zakrzepicy okazały się także zakażenia i zabiegi chirurgiczne.

- w grupie dzieci z chorobą nowotworową 97% przypadków stanowili pacjenci z zakrzepicą żylną, dotyczącą przede wszystkim cewnika centralnego, a jej przyczyną były obecność cewnika centralnego i leczenie l-asparaginazą. Czynniki genetyczne trombofilii obecne były jedynie w 5 przypadkach. W leczeniu pacjentów z zakrzepicą wnikającą chorobę nowotworową stosowano rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu miejscowo bądź systemowo i/lub heparynę drobnocząsteczkową, we wszystkich przypadkach stwierdzając całkowite ustąpienie zakrzepu.

W rozdziale „Dyskusja” Doktorantka porównała wyniki własnych obserwacji z wynikami innych autorów, sięgając po najnowsze piśmiennictwo i wykazując bardzo dobrą znajomość zagadnienia. Ważnym jest także, iż uczyniła to w sposób przystępny nawet dla niezaznajomionego z tematyką czytelnika, posługując się przy tym bardzo poprawną polszczyzną.

Opierając się na wynikach badań własnych i umiejętnie korzystając z wyników badań innych autorów, Doktorantka sformułowała następujące wnioski:

1. Najczęstszą lokalizacją zakrzepicy u dzieci są żyły głębokie kończyn.
2. Najczęstsze przyczyny zakrzepicy w tej grupie wiekowej to wrodzone trombofilie, zakażenia i zabiegi chirurgiczne.
3. U wszystkich dzieci bez choroby nowotworowej, z przebytą zakrzepicą wskazane są badania diagnostyczne w kierunku wrodzonej trombofilii.
4. Dominującą lokalizacją i przyczyną zakrzepicy u dzieci z chorobą nowotworową jest cewnik centralny.
5. Czynnikiem ryzyka wystąpienia zakrzepicy u dzieci z chorobą nowotworową jest leczenie l-asparaginazą. Rzadkie współistnienie trombofilii u dzieci z chorobą nowotworową jako dodatkowego czynnika ryzyka wskazuje, że badania w tym kierunku nie powinny być rutynowo wykonywane.
6. Zakrzepica u dzieci z chorobą nowotworową dobrze odpowiada na leczenie.

Wnioski te, w przekonaniu recenzenta znajdują oparcie w wynikach badań własnych Doktorantki i są w pełni uzasadnione. Ważnymi z praktycznego punktu widzenia są zwłaszcza te wskazujące na potrzebę prowadzenia badań genetycznych uwarunkowań trombofilii u dzieci ze zmianami zakrzepowo-zatorowymi bez współistniejącej choroby nowotworowej i jednocześnie brak wskazań do takich badań u dzieci z zakrzepicą i chorobą nowotworową. Ciekawym jest także spostrzeżenie, że

u dzieci najczęstszymi czynnikami uwarunkowanymi genetycznie były niedobór białka S i niedobór antytrombiny, a nie – jak się powszechnie uważa – mutacja genu czynnika V Leiden czy mutacja genu protrombiny (Zawilska K. Hematologia 2013, 35-42).

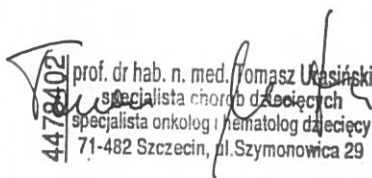
Z obowiązku recenzenta krytyczna lektura rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Smalisz nasuwa kilka uwag, które – może poza jedną - mają tylko i wyłącznie charakter edytorski.


1. Recenzent podziela czytelny „między wierszami” co najmniej przychylny stosunek Autorki do leczenia trombolitycznego z zastosowaniem rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu, jednak lek ten nie został zarejestrowany dla dzieci, a leczenie trombolityczne, poza przypadkami zatorowości płucnej nie jest rekomendowane w „ASH Guidelines 2018”. Może warto więc wspomnieć o tym wyraźniej, niż czyni to Autorka w rozdziale „Dyskusja” (str. 72).
2. Autorka słusznie używa terminu „antytrombina”, co może wprowadzać czytelnika w pewną konfuzję, bowiem większość z nas używa wciąż nieaktualnej już nazwy „antytrombina III”. Byłoby ciekawym dla czytelnika, gdyby Autorka zechciała te różnice nomenklaturowe wyjaśnić.
3. Rozpoznanie zakrzepicy stawiane jest na podstawie badań obrazowych, tymczasem w pracy nie znalazłem ani jednej ilustracji takich badań. Aspekt kształceniowy pracy wzrósłby, gdyby w tekście znalazły się ilustracje takich badań.
4. W „Wykazie skrótów” nie znalazłem wyjaśnienia skrótów użytych przez Doktorantkę w legendzie ryc. 1. (str. 36). Są one zrozumiałe dla każdego hematologa dziecięcego, jednak czytelnik o innej specjalności może mieć z ich zrozumieniem pewien kłopot.
5. Rozdział „Piśmiennictwo” wymaga uzupełnienia braków, np. poz. 1. powinna brzmieć: J. Windyga, T. Pasiński, A. Torbicki (red.) Zakrzepy i zatory. PZWL Warszawa 2014. Uwaga ta dotyczy także poz. 75 i 91.
6. „Chochlik drukarski” wkraść się w numerację wniosków w rozdziale „Streszczenie”, bowiem ta zaczyna się od liczby 8 (str. 76).

Żadna z tych uwag nie zmienia mojego przekonania o dużej wartości poznawczej pracy, jak również o jej istotnym walorze praktycznym. Autorka w sposób samodzielny, rzetelny i dojrzały zanalizowała istotny problem kliniczny, dochodząc do wartościowych wniosków o niewątpliwym aspekcie praktycznym. Przedłożona mi do oceny praca lek. Katarzyny Smalisz spełnia wszelkie wymogi Ustawy z dnia 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.) w związku z art. 179 ustawy z dnia 3 lipca 2019 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.) stawiane rozprawom doktorskim. Zwracam się przeto do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Katarzyny Smalisz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Szczecin, 12 lipca 2019 r.


4478402 prof. dr hab. n. med. Tomasz Uściński
specjalista chorób dziecięcych
specjalista onkolog i hematolog dziecięcy
71-482 Szczecin, pl. Szymonowicza 29


POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
W SZCZECINIE
Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej
KLINIKA PEDIATRII, HEMATO-ONKOLOGII
I GASTROENTEROLOGII DZIECIĘCEJ
71-252 Szczecin, ul. Unii Lubelskiej 1
tel. +48 91 425 31 39, fax +48 91 425 31 56