

Kliniczny Oddział Chirurgii  
Ortopedyczno-Urazowej,  
Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej  
Śląski Uniwersytet Medyczny

**Recenzja rozprawy doktorskiej**

**Lek. Magdaleny Pieniężnej-Ćwirko**

**„Ocena wpływu podania autogennych czynników wzrostu na przebudowę przeszczepów kostnych w stawach rzekomych trzonów kości przedramienia”**

Niepowodzenia leczenia złamań pod postacią zrostu opóźnionego, braku zrostu oraz stawów rzekomych stały się inspiracją do podjęcia szeregu badań, których celem jest stworzenie optymalnych warunków koniecznych do prawidłowego przebiegu regeneracji kości. Istnieje wiele skutecznych sposobów wspomagania procesów gojenia. Obecnie coraz powszechniej stosowane są biologiczne metody stymulacji osteogenezy. Z przytoczonych przez Doktorantkę badań Lyncha wynika, iż do prawidłowego przebiegu procesów regeneracji tkanki kostnej konieczne są trzy składowe. Pierwszą z nich jest rusztowanie lub nośnik, którym może być materiał kostny pochodzenia autogenego lub obcego, materiały syntetyczne resorbowalne lub nieresorbowalne. Drugim elementem są cząstki przenoszące sygnał procesu gojenia, których przykładem są: morfogeny, hormony, witaminy, a przede wszystkim, znajdujące się m.in. w ziarnistościach płytek krwi, czynniki wzrostu. Ostatnią składową są komórki, na które oddziałują czynniki wzrostu, tj. komórki niezróżnicowane – macierzyste i progenitorowe, komórki zdeterminowane, na przykład preosteoblasty, fibroblasty, chondroblasty oraz komórki zróżnicowane m.in. fibrocyty i osteocyty.

Przedstawiona mi do oceny praca dotyczy właśnie oceny zastosowania biologicznych metod wsparcia procesów gojenia w stawach rzekomych. Podjęty temat pracy badawczej przez Doktorantkę uważam za bardzo ciekawy, aktualny, oryginalny oraz co najważniejsze w pełni uzasadniony.

Praca Autorki obejmuje 51 stron starannie opracowanego maszynopisu. Zawiera ona 24. stronicowy wstęp, 1. Stronicowy opis celów pracy, 2. strony tekstu dotyczącego materiału i metod badawczych. Wyniki badań zajmują 9 stron i są ilustrowane czytelnymi wykresami i tabelami. Omówienie wyników zajmuje 2 strony, pracę kończą 2 wnioski główne i 2 dodatkowe. Autorka powołuje się w swojej pracy na 104 pozycję piśmiennictwa. Piśmiennictwo cytowane pochodzi w przewadze z publikacji po 2000 roku. W pracy zamieszczono również dwa 1. stronicowe streszczenia w języku polskim i angielskim.

Z formalnego punktu widzenia rozprawa ta spełnia więc kryteria pracy naukowej na stopień doktora nauk medycznych.

Doktorantka we wstępie przedstawia epidemiologię i leczenie złamań trzonów kości przedramienia, gdzie potencjał biologiczny procesów regeneracyjnych po złamaniu w porównaniu do nasad jest stosunkowo niewielki, a w połączeniu z małą powierzchnią przylegania odłamów stanowi znaczne zagrożenie dla prawidłowego przebiegu procesu gojenia.

Następnie Doktorantka bardzo wnikliwie i starannie opisuje aktualną wiedzę na temat budowy tkanki kostnej oraz biologii samego procesu gojenia.

Autorka prawidłowo przedstawia, iż w przypadku złamań bez napięć mechanicznych w szczelinie przełomu, dochodzi do pierwotnego, naczyniopochodnego zrostu, polegającego na wrastaniu w miejsce uszkodzenia kości naczyń krwionośnych otoczonych komórkami mezenchymy, które następnie ulegają przekształceniu w tkankę kostną. Wskazuje, że w przeważającej większości przypadków gojenie przebiega na podłożu chrzęstnym. W fazie reparacji dochodzi do chondrogeny niezróżnicowanej tkanki mezenchymalnej i aktywacji komórek osteo- i chondroprogenitorowych okostnej.

W przebiegu gojenia na podłożu chrzęstnym większość autorów, podobnie jak Doktorantka, wyróżnia trzy fazy, które odzwierciedlają istotne morfologicznie zmiany zachodzące w miejscu złamania, tj. reakcję zapalną i proliferacyjną, formowania kostniny oraz fazę przebudowy i modelowania. Zdaniem wielu autorów zakres i czas trwania pierwszej fazy,

jako wczesnego okresu gojenia złamań kości, w której płytki krwi odgrywają ważną rolę, ma istotny wpływ na dalszy przebieg procesów regeneracji. Ten podrozdział jest wzbogacony rycinami Doktorantki, co dodatkowo podnosi wartość rozprawy.

W kolejnej części wstępu Doktorantka szczegółowo opisuje czynniki wzrostu, w tym pochodzenia trombocytarnego, a także czynniki ryzyka powstania zaburzeń gojenia złamanej kości oraz metody ich leczenia. Następnie szczegółowo opisuje przeszczepy kostne i osocze bogatopłytkowe (PRP), przedstawiając aktualną wiedzę na temat ich właściwości i zastosowania.

Celem niniejszego badania była ocena wpływu osocza bogato płytkowego na czas osiągnięcia przebudowy przeszczepów kostnych w stawach rzekomych trzonów kości przedramienia u ludzi.

Materiał kliniczny pracy stanowili pacjenci leczeni operacyjnie w Klinice Chirurgii Urazowej Narządu Ruchu i Ortopedii CMKP z powodu aseptycznego stawu rzekomego trzonów kości przedramienia w latach 2001 – 2014. Do pracy włączono 76 pacjentów; 49 mężczyzn oraz 27 kobiet. Na podstawie radiogramów obserwowano przełom kostny, a za kryterium włączenia wyznaczono przebycie operacji naprawczej stawu rzekomego trzonu kości przedramienia z suplementacją przeszczepami kostnymi, analizując podanie lub nie PRP, rodzaju przeszczepów, typu zastosowanej stabilizacji, wiek oraz płeć pacjenta.

Z informacji zawartej w rozdziale Wyniki wynika, iż PRP podano u 55 pacjentów, uzyskując u 42 zrost kostny; u 39 pacjentów wykonano stabilizację złamania metodą LCP, otrzymując u 31 zrost kostny; u 42 chorych zastosowano przeszczep mrożony, uzyskując u 27 zrost, a u 34 chorych przeszczep kostny autogenny, uzyskując zrost u 25.

Analiza wieloparametryczna wg Coxa wykazała, iż podanie PRP i zastosowanie stabilizacji LCP znamienne wpływa na ostateczny wynik uzyskania zrostu odłamów, a wyniki badań zostały porównane w rozdziale Dyskusja z innymi pracami.

Proponowany projekt badawczy jest nowatorski. W literaturze światowej można znaleźć kilka prac, które oceniały zmiany zachodzące w przełomie kostnym po przebytych złamaniu u ludzi po zastosowaniu wybranych metod leczenia, w tym PRP.

Z obowiązku recenzenta znalazłem w pracy kilka nieścisłości, które przedstawiam poniżej. Nie obniżają one jednak mojej pozytywnej opinii na jej temat.

1. W mojej ocenie został zaburzony podział procentowy rozdziałów pracy doktorskiej tj. wstęp jest za długi lub pozostałe rozdziały za krótkie.
2. Ryc. 6 została wydrukowana z drobnymi błędami tj. znakami zapytania (strona 13)
3. W rozdziale Metodyka badań/Wyniki brakuje tabeli z danymi wszystkich 76 pacjentów, w której czytający mógłby samodzielnie podjąć próbę interpretacji danych; szczególnie że zastosowano u nich równocześnie więcej niż jedną metodę leczenia. Ta nieścisłość została z powodzeniem wypełniona przez Doktorantkę bardzo dobrze dobraną analizą statystyczną wg Coxa.

Dodatkowe uwagi:

1. W opinii wielu klinicystów, i także mojej, rozpoznanie stawu rzekomego (czyli utrwalonego braku zrostu – przyp. Recenzent) nie jest możliwe po 3 miesiącach mimo braku cech gojenia kości w radiogramach. Jednak ten problem od wielu lat wywołuje kontrowersje. Stąd należy traktować moją uwagę jako „dyskusję akademicką”.
2. W przygotowaniu tej pracy doktorskiej do publikacji należałoby włączyć do analizy dodatkowe dane pacjentów, jak np. typ stawu rzekomego, czas od złamania/od ostatniej plastyki stawu rzekomego, ilość przebytych plastyk tego przełomu, czy szerokości szczeliny, a także opisać metodę sedymentacji grawitacyjnej.
3. Wyłączenie pacjentów z zakażeniem w obrębie stawu rzekomego lub nawet tylko jego podejrzeniem uważam za zbyt pochopne z uwagi na fakt, iż w literaturze opisywane są przypadki leczenia PRP zakażonych, przewlekłych ran tkanek miękkich i kości.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska lek. Magdaleny Pieniężnej-Ćwirko jest wartościowa i posiada duży potencjał poznawczy. Stanowi spójną całość tematyczną, zawierając istotne cechy nowatorskie, które będą przydatne w praktyce klinicznej. Praca ta spełnia wszystkie kryteria stawiane osiągnięciom na stopień doktora nauk medycznych.

Powyższe upoważnia mnie do przedłożenia Wysokiej Radzie Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie wniosku o wszczęcie dalszych etapów przewodu doktorskiego i nadanie lek. Magdalenie Pięńskiej-Ćwirko stopnia naukowego doktora nauk medycznych.

KIEROWNIK  
Klinicznego Oddziału  
Chirurgii Onkologiczno-Urazowej,  
Onkologii i Rekonstrukcyjnej  
*dr hab. n. med. Tomasz Bielski*