

UNIWERSYTET MEDYCZNY WE WROCŁAWIU
KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII PEDIATRYCZNEJ
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław; tel 71 736 44 00
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA
NEFROLOGII PEDIATRYCZNEJ
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel. 71 736 44 00, faks: 71 736 44 09

Wrocław, 25.07.2018.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Okarskiej-Napierały pt.:

„Wybrane osoczowe markery powikłań sercowo-naczyniowych
u dzieci z przewlekłą chorobą nerek”

Przewlekłą chorobę nerek (PChN) można bez wątpienia nazwać problemem XXI wieku, i to nie tylko ze względu na jej powszechność, ale przede wszystkim z uwagi na jej złożoność i mnogość powikłań, które w końcowych stadiach choroby obejmują wszystkie narządy i układy. Paradoksalnie, to nie nerki warunkują przeżywalność pacjentów z PChN. Podobnie transplantacja nerki - choć poprawia stan pacjenta, nie prowadzi do jego całkowitego wyleczenia. W debacie nad losem chorego decydujący głos ma układ krążenia i to jego stan warunkuje odległe rokowanie i przeżywalność, zarówno wśród dorosłych, jak i dzieci z PChN.

O zwiększonej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji dorosłych z PChN, narastającej dramatycznie po rozpoczęciu przewlekłej dializoterapii, wiadomo od dawna. Natomiast temat dysfunkcji układu krążenia w przebiegu PChN u dzieci jest ciągle stosunkowo nowy, a badania nad nim nieliczne ze względu na trudności w rekrutacji odpowiednio dużych grup pacjentów. Dlatego przełomowe doniesienia w tej dziedzinie dotyczą ostatnich kilku lat i ukazują poważne odrębności zarówno w funkcjonowaniu serca i naczyń u dzieci z PChN w porównaniu do populacji dorosłych, jak i konieczność poszukiwania wczesnych

markerów powyższych zaburzeń, umożliwiającą nie tylko leczenie powikłań, ale także skuteczne zapobieganie ich powstawaniu. Wybór tematu rozprawy przed Doktorantką jest więc trafny, ponieważ dotyczy aktualnego zagadnienia.

Rozprawa ma typowy układ, jest przejrzysta i rozplanowana. Orientację w tekście ułatwiają wykaz skrótów, spisy tabel i rycin.

Wstęp rozprawy doktorskiej stanowi przegląd aktualnego stanu wiedzy wsparty bogatą (283 pozycje) bazą piśmiennictwa. Na pochwałę zasługuje szeroki kontekst zagadnień klinicznych towarzyszących PChN, szczegółowo opisanych przez Doktorantkę. Stanowi on doskonałą bazę dla późniejszych rozważań teoretycznych, w których obszarze Autorka czuje się równie swobodnie, jak w gąszczu zagadnień praktycznych dotyczących patofizjologii PChN i jej licznych powikłań. Doktorantka umiejętnie interpretuje liczne doniesienia, konfrontując obraz PChN u dzieci z obserwacjami innych badaczy, dotyczącymi zarówno populacji dziecięcej, jak i dorosłych pacjentów z PChN. Ta perspektywa ma zasadnicze znaczenie dla zrozumienia wagi problemu, ponieważ światowa populacja chorych z PChN ciągle rośnie, a dzięki postępom w diagnostyce i leczeniu, dzieci coraz częściej osiągają stadium schyłkowej niewydolności nerek w wieku dorosłym. Wstęp dowodzi również umiejętności syntetycznego przedstawienia dostępnych danych i krytycznego omówienia wyników dotychczasowych badań w grupie pacjentów z PChN. Wnikliwa analiza jest podstawą do zbudowania argumentacji uzasadniającej podjęcie własnych badań, korespondujących z wynikami otrzymanymi przez innych badaczy.

Cele badania zostały nakreślone jasno i precyzyjnie. Doktorantka postawiła przed sobą zadanie kompleksowej oceny stanu układu krążenia u dzieci z PChN w powiązaniu z licznymi parametrami biochemicznymi i potencjalnymi osocзовymi markerami uszkodzenia tego układu. Wybór takich markerów jak NT-proBNP,

Klotho, czy FGF23 dowodzi znajomości najnowszych trendów w badaniach nad układem krążenia. Renalaza i kopeptyna to stosunkowo nowe parametry w tej dziedzinie, decyzja o ich oznaczeniu była więc próbą poszerzenia dostępnego panelu o nowe markery, potencjalnie przydatne w ocenie zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym w przebiegu PChN. Cele pracy są więc nie tylko ambitne i nowatorskie, ale równocześnie głęboko osadzone w kontekście klinicznym, co podnosi wartość pracy i daje nadzieję na wykorzystanie jej wyników w codziennej praktyce.

Materiał został dobrany zgodnie z ogólnie przyjętymi kryteriami rozpoznania PChN i obejmował pacjentów w stadiach 2-5 oraz równoliczną grupę kontrolną dobraną pod względem wieku i płci. Metodyka badań nie budzi zastrzeżeń, prawidłowo wybrano narzędzia analizy statystycznej, uwzględniające liczebność grupy badanej i kontrolnej.

Doktorantka poddała kompleksowej ocenie liczne dane kliniczne, wśród których na uwagę zasługują parametry charakteryzujące w sposób statyczny i dynamiczny funkcjonowanie serca i naczyń krwionośnych, takie jak grubość blaszki środkowej i wewnętrznej ściany tętnic, analiza parametrów fali tętna (np. aortalne ciśnienie skurczowe, rozkurczowe, ciśnienie wzmocnienia, wskaźnik wypełnienia tętnic wieńcowych), pomiar prędkości fali tętna, jednowymiarowe badanie echokardiograficzne serca, klasyczna ocena metodą Dopplera i obrazowanie metodą Dopplera tkankowego, pozwalające na wizualizację regionalnej czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory. Badania zaplanowano w oparciu o nowoczesny warsztat badawczy, umożliwiający wielostronną ocenę kliniczną zmian sercowo-naczyniowych, charakterystycznych dla PChN, w powiązaniu z uznanymi i nowymi osoczowymi markerami powyższych nieprawidłowości.

Autorka dokonała również oceny licznych parametrów biochemicznych, z opisem zastosowanych przy ich oznaczaniu technik oraz użytej aparatury.

Wyniki zostały omówione w rozdziale wzbogaconym o 11 tabel i 19 rycin. Doktorantka konsekwentnie oceniała badane parametry, porównując ich wartości w grupie badanej do wyników otrzymanych w grupie kontrolnej i opisując szczegółowo zależności pomiędzy poszczególnymi wskaźnikami. Wyniki zostały poddane starannej analizie, uwzględniającej w wielu przypadkach nie wartości bezwzględne parametrów, lecz odchylenie standardowe w odniesieniu do norm dla wieku, wzrostu czy masy ciała.

Zgodnie z oczekiwaniami, dzieci z PChN wykazywały większe zaawansowanie zmian w obrębie układu krążenia niż grupa kontrolna, a nieprawidłowości te dotyczyły zarówno wartości ciśnienia tętniczego, jak i parametrów sztywności tętnic czy wskaźnika masy lewej komory. Istotnie statystycznie różnice wykazano również w przypadku obu postaci FGF23, postaci rozpuszczalnej białka Klotho i renalazy. Dodatkowo liczne korelacje między powyższymi parametrami a wykładnikami uszkodzenia naczyń potwierdziły słuszność hipotezy postawionej przez Doktorantkę, według której mogłyby one w przyszłości pretendować do miana wskaźników wczesnego uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego w przebiegu PChN. Jedynie kopeptyna nie wykazała zróżnicowania między grupą badaną a kontrolną, nie stwierdzono również korelacji między tym parametrem a innymi analizowanymi markerami ani wskaźnikami oceny funkcji układu krążenia.

Zwieńczeniem rozprawy jest poprowadzona logicznie dyskusja, w której Doktorantka pokazała umiejętność interpretacji danych w odniesieniu do licznych doniesień światowych, analizowanych wnikliwie i ze zrozumieniem. Na uznanie zasługuje szeroki zakres omawianych zagadnień, obejmujący problemy *stricte*

nefrologiczne, analizowane z perspektywy kardiologicznej, i *vice versa*. Dowodzi to znajomości tematu, ponieważ współczesna wiedza nie pozwala na ścisłe rozróżnienie, co w przebiegu PChN jest przyczyną, a co skutkiem, w interakcji między sercem a nerkami.

Wnioski odpowiadały na postawione na początku rozprawy cele. Najcenniejszym i najbardziej rozbudowanym jest punkt 6, który mógłby być podstawą kilku najważniejszych wniosków płynących z tej pracy.

Rozprawa została przygotowana starannie pod względem redakcyjnym. Doktorantka posługuje się bogatym słownictwem, wykraczającym poza ramy suchego raportu o charakterze naukowym, co sprawia, że całość rozprawy czyta się z przyjemnością i zainteresowaniem. Jest to zapewne wyraz zaangażowania w pracę naukową, którym, cytując same słowa Doktorantki, „zaraziła się” od Promotorów. To bardzo obiecujący symptom, od którego, mam nadzieję, Autorka nie będzie chciała się uwolnić, z korzyścią dla Ośrodka i *Alma Mater*.

Do obowiązków recenzenta należy również konstruktywny krytycyzm, umożliwiający korektę pewnych niedociągnięć i przygotowanie wyników rozprawy do publikacji w dobrym czasopiśmie.

Grupę badaną stanowiło 38 dzieci, co było, zgodnie ze stwierdzeniem Doktorantki, pewnym ograniczeniem tej pracy, jednak potencjalnie korygowalnym przez zastosowanie w analizie statystycznej testów nieparametrycznych, dedykowanych dla grup zmiennych o małej liczebności. Dlatego podstawowym mankamentem doboru materiału nie była mała liczebność grupy, lecz jej niejednorodność. Znalazła ona odzwierciedlenie m.in. w bardzo dużej dysproporcji pomiędzy wartościami średniej i odchylenia standardowego oraz średniej i mediany, tak jak było to widoczne na przykładzie wyników stężenia NT-proBNP w tab.8.

Umieszczenie w tej samej bazie chorych predializacyjnych, dializowanych i po przeszczepieniu nerki, jak również dzieci leczonych immunosupresyjnie i nie otrzymujących tego typu terapii, sprawiło, że w jednej grupie znaleźli się pacjenci o potencjalnie minimalnych i bardzo nasilonych zmianach w układzie krążenia, gospodarce wapniowo-fosforanowej czy kwasowo-zasadowej. Wyniki analiz statystycznych badanych parametrów nie odzwierciedlały więc stanu faktycznego i dużej rozpiętości zmian, tylko „uśredniały” je, niwelując różnorodność, która mogłaby stać się atutem, gdyby odpowiednio liczne grupy (np. G2-G3, G4-G5, lub chorzy dializowani) były porównywane między sobą.

W opisie metodyki użytej przy oznaczaniu potencjalnych markerów uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego zabrakło szczegółów na temat zastosowania techniki ELISA, która weszła wprawdzie do kanonu oznaczeń wielu parametrów w medycynie, ale zastosowanie w jej przypadku przeciwciał poliklonalnych już rutyną nie jest. Wątpliwości może również budzić autorytarne podanie wartości uznanych za prawidłowe w przypadku NT-proBNP. Być może wynikało ono z faktu, że oznaczeń tego parametru nie wykonano w grupie kontrolnej. Wskazane byłoby umieszczenie odnośnika w literaturze, na podstawie którego ustalono graniczną wartość prawidłową.

Drobne uwagi edytorskie dotyczą charakterystyki klinicznej badanej grupy, która powinna być umieszczona w rozdziale „Materiał i metody”, a nie w sekcji wyników. Niektóre z zawartych w rozprawie rysunków były trudne do interpretacji ze względu na ich małe rozmiary, stanowiły też niejednokrotnie powtórzenie wyników z tabel lub tekstu.

Wszystkie powyższe krytyczne uwagi nie umniejszają wartości merytorycznej rozprawy, która stanowi istotny wkład w pogłębianie wiedzy na temat powikłań

sercowo-naczyniowych w populacji dzieci z przewlekłą chorobą nerek. Opracowanie to zawiera elementy nowatorskie, jak ocena renalazy i kopeptyny u dzieci z PChN, jest też przykładem umiejętnego połączenia szerokiego spektrum parametrów o znaczeniu klinicznym z oceną nowych markerów, które być może w przyszłości wejdą do kanonu wczesnych predyktorów ryzyka sercowo-naczyniowego. Zgodnie z zawartymi w rozprawie sugestiami Doktorantki, badanie to powinno być kontynuowane w wymiarze krajowym w ramach współpracy wielośrodkowej, co pozwoli rozszerzyć badaną populację i zwiększy szansę na publikację w renomowanym czasopiśmie.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska pt. „Wybrane osoczowe markery powikłań sercowo-naczyniowych u dzieci z przewlekłą chorobą nerek” 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 (Dz.U. 2016 poz. 882 z późn.zm.). Dlatego przedkładam Wysokiej Radzie I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Magdaleny Okarskiej-Napierały do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,



Dr hab. n. med. Kinga Musiał

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej

Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

dr hab. n. med. Kinga Musiał
specjalista pediatra
specjalista nefrolog
specjalista nefrolog dziecięcy
23 60 695