

Lek. Magdaleny Okarskiej- Napierały pt. „Wybrane osoczowe markery powikłań sercowo- naczyniowych u dzieci z przewlekłą chorobą nerek”

Przewlekła choroba nerek (PChN) to w uproszczeniu stan oznaczający utrzymujące się ponad 3 miesiące nieprawidłowości w budowie lub funkcji tych narządów. W porównaniu do dorosłych, w populacji pediatrycznej nie jest to choroba częsta i posiada specyficzną etiologię. Przykładowo, chorobowość PChN u dzieci i młodzieży naszego kraju wynosi ok. 40 przypadków na milion, a najczęstszymi jej przyczynami są wrodzone anomalie nerek i dróg moczowych, rzadziej zapalenia kłębuszkowe, nefropatie genetyczne czy choroby układowe. Podobnie jak u dorosłych, stan ten związany jest z ryzykiem postępującego uszkodzenia nerek aż do ich schyłkowej niewydolności i konieczności wdrożenia leczenia nerkozastępczego. Patomechanizm utraty czynnych nefronów jest złożony i w znacznym stopniu niemodyfikowalny, wynikający z istoty choroby podstawowej czy wpływu specyfiki wieku rozwojowego. Wykazano jednak, że możliwe jest spowolnienie progresji PChN poprzez leczenie niektórych towarzyszących objawów czy powikłań, jak nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość, kwasica metaboliczna, białkomocz, hiperurykemia czy otyłość. Naruszenie homeostazy organizmu w PChN nasila się wraz z obniżaniem się filtracji kłębuszkowej i obejmuje dodatkowo zaburzenia wodno- elektrolitowe, hormonalne, lipidowe, kostne, odżywiania, wzrastania czy sercowo- naczyniowe. Niewątpliwie rozwój tych ostatnich wpływa na rokowanie, ponieważ stanowią najczęstszą przyczynę zgonów, zarówno u dorosłych jak i dzieci ze schyłkową niewydolnością nerek. Patomechanizm i dynamika powikłań sercowo- naczyniowych u dzieci z PChN różni się jednak znacząco od sytuacji dorosłych, co ma przede wszystkim związek ze specyfiką wieku rozwojowego, odmienną etiologią choroby nerek oraz nieco innym rozkładem częstości czynników ryzyka. Ich rozpoznanie opiera się na ocenie morfologii i funkcji struktur serca i naczyń, jednakże wciąż poszukuje się biomarkerów, które mogłyby odpowiednio wcześniej i w prostszy sposób identyfikować zagrożonych pacjentów.

Przykładem takich poszukiwań jest przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Magdaleny Okarskiej- Napierały, dotycząca oceny wybranych osoczowych markerów powikłań sercowo- naczyniowych u dzieci z przewlekłą

chorobą nerek. Doktorantka wybrała temat aktualny, metodologicznie ambitny i niezwykle istotny dla praktyki klinicznej. Warto podkreślić, że wpisuje się on w zainteresowania, znakomity warsztat i doświadczenie w tej dziedzinie ośrodka, w którym był realizowany.

Praca ma typowy układ, obejmujący streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, cele, materiał i metody, wyniki i ich omówienie, wnioski oraz wykaz piśmiennictwa. Uzupełnieniem jest spis rycin i tabel, wykaz skrótów oraz kopia zgody Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań. Na uwagę zasługuje osobny rozdział dotyczący krytycznej analizy ograniczeń metodologicznych, mogących mieć wpływ na wyniki i ostateczne wnioski.

We wstępie Autorka w sposób bardzo przejrzysty i syntetyczny, w oparciu o aktualne piśmiennictwo, omówiła problematykę PChN u dzieci, w tym definicję, klasyfikację, epidemiologię, etiopatogenezę oraz aspekty kliniczne. Zgodnie z tematem badań szczególnie dużo miejsca poświęciła poszczególnym postaciom powikłań sercowo- naczyniowych, sposobom ich bezpośredniego morfologicznego i czynnościowego rozpoznania, a także analizowanym osoczym markerom uszkodzenia sercowo- naczyniowego, jak N- końcowy prekursor białka natriuretycznego typu B (NT- proBNP), czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF 23), rozpuszczalne białko α - Klotho (sKl), renalaza i kopeptyna. Sposób przedstawienia tych zagadnień świadczy o doskonałym teoretycznym przygotowaniu Autorki do podjętego tematu i stanowi znakomite wprowadzenie do dalszej części rozprawy.

Cel pracy został sformułowany wielowątkowo, ale jasno i logicznie i obejmował ocenę uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego u dzieci z PChN na podstawie badania echokardiograficznego oraz nieinwazyjnych badań budowy i funkcji naczyń tętniczych oraz analizę zależności pomiędzy badanymi biomarkerami a występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych.

Badaniami objęto grupę 38 pacjentów pediatrycznych, w tym 17 dziewczynek i 21 chłopców w wieku od 3 do 18 lat z PChN o różnej etiologii w stadiach od II do V, w tym leczonych nerkozastępczo. Grupę kontrolną stanowiło 38 zdrowych dzieci, porównywalnych do grupy badanej w odniesieniu do wieku i płci. Mimo, względnie niewielkiej liczebności grupy badanej, rozkład częstości poszczególnych stadiów PChN oraz jej przyczyn są reprezentatywne w odniesieniu do ogólnej populacji.

Autorka precyzyjnie i w przejrzysty sposób opisała zastosowaną metodologię, w tym analitykę oznaczeń laboratoryjnych oraz metody oceny morfologicznych

i czynnościowych parametrów układu sercowo- naczyniowego. Przedstawiła również dokładny opis użytych metod statystycznych, których dobór uważam za właściwy.

W kolejnej części rozprawy zostały umieszczone wyniki badań, przedstawione w formie opisowej, graficznej i tabelarycznej. Sposób ich prezentacji jest staranny i logiczny w odniesieniu do założonych celów.

Omówienie wyników zostało przeprowadzone wzorowo. Ma ono formę merytorycznej dyskusji, w której Autorka konfrontuje i analizuje uzyskane wyniki z danymi literaturowymi. Wykazuje się przy tym doskonałą znajomością tematu i umiejętnością posługiwania się piśmiennictwem oraz zwięzłą i przejrzystą formą wypowiedzi. Ostrożny sposób formułowania własnych opinii oraz świadomość ograniczeń metodologicznych, podkreślają dojrzałość i znakomite przygotowanie Doktorantki do pracy naukowej.

Podsumowaniem pracy jest 6 wniosków, które są w pełni uzasadnione w kontekście założonych celów i uzyskanych wyników. Wynika z nich, że za wyjątkiem kopeptyny, analizowane biomarkery istotnie korelują, choć w różny sposób z poszczególnymi wykładnikami uszkodzenia sercowo- naczyniowego. Za szczególnie cenny i nowatorski uważam wniosek odnoszący się do białka Klotho, jako potencjalnego, wczesnego markera uszkodzenia sercowo- naczyniowego. Wymaga to jednak potwierdzenia w badaniach prospektywnych, obejmujących większą grupę chorych, możliwych z powodów epidemiologicznych jedynie we współpracy wieloośrodkowej, do czego Autorkę zachęcam.

Na uwagę zasługuje właściwie dobrane i cytowane, prawie wyłącznie anglojęzyczne piśmiennictwo, obejmujące aż 283 pozycje, opublikowane w zdecydowanej większości w ostatnich latach. Dowodzi to aktualności i istotności zagadnień będących przedmiotem rozprawy.

Jak już podkreślałem praca została napisana w oparciu o dobrze zaplanowane i wykonane badanie, wyróżnia się starannością i dbałością o szczegóły, stąd w mojej opinii zawiera jedynie niewielką liczbę drobnych, głównie edytorskich uchybień, które zalecałbym usunąć podczas przygotowania jej do publikacji.

1. Z informacji zawartej w pracy wynika, że grupa kontrolna składała się z dzieci zdrowych. Brakuje wyjaśnienia w jaki sposób zostały one zrekrutowane do tak kompleksowego badania.
2. Mimo, że charakterystyka grupy badanej została przedstawiona bardzo dokładnie, brak jest podstawowych danych klinicznych pacjentów po przeszczepie nerki.

3. Istnieje niezgodność pomiędzy liczbą pacjentów grupy badanej będących w stadium V PChN umieszczonych w Tabeli 2 (n=6) i omawianych dalej w tekście (n=7).
4. Celem ujednoczenia przekazu, w tytułach i legendach części rycin proponowałbym zastąpić terminy „dzieci z PChN” i „dzieci zdrowe” określeniami „grupa badana” i „grupa kontrolna”, analogicznie do nazewnictwa użytego w tytułach tabel i generalnie w tekście.
5. W statystyce opisowej wartości zmiennych nie spełniające kryteriów rozkładu normalnego powinny być przedstawiane jako mediana i zakres a nie jako średnia i odchylenie standardowe. Dotyczy to przede wszystkim streszczenia pracy, ponieważ w tabelach wyników i w tekście głównym umieszczono zarówno wartości średnich z odchyleniami standardowymi jak i mediany z zakresem, niezależnie od charakteru rozkładu uzyskanych wyników.
6. Poprawa wymaga bardzo niewielka liczba, przypadkowych błędów literowych.

Chciałbym podkreślić, że powyższe uwagi w żaden sposób nie umniejszają merytorycznej wartości pracy, którą przeczytałem z dużą przyjemnością. Niewątpliwie stanowi ona istotny wkład do badań nad poszukiwaniem nowych biomarkerów powikłań sercowo- naczyniowych u dzieci z PChN. Ma ona nie tylko znaczenie poznawcze, ale wnioski z niej płynące mogą mieć praktyczne zastosowanie w postępowaniu diagnostyczno- leczniczym.

W związku z powyższym stwierdzam, że rozprawa doktorska w pełni spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz. U. 2016, poz. 882, z późn. zm.). Dlatego też mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wnioszek o dopuszczenie lek. Magdaleny Okarskiej- Napierały do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Równocześnie z uwagi na wysokie merytoryczne walory oraz wyjątkową staranność w przygotowaniu dysertacji wnioskuję o jej wyróżnienie.

dr hab. n.med. Przemysław Sikora

Lublin 10. sierpnia 2018 r.

KIEROWNIK
Kliniki Nefrologii Dziecięcej
II Katedry Pediatrii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Dr hab. n.med. Przemysław Sikora

