

Prof. dr hab. n. med.

Warszawa, 4 listopada 2019

Anna Jung - Hauska

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej

Wojskowy Instytut Medyczny

ul. Szaserów 128

04-141 Warszawa

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Konstancji Fornalczyk

„Osteopontyna, płytkowy czynnik wzrostu (PDGF-BB) i morfogenetyczne białko kości (BMP-7) jako wskaźnik zagrożenia rozwoju miażdżycy w przewlekłej chorobie nerek u dzieci”.

Zgodnie z Uchwałą Nr 956/IX/2019 Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z dnia 18 września 2019 r. o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Oceny dokonano na podstawie przedstawionej do recenzji rozprawy w języku polskim, przygotowanej w formie zwyczajowo przyjętej dla opracowań w przewodach doktorskich.

Recenzowaną pracę analizowano w zakresie wartości celu badawczego, poprawności metodycznej, redakcji przedłożonej pracy, znaczenia klinicznego oraz praktycznych wniosków wynikających z przeprowadzonych badań.

1. Wartość celu badawczego.

Celem podjętego projektu badawczego, który stał się podstawą rozprawy doktorskiej, była ocena wybranych czynników ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych u dzieci z przewlekłą chorobą nerek (PChN) leczonych zachowawczo oraz dializowanych.

Uwzględniając wiodącą rolę w rozwoju miażdżycy w przebiegu PChN, nieprawidłowości w zakresie gospodarki wapniowo – fosforanowej, autorka podjęła badania cząsteczek zaangażowanych w procesy aterogenezy.

Badano osoczowe stężenia inhibitorów kalcyfikacji - osteopontyny (OPN) i morfogenetycznego białka kostnego- 7 (BMP-7) oraz stymulatora tego procesu płytkowego czynnika wzrostu-BB (PDGF-BB).

Za cele szczegółowe przyjęto uzyskanie odpowiedzi na szereg wiążących się z celem głównym pytań, w tym :

- czy u dzieci z PChN dochodzi do zmian osoczowych stężeń OPN, BMP-7, PDGF-BB w porównaniu z grupą kontrolną i czy zmiany te nasilają się wraz z progresją PChN?
- czy rodzaj terapii nerkozastępczej i czas jej trwania mają wpływ na stężenia badanych białek?
- jak zmieniają się stężenia badanych białek w osoczu pacjentów po pojedynczej sesji hemodializy?
- czy istnieje zależność pomiędzy osteopontyną, PDGF-BB oraz BMP-7 a wybranymi parametrami gospodarki wapniowo-fosforanowej?

Cel główny jak i cele szczegółowe pracy zostały przejrzysto określone.

Wybór tematyki badawczej autorka uzasadniła w szeroko rozwiniętym wstępie dysertacji. Przedstawiła w nim aktualny stan wiedzy o przyczynach miażdżycy u pacjentów z PChN, również grupy dzieci i młodzieży.

Według badań epidemiologicznych są to chorzy obciążeni istotnym ryzykiem powikłań sercowo- naczyniowych, będącym główną przyczyną zgonów w populacji pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Zaburzenia metaboliczne w PChN są złożone , dotyczą nieprawidłowości w zakresie gospodarki lipidowej, zaburzeń przemiany wapniowo- fosforanowej, układu krzepnięcia i innych, w tym syntezy wolnych rodników tlenowych.

Wśród wielu czynników odpowiedzialnych za rozwój zmian aterosklerotycznych u chorych z PChN wskazuje się na nowe cząsteczki białek, które autorzy doniesień wiążą z procesami inhibicji lub stymulacji kalcyfikacji naczyń krwionośnych.

Wiedza o nich aktualnie bazuje na badaniach eksperymentalnych u zwierząt oraz nielicznych opracowaniach klinicznych dotyczących głównie pacjentów dorosłych. Podjęty w tym zakresie projekt badań autorki wpisuje się w nurt nowatorskich dociekań.

2. Poprawność metodyczna.

2.1 Materiał i metody.

Materiał badany stanowiła grupa 69 dzieci leczonych w Klinice Nefrologii Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz Klinice Pediatrii w

Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach z powodu PChN. U większości pacjentów przyczyną przewlekłej choroby nerek były : wrodzone wady nerek i układu moczowego (52,17%), kolejno przewlekłe glomerulopatie (18,8%), torbielowatość nerek (11,59%), zaburzenia neurogenne dolnych dróg moczowych (7,24%), zespół hemolityczno – mocznicowy (2,89%), sepsa (1,44). Przyczyny PChN nie ustalono u 5,79% badanych dzieci .

Grupę kontrolną stanowiło 23 zdrowych dzieci w wieku 5-17 lat (średnio 8,28+/- 3,6 lat) w tym 13 chłopców i 10 dziewczynek, diagnozowanych z powodu moczenia nocnego.

Grupę badaną, dla dalszej analizy, podzielono na trzy podgrupy w zależności od rodzaju leczenia PChN :

I - 40 dzieci (23 chłopców i 17 dziewczynek, w wieku od 3miesiący do 18 lat, średnia wieku 8,98 +/- 3,6 lat) leczonych zachowawczo w 1.-4.stadium PChN

II – 17 dzieci (8 chłopców i 9 dziewczynek, w wieku 12-18 lat, średnia wieku 12,29+/-5,89 lat) dializowanych otrzewnowo

III – 12 dzieci (6 chłopców i 6 dziewczynek , w wieku 10 -18 lat, średnia wieku 15,83+/-2,47lat) poddanych przewlekłej hemodializoterapii.

Charakterystykę badanych w grupach przedstawiono w tabeli nr 3.

Udział dzieci w badaniach poprzedzało wyrażenie świadomej zgody przez rodziców/opiekunów prawnych a także samych badanych pacjentów, którzy ukończyli 16 lat.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (nr.132/2009).

Metodą ELISA oznaczano stężenia w osoczu : OPN,BMP-7, PDGF-BB u każdego z pacjentów grupy I, II oraz grupy kontrolnej. U pacjentów grupy III , hemodializowanych, oznaczenia wykonywano dwukrotnie – przed hemodializą oraz po zakończeniu zabiegu.

Niezależnie od oznaczeń stężeń białek, będących tematem zainteresowania, monitorowano wskaźniki laboratoryjne wydolności nerek, profilu lipidowego, gospodarki wapniowo-fosforanowej, obrazu morfologicznego krwi.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej przy użyciu programu STATISTICA ver.13.

Zastosowane metody badań zostały przeprowadzone zgodnie z przyjętymi standardami oraz z zachowaniem obowiązujących zasad prowadzenia badań klinicznych.

2.2 Wyniki.

Najbardziej istotną częścią pracy są wyniki, które zostały omówione w osobnym rozdziale pracy oraz w dyskusji.

Uzyskane w ramach projektu badawczego wyniki zamieszczono w 25 tabelach oraz 11 rycinach, którym towarzyszy komentarz oraz interpretacja danych z analizy statystycznej.

Wykazano, że u badanych dzieci z PChN, we wszystkich trzech grupach, występują zwiększone osoczowe stężenia osteopontyny oraz morfogenetycznego białka kostnego-7. Natomiast wartości stężeń płytkowego czynnika wzrostu były znacząco obniżone w porównaniu do grupy kontrolnej. Zauważono, że wzrost stężenia OPN oraz obniżenie stężenia PDGF-BB ulegają nasileniu wraz z pogorszeniem się funkcji nerek.

W analizie stężeń badanych białek w odpowiednich grupach dzieci z PChN stwierdzano najwyższe stężenia OPN i BMP-7 w grupie II i III pacjentów dializowanych w odróżnieniu od wyników oznaczeń tych białek w grupie I pacjentów leczonych zachowawczo. Nie znajdowano istotnych różnic między grupą dializowanych otrzewnowo a hemodializowanych.

Najwyższe stężenia OPN znajdowano u dzieci hemodializowanych bezpośrednio przed zabiegiem. Po hemodializie obserwowano znamienne obniżenie stężenia OPN, natomiast stężenia BMP-7 były stabilne. Jest to oryginalna obserwacja autorki, która pozwala przypuszczać, że stężenia osoczowe OPN podlegają wahaniom w zależności od cyklu leczenia co z kolei może być dodatkowym czynnikiem zagrożenia rozwojem kalcyfikacji naczyń.

W analizie korelacyjnej w obu grupach pacjentów leczonych przewlekłą dializą nie wykazano znaczących zależności OPN z wiekiem, wykładnikami zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i lipidowej oraz wskaźnikami czynności nerek.

U dzieci hemodializowanych znajdowano natomiast dodatnie korelacje między BMP-7 a mocznikiem i fosforem oraz ujemne PGDF-BB z wartością iloczynu wapniowo- fosforanowego i cholesterolu- LDL.

W grupie dzieci z PChN leczonych zachowawczo, wartości stężeń OPN i BMP-7 korelowały dodatnio z wiekiem pacjentów i stężeniem kreatyniny, a ujemnie ze stężeniem wapnia w surowicy. Z kolei wartości stężeń BMP-7 korelowały dodatnio również ze stężeniem fosforu w surowicy oraz wielkością wskaźnika wapniowo – fosforanowego.

Interpretacja uzyskanych wyników została przedstawiona w rozdziale poświęconym dyskusji, gdzie doktorantka w sposób krytyczny dokonała analizy własnych spostrzeżeń w odniesieniu do podobnych badań prowadzonych przez innych autorów. Wykazała jednocześnie dobre przygotowanie teoretyczne w zakresie zagadnień związanych z tematem rozprawy.

3. Redakcja przedłożonej pracy.

Przedłożona do recenzji praca ma układ typowy dla rozpraw doktorskich. Kolejne rozdziały zawierają : spis treści, wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki badań, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo, spis tabel, spis rycin, spis używanych w pracy skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim.

Liczne piśmiennictwo cytowane w tekście opracowania zostało zamieszczone w odnośnym rozdziale w porządku alfabetycznym, bez numeracji liczbowej . Pozycje cytowane w tekście są sygnalizowane nazwiskiem pierwszego autora i rokiem kalendarzowym opracowania. Większość cytowanych doniesień pochodzi z ostatnich 10 lat.

W pracy zamieszczono 28 tabel oraz 20 rycin. Na podkreślenie zasługuje bardzo staranna szata graficzna oraz przejrzysta konstrukcja treści zawartych w tabelach i rycinach.

Rozprawa jest opracowaniem obszernym, zawiera 133 strony tekstu, została napisana poprawnym językiem polskim.

Autorka rozprawy nie ustrzegła się przed nielicznymi błędami edytorskimi, które nie wpływają na zasadniczą, wysoką ocenę przedstawionej do recenzji pracy. Niektóre z nich mogą zmieniać sens zamierzonego przekazu i powinny być usunięte w ramach przygotowań tekstu do publikacji (np. brak słowa „ ujemnie” – wiersz 3, str.128 ; wiersz 17, str. 132).

4. Wartość kliniczna i praktyczna wniosków wynikających z przeprowadzonych analiz.

Rozprawa jest zakończona podsumowaniem w postaci pięciu wniosków, które wnoszą nowe informacje do poznawania złożonego patomechanizmu zaburzeń metabolicznych u pacjentów z PChN prowadzących do wczesnego rozwoju miażdżycy.

Wniosek 1. jest odpowiedzią na zasadniczy cel pracy, potwierdza wstępną hipotezę badawczą dotyczącą zmian osoczowych stężeń OPN, BMP-7 oraz PDGF-BB , które w większości są zależne od progresji PChN.

Wnioski 2.,3., 4. mają wymiar praktyczny, który może być pomocny w optymalizacji leczenia nerkozastępczego.

Wszystkie wnioski odpowiadają założeniom celu pracy.

Obserwacje poczynione w wyniku przeprowadzonych badań oraz ustalone na ich podstawie wnioski mają charakter nowatorski u dzieci z PChN i są pierwszymi lub nielicznymi ogłoszonymi w światowym piśmiennictwie.

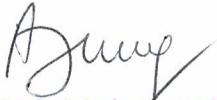
5. Wniosek końcowy.

Rozprawa doktorska lek. Konstancji Fornalczyk na temat: „ Osteopontyna, płytkowy czynnik wzrostu (PDGF-BB) i morfogenetyczne białko kości (BMP-7) jako wskaźnik zagrożenia rozwoju miażdżycy w przewlekłej chorobie nerek u dzieci „ spełnia warunki określone w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym.

Mam zatem zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Naukowej Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Konstancji Fornalczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie opiniowanej rozprawy z uwagi na oryginalne, bardzo dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badanie oraz praktyczne możliwości wykorzystania uzyskanych wyników. Na podkreślenie zasługuje nowatorski charakter podjętego tematu badawczego o czym m.in. świadczy brak lub nieliczna reprezentacja podobnych badań u dzieci z przewlekłą chorobą nerek.

Prof. dr hab. n. med. Anna Jung-Hauska


41796996 Prof. dr hab. n. med.
Anna Jung-Hauska
Specjalista Chorób Dziecięcych
Nefrologii i Alergologii
Warszawa, ul. Margerytki 42