

WYDZIAŁ LEKARSKI W ZABRZU Z ODDZIAŁEM LEKARSKO-DENTYSTYCZNYM,
ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH

Katedra i Klinika Pediatrii

ul. 3 Maja 13/15, 41- 800 Zabrze, sekretariat - tel.(032) 3704 283 (fax. 292)

e-pocztą: pedzab@sum.edu.pl

Kierownik Katedry: Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Ziara

Recenzent: Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska

Zabrze, 05.04.2018 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. med. Katarzyny Jungiewicz-Janusz

” Zastosowanie pomiaru szybkości rozchodzenia się fali tętna (pulse wave velocity) w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u dzieci z zespołem nerczycowym”.

Zgodnie z uchwałą Nr 389/II/2018 Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu przedstawioną w piśmie z dnia 26.02.2018 roku o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Oceniając przedłożoną mi rozprawę na stopień doktora nauk medycznych, dokonam jej charakterystyki w zakresie:

1. wartości celu badawczego
2. poprawności metodycznej
3. redakcji przedłożonej pracy
4. znaczenia klinicznego i praktycznego wniosków wynikających z przeprowadzonych analiz.

1. Wartość celu badawczego

Zespół nerczycowy jest kompleksem zaburzeń biochemicznych z konsekwencjami klinicznymi, które wynikają z dysfunkcji lub też nieprawidłowej budowy elementów stanowiących błonę filtracyjną kłębuszka nerkowego, co prowadzi do wystąpienia znacznego białkomoczu. Do uszkodzenia błony filtracyjnej dochodzi najczęściej na tle immunologicznym. Pomimo ogromnego postępu w dziedzinie biologii molekularnej

i genetyki patogeneza idiopatycznego zespołu nerczycowego (IZN) wciąż pozostaje niejasna. Obecnie najistotniejszą rolę w powstaniu białkomoczu przypisuje się uszkodzeniu podocytów. Dodatkowym czynnikiem, który przemawia za tym, że w idiopatycznym zespole nerczycowym (najczęściej występującą postacią ZN) pierwotnie dochodzi do destrukcji podocytów jest steroidowrażliwość i wrażliwość na leczenie inhibitorami kalcyneuryny. Leki te stabilizują cytoszkielet podocytów, wpływają na ich prawidłowe dojrzewanie i przeżycie, co zapobiega ich uszkodzeniu i ogranicza ujawnienie się białkomoczu. W przebiegu ZN u pacjentów oprócz zaburzeń gospodarki białkowej łącznie z zaburzeniami krzepnięcia, stwierdza się nieprawidłowe wyniki lipidogramu, stężeń hormonów tarczycy oraz skłonność do nawracających infekcji. Obserwuje się również objawy uboczne stosowanego leczenia włączając między innymi zaburzenia gospodarki mineralnej, nadciśnienie tętnicze, otyłość. Wszystkie te czynniki zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań w układzie sercowo-naczyniowym, mogą również wpływać na proces przyspieszonej sztywności naczyń tętniczych prowadząc do kalcyfikacji ich błony środkowej. Dodatkowo utrata białek niskocząsteczkowych z moczem takich jak albumina i fetuina-A, które pełnią funkcję inhibitorów procesu kalcyfikacji tkanek miękkich, może prowadzić do nasilenia powyższych procesów.

Z uznaniem należy więc odnotować, że lek. Katarzyna Jungiewicz-Janusz podjęła się opracowania, ważnego z klinicznego punktu widzenia, zagadnienia jakim jest ocena szyjno-udowej (aortalnej) prędkości fali tętna (ang. carotid-femoral pulse wave velocity; cfPWV) jako metody służącej do oceny sztywności ściany naczyń tętniczych u dzieci z zespołem nerczycowym. W piśmiennictwie podkreśla się, że wzrost cfPWV jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań w układzie sercowo-naczyniowym. Tylko pojedyncze doniesienia sugerują możliwość zwiększenia cfPWV w IZN u dzieci, jednak nadal brakuje bardziej kompleksowej oceny tego zjawiska i czynników na nie wpływających w tej grupie chorych. Wobec powyższego badania przeprowadzone przez Doktorantkę są w tej dziedzinie pionierskie.

We wstępie poza definicją i etiopatogenezą zespołu nerczycowego Doktorantka w sposób dokładny opisała przyczyny hiperlipidemii i dyslipidemii w zespole nerczycowym jako czynnik sprawczy rozwoju powikłań w układzie sercowo-naczyniowym. Kolejne fragmenty wstępu szczegółowo omawiają rolę zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, w tym znaczenie IGF-1 i FGF-23 oraz rolę obniżonego stężenia wapnia, prowitaminy 25(OH)D₃, podwyższonego stężenia fosforanów i parathormonu. Wymienione zaburzenia mają

negatywny wpływ na gęstość mineralną kości pacjentów a także zostały zidentyfikowane jako czynniki ryzyka wapnienia tkanek miękkich, np. błony środkowej naczyń tętnicznych.

Następnie lek. Katarzyna Jungiewicz-Janusz przedstawiła charakterystykę procesu kalcyfikacji błony środkowej naczyń tętnicznych z uwzględnieniem podstaw patofizjologicznych, roli inhibitorów i promotorów kalcyfikacji, wpływu zaburzeń gospodarki lipidowej na procesy kalcyfikacji. Kolejny fragment wstępu został poświęcony dokładnemu opisowi pomiaru prędkości fali tętna jako metody oceny sztywności naczyń tętnicznych wywołanej ich wapnieniem z opisem podstaw fizycznych i fizjologicznych, opisem znaczenia klinicznego oraz omówieniem czynników wpływających na prędkość fali tętna.

Z tego i dalszych fragmentów Rozprawy wynika niezbicie, że Doktorantka jest bardzo dobrze zaznajomiona z przedmiotem wykonywanych badań.

Lek. med. Katarzyna Jungiewicz-Janusz zasadnicze cele pracy podała w 6 podpunktach, które są sformułowane jasno i objęły następujące zagadnienia:

1. Ocenę prędkości fali tętna, jako markera sztywności naczyń tętnicznych w różnych etapach choroby w porównaniu do wartości obserwowanych u dzieci zdrowych.
2. Określenie stężenia fetuiny-A w surowicy i jego wpływu na stopień zeszywnienia naczyń tętnicznych w różnych fazach choroby
3. Ocenę związku między czasem trwania choroby, liczbą nawrotów, wartością ciśnienia tętniczego oraz parametrami antropometrycznymi a prędkością fali tętna u dzieci z zespołem nerczycowym.
4. Ocenę wpływu czynników biochemicznych na prędkość fali tętna u dzieci w różnych fazach idiopatycznego zespołu nerczycowego.
5. Ocenę możliwości wykorzystania pomiaru prędkości fali tętna jako markera ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w badanej grupie chorych.
6. Ocenę czy określenie stopnia zeszywnienia naczyń tętnicznych a następnie jego monitorowanie wpłynie na profilaktykę i leczenie dzieci chorych na idiopatyczny zespół nerczycowy

Należy szczególnie podkreślić, że przeprowadzone przez Doktorantkę badania są pierwszymi, wykonanymi w takim zakresie w dziedzinie nefrologii dziecięcej w Polsce.

2. Poprawność metodyczna

2.1 Materiał i metody

Doktorantka objęła badaniami 48 dzieci z zespołem nerczycowym. W populacji tej zbadano 21 dziewcząt i 27 chłopców w wieku średnio $9,4 \pm 4,3$ lat. Dzieci nie mające ukończonego czwartego roku życia Doktorantka wyłączyła z badania ze względu na trudność w uzyskaniu

właściwej współpracy w trakcie wykonywania pomiarów. Wszyscy pacjenci objęci badaniem mieli prawidłowe stężenie kreatyniny w surowicy oraz prawidłową wielkość filtracji kłębuszkowej (eGFR) określoną według wzoru Schwartza, w odniesieniu do wieku i wzrostu. Badania wykonano podczas ostrego rzutu choroby u 35 pacjentów – grupa R1 oraz w trakcie biochemicznej i klinicznej remisji choroby u 32 pacjentów - grupa R2. U 19 chorych pomiary wykonano zarówno w trakcie rzutu jak i w remisji choroby (część wspólna grup R1 i R2) i właśnie te uzyskane porównawczo wyniki mają największą wartość merytoryczną. Grupę kontrolną stanowiło 22 dzieci, diagnozowanych z powodu monosymptomatycznego moczenia nocnego.

2.2 Wyniki

Wyniki zostały przedstawione w sposób bardzo szczegółowy. Przedstawienie danych i porównania wybranych parametrów przedstawiono w 19 czytelnych i dość dobrze dopracowanych graficznie tabelach oraz 27 wykresach i 2 rycinach. Nieco ujemną stroną jest brak jednostek badanych parametrów oraz brak objaśnień skrótów pod tabelami i wykresami.

Doktorantka w swojej Rozprawie wykazała:

1. Istotne różnice w zakresie masy ciała, BMI, ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i średniego w obu grupach badanych w stosunku do grupy kontrolnej. Pacjenci z ostrym rzutem choroby mieli istotnie niższe stężenie białka całkowitego i albumin, natomiast istotnie wyższe cholesterolu całkowitego, frakcji cholesterolu LDL i HDL oraz trójglicerydów co wynika z istoty choroby.
2. Grupy nie różniły się pod względem stężenia wapnia i fosforu, z wyjątkiem różnicy w stężeniu fosforu między pacjentami pozostającymi w remisji i pacjentami z grupy kontrolnej. Stwierdzono natomiast istotne różnice w aktywności fosfatazy alkalicznej i stężeniu parathormonu między badanymi grupami.
3. Stwierdzono, że średnie wartości ciśnienia skurczowego krwi, MAP oraz prędkości fali tętna (pwv) były istotnie wyższe zarówno w grupie pacjentów z ostrym rzutem choroby, jak i w grupie pacjentów w remisji choroby w porównaniu do grupy kontrolnej.
4. Stężenie fetuiny-A, w obu grupach badanych, było w stosunku do grupy kontrolnej istotnie obniżone. Stężenie fetuiny-A u pacjentów w remisji IZN było wyższe niż w rzucie choroby.
5. Prędkość fali tętna, w ostrym rzucie choroby, korelowała dodatnio z masą ciała, BMI, z ciśnieniem tętniczym skurczowym, rozkurczowym, średnim CT i ciśnieniem tętna, ujemna korelacja natomiast wystąpiła z stężeniem fosforu w surowicy. Prędkość fali

tętna, w remisji choroby, dodatnio korelowała z masą ciała, resztkowym białkomoczem, stężeniem cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, ujemną korelację wykazano także z stężeniem fosforu.

6. Wskaźnik prędkości fali tętna normalizowany do wzrostu, w remisji choroby, wykazywał dodatnią korelację ze stężeniami cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu oraz aktywnością fosfatazy alkalicznej.
7. Ciśnienie skurczowe w rzucie choroby oraz masa ciała i stężenie cholesterolu całkowitego w remisji były niezależnymi czynnikami ryzyka zwiększenia prędkości fali tętna. Stężenie cholesterolu całkowitego w remisji choroby było też niezależnym czynnikiem ryzyka podwyższenia wskaźnika prędkości fali tętna do wzrostu.

3. Redakcja przedłożonej pracy

Rozprawę rozpoczyna spis treści, wykaz skrótów str. 6-7; następnie typowy układ: wstęp: str. 8-24; cel pracy: str. 25-26; opis grupy pacjentów i metodyka badań: str. 27-31; wyniki: str. 32-55; omówienie wyników: str. 56-67; wnioski: str. 68; streszczenie w języku polskim: str. 82-84; streszczenie w języku angielskim: str. 85-87; spis tabel i spis rycin: str. 78-79; spis wykresów: str. 80-81. Piśmiennictwo zawiera 115 pozycji, w tym 111 w języku angielskim i 53 od roku 2013, co jak widać wymagało od Doktorantki znacznego nakładu pracy w zebraniu odpowiedniej literatury.

Praca napisana jest poprawną polszczyzną, dobrze się ją czyta. Skorygowania wymagają drobne błędy stylistyczne oraz przed planowaną publikacją trzeba dopracować graficznie wykresy i tabele i ujednolicić sposób przedstawienia piśmiennictwa.

4. Wartość kliniczna i praktyczna wniosków wynikających z przeprowadzonych analiz

W dyskusji Doktorantka konfrontuje uzyskane przez siebie wyniki w odniesieniu do danych z piśmiennictwa polskiego i światowego. Doktorantka podkreśla, że u dzieci z IZN identyfikacja czynników klinicznych i zaburzeń biochemicznych, które mogą wpływać na zmiany prędkości fali tętna, wydaje się mieć duże znaczenie dla oceny całościowego ryzyka sercowo-naczyniowego, a co za tym idzie dla długości i jakości życia tych pacjentów. Dotychczasowe wyniki są nieliczne i kompleksowo nie ujmują problemu.

Uzyskane w Rozprawie wyniki zachęcają do kontynuacji badań na reprezentatywnej populacji dzieci z IZN w odniesieniu do różnych typów choroby (np. zespół steroidozależny, steroidooporny) oraz do śledzenia dynamiki zmian w aspekcie wieloletnim. W świetle uzyskanych przez Doktorantkę własnych wyników może być celowe wykonywanie badań prospektywnie – np. w odstępach półrocznych - dla oceny przebiegu klinicznego wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych i wdrożenia działań profilaktycznych.

W grupie wszystkich badanych dzieci z zespołem nerczycowym Doktorantka potwierdziła, że nadciśnienie tętnicze jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka wystąpienia powikłań zarówno w układzie sercowo-naczyniowym jak i rozwoju przewlekłej choroby nerek, dlatego też profilaktyka w odniesieniu do czynników ryzyka np. otyłości i hiperlipidemii oraz efektywne leczenie nadciśnienia tętniczego jest ważnym aspektem w opiece nad dziećmi z IZN.

Lek. Katarzyna Jungiewicz-Janusz podkreśla, że Rozprawa jest jednym z bardzo niewielu badań w piśmiennictwie, w których podjęto się oceny prędkości fali tętna u pacjentów z zespołem nerczycowym, zarówno w ostrym rzucie jak i w remisji choroby, w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Doktorantka stwierdziła, że średnia prędkość fali tętna u tych samych pacjentów była istotnie wyższa w ostrym rzucie, w porównaniu z okresem remisji ale obie wartości były podwyższone w porównaniu ze zdrową populacją. Niezmiernie ważną obserwacją, było stwierdzenie pozwalające wnioskować, że u chorych dzieci z zespołem nerczycowym można oczekiwać podwyższonych wartości prędkości fali tętna, która odzwierciedla narastającą sztywność naczyń tętniczych w tej populacji. Dodatkowo liczba przebytych rzutów choroby wykazywała tendencję do zwiększenia prędkości fali tętna u dzieci w okresie remisji. Wymaga to jeszcze potwierdzenia w rozszerzonej grupie badanych.

Ciekawą obserwacją z praktycznego punktu widzenia, co Doktorantka podkreśla, jest spostrzeżenie, że u tych samych pacjentów, stężenie fetuiny-A było znacząco niższe w ostrym rzucie choroby w porównaniu z wartością uzyskaną w okresie remisji. Związek między prędkością fali tętna, a stężeniem fetuiny-A, był wielokrotnie oceniany u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W licznych manuskryptach, autorzy zgodnie potwierdzają istnienie korelacji między przyspieszeniem fali tętna, a obniżonym stężeniem fetuiny-A u tych chorych (dzieci i dorosłych). W badaniach własnych Doktorantka nie wykazała takiej korelacji, ale należy pamiętać, że dzieci chore na IZN mają inne zaburzenia biochemiczne w organizmie w porównaniu z dziećmi z przewlekłą chorobą nerek. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na obniżenie stężenia fetuiny-A u pacjentów z IZN, poza samą jej utratą z białkomoczem, może być zaburzenie metabolizmu tego białka. Brak korelacji między przyspieszeniem fali tętna, a obniżonym stężeniem fetuiny-A w chwili obecnej nie daje podstaw, tak jak Doktorantka zauważa, do wyciągania ostatecznych wniosków na ten temat.

Z obowiązku recenzenta proszę o doprecyzowanie czy prędkość fali tętna w okresie remisji choroby wykazywała dodatnią korelację z wielkością maksymalnego (uprzednio) czy resztkowego białkomoczu.

Mała liczebność badanych grup jest częstą bolączką ośrodków pediatrycznych stąd konieczność współpracy międzyośrodkowej. Zachęcam gorąco Doktorantkę do kontynuacji badań z rozszerzeniem tej grupy pacjentów co podniosłoby walory przyszłych publikacji.

Sformułowane 4 wnioski stanowią w pełni odpowiedź na postawione cele i zadania badawcze.

WNIOSEK KOŃCOWY

Biorąc pod uwagę nowoczesność, wartość merytoryczną pracy, aspekt kliniczny i praktyczny, duży wkład pracy oraz przeprowadzenie rzeczowej dyskusji oceniam Rozprawę jako spełniającą wymagania stawiane rozprawom na **stopień doktora nauk medycznych**.

Mam więc zaszczyt przedłożyć **Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu** wniosek o dopuszczenie lek. **Katarzyny Jungiewicz-Janusz** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

6324679 Prof. dr hab. n. med.
Maria Szczepańska
specjalista pediatra, nefrolog
nefrolog dziecięcy

Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska