Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Katedra i Klinika Nefrologii Pediatrycznej
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław; sekretariat: tel. 71736 44 00, fax 71736 44 09

Prof. zw. dr hab. med. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz medycyny pani Joanny Bagińskiej na temat: "Ocena markerów wczesnego uszkodzenia nerek i stanu odżywienia u dzieci z pęcherzem neurogennym".

Rozprawa doktorska została przygotowana przez lekarz Joannę Bagińską na podstawie trzech publikacji:

1. **Bagińska Joanna Olga**, Liszewska Alicja, Wasilewska Anna, Korzeniecka-Kozerska Agata. The role of appetite-regulating hormones: Ghrelin and leptin in the nutritional status of children with neurogenic bladder due to melomeningocele. Journal of Paediatrics and Child Health 2019: 55, 8, s. 928-931. DOI: 10.1111/jpc.14314
   Impact Factor: 1.710. Punktacja MNiSW: 100.000
2. **Bagińska Joanna Olga**, Korzeniecka-Kozerska Agata. Are tubular injury markers NGAL and KIM-1 useful in pediatric neurogenic bladder? Journal of Clinical Medicine 2021: 10, 10, 8, s. 2353. DOI: 10.3390/jcm10112353
   Impact Factor: 4.242. Punktacja MNiSW: 140.000
3. **Bagińska Joanna Olga**, Korzeniecka-Kozerska Agata. Non-invasive markers in the management of pediatric neurogenic bladder over the last two decades - a review. Advances in Medical Sciences 2021: 66, 1, s. 162-169. DOI: 10.1016/j.advms.2021.02.001
   Impact Factor: 3.287. Punktacja MNiSW: 100.000

Dwie prace mają charakter oryginalny, trzecia przeglądowy. Sumaryczna punktacja prac wynosi: IF-9,239; MNiSW-340. Lekarz Joanna Bagińskia jest pierwszym autorem wszystkich artykułów. Indywidualny udział Autorki w ich powstaniu został jednoznacznie określony, wynosi 80% w pierwszej publikacji, a 90% w dwóch kolejnych i stanowi własny dorobek Kandydatki. Współautorzy prac złożyli stosowne pisemne oświadczenia dotyczące udziału w

przygotowaniu powyższych publikacji i wyrazili zgodę na ich wykorzystanie w pracy doktorskiej lekarz Joanny Bagińskiej.

Przedmiotem rozprawy doktorskiej lekarz Joanny Bagińskiej była ocena markerów wczesnego uszkodzenia nerek i stanu odżywienia u dzieci z pęcherzem neurogennym.
Podjęcie tego tematu uważam za cenne z poznawczego i klinicznego punktu widzenia. Pęcherz neurogenny u dzieci, pomimo postępu medycyny, może być traktowany jako zaburzenie sieroce. Jego wiele aspektów jest niejasnych, niewyjaśnione pozostają mechanizmy regulacji neurogennej i metabolicznej. Nieleczona lub nieprawidłowo leczona neurogenna dysfunkcja dolnych dróg moczowych prowadzi do postępującego uszkodzenia czynności nerek, wg niektórych autorów obserwowanego aż u 58% pacjentów w ciągu pierwszych trzech lat życia. Wiadomo także, że nieprawidłowości związane z odżywieniem, zwłaszcza otyłość, mogą być czynnikiem dodatkowo pogarszającym funkcję nerek, powodując rozwój tzw. nefropatii związanej z otyłością. Istotnym jest zatem określenie wczesnych wskaźników zaburzeń czynności nerek, wyodrębnienie grupy szczególnego ryzyka rozwoju przewlekłej choroby nerek (PChN) i podjęcie leczenia hamującego jej postęp. Jest to szczególnie ważne dla pacjentów z pęcherzem neurogennym i ich rodzin z uwagi na liczną współchorobowość oraz ograniczenia funkcjonowania fizycznego i społecznego, które w sumie prowadzą do niskiej jakości życia.
Niewiele jest prac dotyczących wymienionych problemów u dzieci z wadami dysraficznymi. Tym bardziej należy podkreślić wagę badań przeprowadzonych przez Doktorantkę pod kierunkiem promotor profesor Agaty Korzenieckiej-Kozerskiej.

Przedłożona dysertacja, licząca 56 stron, zawiera wykaz publikacji składających się na rozprawę doktorską, liczbowe zestawienie prac Doktorantki, wykaz skrótów, wstęp, cele rozprawy, omówienie prac oryginalnych, piśmiennictwo, kserokopie opublikowanych prac, streszczenie w języku polskim i angielskim, informację o ilościowym udziale poszczególnych autorów w przygotowaniu publikacji i jego charakterze oraz zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na prowadzenie tematu badawczego (dotyczy prac oryginalnych). W ocenie redakcyjnej należy podkreślić staranność edytorską. Język rozprawy jest poprawny i precyzyjny, przez co dysertacja zyskuje na użyteczności. Piśmiennictwo w całej dysertacji jest odpowiednio dobrane i prawidłowo cytowane w tekście.

We wstępie Doktorantka krótko przedstawiła definicję, etiologię i epidemiologię pęcherza neurogennego, którego najczęstszą przyczyną u dzieci jest przepuklina oponowo-rdzeniowa (MMC; ang. *meningomyelocele*) zaliczana do wrodzonych wad cewy nerwowej. Następnie omówiła powikłania przepukliny oponowo – rdzeniowej, opiekę nefrologiczną nad pacjentem z pęcherzem neurogennym oraz ocenę funkcji nerek u dzieci z tym zaburzeniem.

Pisząc o stanie odżywienia chorych z MMC zwróciła uwagę na ryzyko otyłości, jak i niedożywienia, stwierdzając, iż niedożywienie może być następstwem uszkodzenia nerek. Należy podkreślić, że zmniejszona masa ciała i niski wzrost są charakterystyczne dla dzieci z PChN o wczesnym początku, niezależnie od jej etiologii. Niedożywienie natomiast u pacjentów neurologicznych może wynikać z wielu różnych czynników, m.in. takich jak zwiększone zapotrzebowanie na energię i białko związane z chorobą, zaburzenia motoryczne, utrudniające spożywanie posiłków czy depresja.

Wyjaśnienia wymaga wyróżnienie wśród powikłań deficytu neurologicznego u pacjentów z MMC pęcherza neurogennego i nietrzymania moczu. Zależnie od charakteru neurogennej dysfunkcji pęcherzowo-cewkowej może występować nietrzymanie moczu lub trudności z opróżnieniem pęcherza moczowego. Z punktu widzenia uszkodzenia nerek bardziej niekorzystnym wariantem nie jest nietrzymanie moczu, ale brak lub niepełne opróżnianie pęcherza moczowego, skutkujące wysokim ciśnieniem śródpęcherzowym.

W rozdziale 5 (Cele rozprawy doktorskiej) niejasne jest pierwsze zdanie. Czy (cytuję) „zaburzenia stanu odżywienia" są ujęte jako jedno z wieloukładowych powikłań, które występują u pacjentów z pęcherzem neurogennym czy też „zaburzenia stanu odżywienia" odnoszą się do następstw uszkodzenia nerek (cytuję „..uszkodzenie nerek prowadzące do rozwoju pchn oraz zaburzenia stanu odżywienia."). Interpretacja może być różna, co w tym przypadku ma istotne znaczenie.

Autorka posługuje się określeniem „grupa badawcza", którego deskrypcja jest dwojaka; częściej w naukowym polskim piśmiennictwie używamy nazwy „grupa badana".

W pierwszej oryginalnej pracy przedstawiono wyniki badania, którego celem było określenie w surowicy stężeń hormonów regulujących apetyt: greliny i leptyny oraz ocena ich związku ze stanem odżywienia i fizyczną aktywnością u dzieci z pęcherzem neurogennym w porównaniu do dzieci zdrowych. Praca jest nowatorska. Minęły prawie 4 lat od daty jej publikacji, a wciąż nie ma badań dotyczących adipokin i stanu odżywienia u dzieci z MMC.

Autorka stwierdziła istotnie statystycznie wyższe stężenie leptyny i greliny w surowicy w grupie badanej w porównaniu z grupą referencyjną. Stężenie leptyny korelowało dodatnio z wiekiem oraz Z-score wzrostu, masy ciała i BMI, i było wyższe u dzieci z obniżoną sprawnością fizyczną, ocenioną wg skali Hoffera. Wniosek pierwszy zawarty w omówieniu pracy jest wynikiem i różni się od pierwszego wniosku w pracy oryginalnej. Przeprowadzone badania nie pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie, czy podwyższone stężenie leptyny i greliny jest wynikiem stanu odżywienia (ilości tkanki tłuszczowej) czy też zmiana profilu hormonów wpływa na stan odżywienia.
W ciekawie poprowadzonej dyskusji zabrakło mi ustosunkowania się do podanych w części „Results": wyższego stężenia greliny w grupie dzieci z MMC w porównaniu z grupą referencyjną, braku różnic stężenia greliny w podgrupach wyróżnionych wg skali Hoffera oraz ujemnej korelacji greliny z antropometrycznymi parametrami. Nie wiadomo także, czy ta ostatnia dotyczy obu badanych grup. Interesującym byłoby porównanie stężeń adipokin u dzieci z MMM zakwalifikowanych do podgrup zależnie od BMI (niedobór/prawidłowa masa ciała/nadwaga i otyłość). Zachęcam Doktorantkę do kontynuowania badań w tym obszarze.

W drugiej pracy oryginalnej Autorka oceniła przydatność KIM-1 i NGAL jako markerów wczesnego uszkodzenia nerek u dzieci z pęcherzem neurogennym. Wykazała, że mediana wskaźnika NGAL/kreatynina w moczu była istotnie wyższa w grupie badanej w porównaniu do grupy referencyjnej. Również wartości wskaźnika KIM-1/kreatynina były wyższe w grupie dzieci z pęcherzem neurogennym, ale statystycznie nieznamiennie. Stwierdzono, że nawracające zakażenia układu moczowego, trabekulacja ściany pęcherza w grupie badanej były istotnymi czynnikami związanymi ze wzrostem wskaźnika NGAL/kreatynina w moczu, który dodatnio korelował z grubością ściany pęcherza a ujemnie z jej podatnością. Ponadto wskaźnik NGAL/kreatynina zależał od stopnia aktywności fizycznej pacjentów, najniższe wartości osiągając w grupie dzieci poruszających się bez ograniczeń. Pracę kończą wnioski (cytuję): „1. NGAL może być rozważany jako marker wczesnego uszkodzenia nerek u dzieci z pęcherzem neurogennym w odróżnieniu do KIM-1. 2. Płeć, stopień aktywności fizycznej, wywiad nawrotowych zakażeń układu moczowego, trabekulacja i grubość ściany pęcherza a także jego podatność mogą być czynnikami wpływającymi na stężenie NGAL. 3. Cystatyna C jest bardziej czułym markerem funkcji nerek niż kreatynina u dzieci z pęcherzem neurogennym". Należy podkreślić, że praca jest nowatorska, pierwsza w literaturze medycznej oceniająca w grupie dzieci z pęcherzem neurogennym uznane, wczesne,

nieinwazyjne markery uszkodzenia nerek wykrywane jeszcze przed rozwinięciem się pełnoobjawowej choroby. W dyskusji Doktorantka z dużą swobodą zinterpretowała uzyskane wyniki i, co szczególnie cenne, zaproponowała potencjalne mechanizmy odpowiadające za w/w zależności. Rzeczowość w prowadzeniu wielowątkowej analizy, krytyczna interpretacja danych i świadomość ograniczeń badań w tym temacie wskazują na dojrzałość naukową pani Joanny Bagińskiej. W ocenie recenzenta wniosek 2 w oryginalnej pracy (tj. 3 w dysertacji) nie jest wystarczająco uzasadniony wynikami badań i ich omówieniem.
Zagadnienia będące przedmiotem prac Doktorantki wymagają dalszych badań, ale uzyskane wyniki już teraz mogą mieć istotne implikacje kliniczne, co jest niezwykle cenne dla postępowania z pacjentem.

Trzecia praca wchodząca w skład rozprawy doktorskiej ma charakter przeglądowy. Niestety, nie została ona omówiona w dysertacji, a tylko do niej dołączona. Praca ta zasługuje na uwagę. Jest ona systematyczną analizą publikacji dotyczących potencjalnych nieinwazyjnych biomarkerów przydatnych w ocenie dzieci z pęcherzem neurogennym, opublikowanych w ciągu ostatnich 20 lat. Omówiono w niej wyniki badań dotyczących biochemicznych i obrazowych wskaźników zakażeń układu moczowego, funkcji pęcherza moczowego i nerek, a także oceniono możliwość ich zastosowania w codziennej opiece medycznej. Praca przeglądowa jest bardzo wartościowa, może stanowić kompendium nefrologicznej wiedzy na temat pęcherza neurogennego. Autorka wykazała się analityczno-syntetyczną umiejętnością interpretacji danych oraz perspektywicznym spojrzeniem badacza.

Podsumowując: rozprawę doktorską oceniam wysoko. Podane uwagi nie umniejszają jej wartości. Rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie istotnego problemu naukowego, jakim jest ocena markerów wczesnego uszkodzenia nerek i stanu odżywienia u dzieci z pęcherzem neurogennym. Przyjęto poprawną metodykę i przeprowadzono właściwą analizę wyników. Rozprawa doktorska jest oryginalna, nowatorska, stanowi istotny wkład do wiedzy o możliwościach wczesnego wykrywania uszkodzenia nerek u dzieci z pęcherzem neurogennym, które należą do grupy ryzyka rozwoju przewlekłej choroby nerek. Pionierski charakter ma także ocena greliny i leptyny u tych pacjentów w odniesieniu do stanu ich odżywienia i aktywności fizycznej. Wyniki rozprawy doktorskiej mają duże znaczenie poznawcze i kliniczne. Doktorantka w swej dysertacji wykazała się umiejętnością prowadzenia pracy badawczej oraz rozwiązywania problemów naukowych.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz medycyny pani Joanny Bagińskiej spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz.595 z późn. zm.) oraz art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.)

W związku z powyższym zwracam się do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska

Wrocław, dnia 29.05.2022r.