



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

KLINIKA IMMUNOLOGII, TRANSPLANTOLOGII I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH

Kierownik: Prof. dr hab. med. Leszek Pączek

L.dz. 1W21/24/2022

Warszawa, 25.07.2022

Recenzja rozprawy doktorskiej w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauk medycznych lek. Katarzyny Czajkowskiej pod tytułem „Ocena pro-adrenomedulliny u chorych z przewlekłą chorobą nerek i nadciśnieniem tętniczym”.

Przewlekła choroba nerek (chronic kidney disease, CKD) jest istotnym problemem zdrowia publicznego na całym świecie. Wysoka zachorowalność na choroby sercowo-naczyniowe (cardio-vascular diseases, CVD) i wysoka śmiertelność pacjentów ze współistniejącą CKD, szczególnie w jej zaawansowanych stadiach, uzasadniają potrzebę stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego w tej populacji chorych. Znane czynniki ryzyka, takie jak przewlekły stan zapalny, stres oksydacyjny, niedokrwistość czy zaburzenia mineralne i kostne w znacznym stopniu przyczyniają się do dużej częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z CKD. Zatem biomarkery związane z tymi czynnikami ryzyka mogą być cenne w przewidywaniu rozwoju CVD. W ostatnich latach odnotowuje się dynamiczny wzrost liczby badań mających na celu identyfikację oraz określenie roli diagnostycznej i prognostycznej takich markerów. Dzięki nim, precyzyjna ocena ryzyka sercowo-naczyniowego na wczesnym etapie choroby mogłaby m.in. ułatwić podjęcie decyzji o modyfikacji postępowania wśród wybranych pacjentów celem zmniejszenia częstości powikłań.

W związku z powyższym, przedmiot podjętych przez Doktorantkę badań jest w pełni uzasadniony i nowoczesny. Co więcej, wnosi nowe informacje do aktualnej wiedzy naukowej i może mieć znaczenie praktyczne.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska powstała w oparciu o badanie 160 pacjentów ze stabilną CKD o różnym stopniu zaawansowania, w porównaniu do 27 osobowej grupy kontrolnej. Analizowanym biomarkerem w badanej grupie była pro-adrenomedullina, wielopotencjalne białko o właściwościach rozszerzających naczynia krwionośne, wpływające na funkcje zarówno układu krążenia, jak też nerek.

Struktura i podział treści rozprawy doktorskiej są typowe i nie budzą zastrzeżeń. 74 stronicowa praca zawiera wstęp stanowiący ok. 40% treści merytorycznej, po którym omówiono cele, opisano grupy pacjentów i metodologię badań, a następnie przedstawiono wyniki wraz z dyskusją i wnioski. W dalszej części znalazły się: streszczenia w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo oraz spisy tabel i rycin. Zgodnie z wymogami Dobrych Praktyk Klinicznych na końcu zamieszczono załączniki związane z etycznymi zasadami przeprowadzonego badania.

Tytuł odpowiada zawartości merytorycznej pracy i dobrze odzwierciedla treści przedstawionych badań.

Wstęp znalazł odpowiednie proporcje do całości pracy. Wyczerpująco omówiono w nim tematykę rozprawy i zawiera wiele danych świadczących o dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktorantki. W części klinicznej opisano epidemiologię, przyczyny i powikłania CKD oraz interakcje pomiędzy funkcją nerek i układu krążenia z uwzględnieniem roli nadciśnienia tętniczego. W części poświęconej biomarkerom i znaczeniu pro-adrenomedulliny znalazły się wszystkie informacje niezbędne dla uzasadnienia wyboru tego czynnika do badań. Czytając wstęp daje się wyczuć pełne zrozumienie podstaw przeprowadzonych badań. Pośrednim dowodem swobody poruszania się w tym temacie może być pierwsze autorstwo zacytowanej we wstępie własnej publikacji przeglądowej o roli pro-adrenomedulliny w renomowanym, recenzowanym czasopiśmie naukowym (Journal of Clinical Medicine, IF=4,96).

- Jedynym, choć nieistotnym z punktu widzenia merytorycznego zastrzeżeniem do tej części rozprawy jest niekonsekwencja w wyborze języka rycin i tabel. Rycina 1 jest w języku angielskim a ryciny 2 i 3 w polskim. Z kolei tabela 1 została przygotowana

Celem pracy była ocena zależności pro-adrenomedulliny od obecności i stopnia zaawansowania CKD, od nadciśnienia tętniczego i stopnia jego kontroli, od współistnienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz jej porównanie z klasycznym biomarkerem CVD – peptydem natriuretycznym NT-proBNP. Na podstawie analizy dostępnej wiedzy, przedstawionej we wstępie, a także praktycznych potrzeb klinicznych, cele pracy doktorskiej zostały opracowane właściwie.

Pacjenci oraz metodologia użyta dla osiągnięcia tych celów również zostały dobrane prawidłowo, a liczebność badanych grup pozwoliła na właściwe przeprowadzenie analiz statystycznych. Moja ocena tej części rozprawy jest bardzo wysoka. Doktorantka wykazała się umiejętnością zaplanowania badania i doboru właściwych metod badawczych, a także wzorową realizacją. Pozwolę sobie zgłosić pojedyncze zastrzeżenia, które nie obniżają w istotny sposób wysokiej oceny merytorycznej:

- Rozdział 3.1. W opisie grupy badanej warto byłoby dokładniej opisać przyczyny hospitalizacji pacjentów rekrutowanych do badania. Niektóre z potencjalnych wskazań do hospitalizacji mogłyby mieć bowiem istotny wpływ na ocenę pro-adrenomedulliny lub innych parametrów klinicznych, co wymagałoby również osobnego omówienia w dyskusji.
- Rozdział 3.1. Do badania zakwalifikowano 160 pacjentów ze stabilną CKD. Warto byłoby uzupełnić informację na temat kryteriów stabilności. Ułatwiłoby to interpretację wyników.

Wyniki badań wraz z ich dyskusją zostały znakomicie zaprezentowane na 17 stronach maszynopisu co stanowi ok. 40% objętości merytorycznej pracy. Ryciny i tabele ułatwiają zrozumienie wyników, a także odzwierciedlają zdolności interpretacyjne Doktorantki oraz znajomość metod statystycznych. Wartość merytoryczna tej części rozprawy doktorskiej jest naturalną konsekwencją dobrego zaplanowania badania oraz właściwego doboru pacjentów i metodologii. Na szczególne uznanie zasługuje dyskusja, w której Doktorantka niezwykle szczegółowo omawia poszczególne wyniki swoich badań w odniesieniu do dostępnej literatury. Dyskusję czyta się z poczuciem pełnego zrozumienia przez Doktorantkę omawianych problemów medycznych i lekkości pióra.

Prezentację wyników oceniam bardzo wysoko, pozwalając sobie zgłosić jedynie sugestię dotyczącą ewentualnego planowania przygotowania materiałów do publikacji:

- Ich wartość mogłaby istotnie wzmocnić dodatkowa analiza retrospektywna. Dysponując obecnie 3-5 letnim okresem obserwacji pacjentów włączonych do badania w latach 2017-2019, warto byłoby ich ocenić pod kątem niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności. Pozwoliłoby to określić wartość prognostyczną pro-adrenomedulliny u chorych z CKD.

Wnioski z przeprowadzonych badań zostały sformułowane prawidłowo, przedstawione w 8 punktach i świadczą o umiejętności analitycznego myślenia Doktorantki.

Doktorantka wykazała m.in., że stężenie MR-proADM we wczesnych okresach CKD jest istotnie podwyższone, co pozwala z jednej strony na identyfikację pacjentów z CKD w populacji ogólnej, z drugiej umożliwia określenie zaawansowania CKD. Wnioski te mają charakter praktyczny i mogą zostać wykorzystane w codziennej praktyce lekarskiej.

- Zastrzeżenia można mieć jedynie do wniosku nr 3, w którym Doktorantka stwierdza, że podwyższone stężenie MR-proADM w surowicy chorych z nieznacznie upośledzoną funkcją nerek wskazuje na zwiększone wydzielanie peptydu, co może świadczyć o jego nefroprotekcijnej roli. Postawienie takiego wniosku nie jest uprawnione, gdyż efekty nefroprotekcyjne nie stanowiły przedmiotu badań. Zatem stwierdzenie to jest raczej przypuszczeniem i powinno zostać przeniesione do dyskusji.

Piśmiennictwo obejmuje aż 188 pozycji dobranych prawidłowo pod względem merytorycznym i jest aktualne. Jedną z nich to publikacja przeglądowa Doktorantki, której jest pierwszym autorem.

Podsumowując, praca jest ważnym głosem w debacie na temat biomarkerów ryzyka sercowo – naczyniowego u pacjentów z CKD. Została przygotowana ze starannością, w oparciu o prawidłowo dobrane założenia i z wykorzystaniem właściwych metod badawczych. Prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktorantki w dyscyplinie Nauki Medyczne oraz dowodzi umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Praca ma wymiar nie tylko poznawczy, ale także stwarza realną szansę na praktyczne zastosowanie jej wyników w ocenie ryzyka sercowo – naczyniowego u chorych z CKD.

Całość pracy czyta się z przyjemnością oraz z poczuciem samodzielności naukowej Doktorantki. Pojedyncze krytyczne uwagi przedstawione powyżej nie zmniejszają dużej wartości merytorycznej pracy.

W mojej opinii rozprawa doktorska autorstwa lek. Katarzyny Czajkowskiej pod tytułem „Ocena pro-adrenomedulliny u chorych z przewlekłą chorobą nerek i nadciśnieniem tętniczym”, wykonana pod kierunkiem dr hab. med. Edyty Zbroch spełnia wszystkie kryteria określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.) oraz art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.).

W związku z powyższym, zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Katarzyny Czajkowskiej do dalszych etapów postępowania.

Z wyrazami szacunku



Dr hab. n. med. Bartosz Foroniewicz