



L.dz./ZW/...../16

Dr hab. n med. Tomasz Koszutski

Katowice, dn: 18.04.2016r. V
 DATA WPEŁYWIŁ 22-04-2016 /3232
 [Signature]

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lekarz Grażyny Kucharskiej

Przydatność oznaczania lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilii (NGAL) w moczu we wczesnym etapie zakażenia układu moczowego u dzieci.

Zgodnie z uchwałą rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko - Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach nr 231/VI/2015/2016 z dnia 17.03.2016 o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Zakażenia układu moczowego należą do najczęstszych infekcji w pediatrii. Częstość występowania, zależna od wieku i płci może dotyczyć nawet 10% populacji dziecięcej. Obraz kliniczny zakażeń jest bardzo niecharakterystyczny. Im młodsze dziecko tym rozpoznanie na podstawie objawów bywa trudniejsze a często wręcz niemożliwe. Na ogół rozpoznanie infekcji układu moczowego stawiamy na podstawie badania ogólnego i bakteriologicznego moczu. Badania te u niemowląt a także dzieci starszych są niewiarygodne, wymagają kontroli. Samo pobranie próbki moczu u najmłodszych pacjentów jest trudne, pobranie tzw. „środkowego strumienia” jest wręcz niemożliwe, aby weryfikować wynik badania należałoby pobrać mocz cewnikiem a u chłopców nawet przez nakłucie nadłonowe pęcherza moczowego. Oczywiście w dobie szybkich testów diagnostycznych, wykonywanych często w domu inwazyjne pobieranie funkcjonuje najczęściej tylko w teorii. Problem z oceną wyników badań moczu powoduje zarówno nadinterpretację i niepotrzebną, często przewlekłą antybiotykoterapię małych pacjentów jak i opóźnione rozpoznanie zakażenia co odracza włączenia odpowiedniego leczenia. Wiadomym jest, że czynnikiem zwiększonego zakażenia jest wada wrodzona układu moczowego lub nieprawidłowa czynność dolnych dróg moczowych. W grupie tych zaburzeń na pierwszy plan wysuwa się odpływ pęcherzowo-moczowodowy, który może być spowodowany wadą anatomiczną lub czynnościową. Dlatego pacjenci z nawracającą infekcją układu moczowego wymagają inwazyjnej diagnostyki w tym kierunku.





W świetle wyżej przedstawionych informacji wybór tematu pracy doktorskiej, przydatność markera biochemicznego w rozpoznaniu wczesnego etapu zakażenia układu moczowego należy przyjąć za celowe i ważne z praktycznego punktu widzenia.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Grażyny Kucharskiej zredagowana została w typowy sposób dla tego rodzaju publikacji. Zawiera 66 stron druku, w tym 10 bardzo czytelnych rycin i 8 tabel. Piśmiennictwo obejmuje 103 pozycje, w tym 57 angielskojęzycznych a 31 z ostatnich 5 lat. Pracę otwiera spis treści, następnie wykaz skrótów stosowanych w tekście oraz wykaz rycin i tabel.

Zasadnicza część pracy rozpoczyna się od strony 5, wstępem. Autorka opisuje problem zakażenia układu moczowego u dzieci, przedstawia etiopatogenezę schorzenia, cechy wirulencji poszczególnych bakterii będących najczęstszym czynnikiem etiologicznym infekcji oraz konsekwencje dla nerek jakim jest uszkodzenie śródmiąższowe. Bardzo ciekawie przedstawiony jest mechanizm powstawania blizn nerkowych oraz temat polimorfizmu genowego w rozwoju tych blizn. W dalszej części wstępu Doktorantka omawia rolę wrodzonej bariery immunologicznej w obronie przeciwbakteryjnej i prezentuje poszczególne peptydy antybakteryjne i ich rolę w pierwszej linii obrony przeciw patogenom.

Szczególnie dokładnie opisana jest lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii, jej budowa występowanie w płynach ustrojowych i rola w zakażeniu układu moczowego. Autorka podkreśla rolę lipokaliny w ograniczeniu ilości żelaza w przestrzeni zewnątrzkomórkowej co powoduje działanie bakteriostatyczne substancji. Zawarte we wstępie informacje znakomicie wprowadzają w zagadnienie będące podstawą założeń pracy i dowodzą wysokiej znajomości tematu oraz przygotowania teoretycznego Doktorantki do realizacji zaplanowanych rozważań.

W kolejnym rozdziale lekarz Grażyna Kucharska przedstawia założenia i cele swoich badań.

Głównym celem odpowiedź na pytania czy składowa wrodzonego układu immunologicznego jaką jest lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii może być przydatna jako biomarker wczesnej fazy infekcji układu moczowego. Doktorantka sformułowała 4 szczegółowe pytania:

- czy stężenie lipokaliny w próbce moczu może być przydatne w wykryciu wczesnego etapu zakażenia układu moczowego,
- czy istnieje zależność pomiędzy stężeniem lipokaliny w porcji moczu a innymi rutynowo oznaczanymi składnikami moczu i jego osadu,
- czy istnieje zależność między stężeniem lipokaliny w próbce moczu, a wskaźnikami stanu zapalnego u dzieci we wczesnym okresie zakażenia dróg moczowych.



- czy obecność wady układu moczowego powikłanej infekcją dróg moczowych wpływa na stężenie lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilii w moczu, w trakcie zakażenia?

Celem realizacji zamierzonych celów Doktorantka przeprowadziła badania w grupie 47 pacjentów leczonych z powodu ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek w Oddziale Nefrologii Chorzowskiego Centrum Pediatrii i Onkologii. Z grupy tej wydzieliła 11 dzieci z rozpoznaniem odpływem pęcherzowo-moczowodowym. Grupę kontrolną stanowiło 23 dzieci diagnozowanych z powodu monosymptomatycznego moczenia nocnego. Przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia dzieci z grupy badanej.

Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Śląskiej Izby Lekarskiej w Katowicach uchwałą nr 10/2014.

Metodyka została opisana w sposób staranny i szczegółowy. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej. Metody statystyczne zostały, w mojej ocenie trafnie dobrane i pozwoliły na opracowanie rzetelnych wniosków.

W dysertacji lekarz Grażyna Kucharska oceniała zarówno stężenie NGAL jak i współczynnik NGAL/kreatynina w porcji moczu. Stwierdziła istotną statystycznie różnicę stężenia lipokaliny w próbce moczu jak i wskaźnik NGAL/kreatynina w moczu w grupie kontrolnej i badanej. Autorka oceniła czułość i swoistość NGAL oraz NGAK/kreatynina w rozpoznaniu zakażenia układu moczowego. Analizując zależność pomiędzy stężeniem lipokaliny i współczynnika lipokalina/kreatynina a parametrami stanu zapalnego, funkcji nerek, gospodarki żelazowej w surowicy oraz stężeniem białka w moczu i leukocyturii Doktorantka stwierdziła, jedynie istotną statystycznie zależność pomiędzy stężeniem NGAL w moczu a poziomem białkomoczu i leukocyturii. W przypadku współczynnika NGAL/kreatynina zależność dotyczyła tylko białkomoczu. Bardzo ciekawe jest odkrycie znamienne wyższego stężenia lipokaliny oraz współczynnika lipokalina/kreatynina w podgrupie pacjentów z odpływem pęcherzowo-moczowodowym w porównaniu z dziećmi leczonymi z powodu infekcji, bez dodatkowej patologii układu moczowego. Celowo nie używam pojęcia wady wrodzonej, którego Doktorantka używa. Zwracam uwagę, że odpływ pęcherzowo-moczowodowy w populacji dziecięcej może być wadą wrodzoną połączenia moczowodowo-pęcherzowego, może pojawić się jako konsekwencja innej wady wrodzonej np.: anatomicznej przeszkody podpęcherzowej lub występować jako następstwo nieprawidłowej, nabytej czynności pęcherza moczowego. Ponieważ grupa badana była w wieku powyżej 2 lat przypuszczam iż w tej grupie dominowały odpływy wtórne. Nie umniejsza to bynajmniej znaczenia odkrycia zależność lipokalina – odpływ.



W omówieniu wyników Autorka w sposób szeroki i wnikliwy odnosi uzyskane przez siebie wyniki do danych z piśmiennictwa. Przytacza wiele prac podkreślających znaczenie NGAL w diagnostyce a także przebiegu infekcji dróg moczowych. Prezentuje również pracę negującą wartość stężenia lipokaliny w moczu dla rozpoznania zakażenia. Na podstawie uzyskanych wyników oraz dostępnego piśmiennictwa Doktorantka omówiła zasadność oceny stężenia lipokaliny w moczu. Również odniosła się do uzyskanych negatywnych wyników zależności NGAL i NGAL/kreatynina do parametrów stanu zapalnego (CRP, leukocytoza, prokalcytonina). Jeszcze raz chciałbym podkreślić wartość stwierdzenia zależności między markerem immunologicznym a obecnością odpływu pęcherzowo-moczowodowego. Uważam, że ciekawe byłoby kontynuację pracy i ocenę wartości stężenia lipokaliny lub innych peptydów antybakteryjnych w monitorowaniu odpływu pęcherzowo-moczowodowego. Mimo, że powstało wiele prac na ten temat nie znaleziono biomarkera, który miałby praktyczne zastosowanie. Autorka cytuje prace, w których stwierdzono zależność między poziomem NGAL lub NGAL/kreatynina w przypadku uropatii zaporowej. Słusznie konkluduje, że podobne implikacje mogą występować w innym rodzaju uszkodzenia górnych lub dolnych dróg moczowych.

Zasadniczą część dysertacji kończą wnioski w liczbie 3. Ich sformułowanie koresponduje z celami pracy aczkolwiek w pracy Doktorantka określiła 4 cele, w jednym przypadku uzyskała negatywne wyniki i choć omawia to w dyskusji, nie przedstawiła w postaci osobnego wniosku.

Z obowiązku recenzenta zauważam jeden błąd literowy. W pozycji 41 piśmiennictwa nazwisko autora rozpoczyna się małą literą.

W podsumowaniu stwierdzam, że praca stanowi bardzo ciekawy punkt w poszukiwaniu biomarkerów zakażenia układu moczowego. Lekarka Grażyna Kucharska wykazała prawidłowe rozeznanie w wyborze aktualnego zagadnienia naukowego, dobrała właściwą metodykę pracy i przeprowadziła rzetelną analizę statystyczną uzyskanych wyników. Zredagowała jasne wnioski korespondujące z postawionymi celami.

Praca pt.: „Przydatność oznaczania lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilli (NGAL) w moczu we wczesnym etapie zakażenia układu moczowego u dzieci.” stanowi interesujący i samodzielny dorobek Autorki.



Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 6 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
GÓRNOŚLĄSKIE CENTRUM ZDROWIA DZIECKA
im. JANA PAWŁA II

40-752 Katowice, ul. Medyków 16 tel. 32 207 18 00, fax: 32 207 15 46
www.gczd.katowice.pl adres e-mail: sekretariat@gczd.katowice.pl

W związku z powyższym uważam, że: „ Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) i mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach wniosek o dopuszczenie lekarz Grażyny Kucharskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Katowice, 18.kwiecień 2016

Tomasz Koszutski

Dr hab. n. med. Tomasz Koszutski

