

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Grażyny Kucharskiej pt: "Przydatność oznaczania lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilii (NGAL) w moczu we wczesnym etapie zakażenia układu moczowego u dzieci"

Zakażenia układu moczowego (ZUM) należą do najczęstszych bakteryjnych infekcji wieku dziecięcego i tym samym są typową przyczyną zgłaszalności pacjentów pediatrycznych do leczenia ambulatoryjnego i stacjonarnego. Z tego względu znajomość ich symptomatologii, diagnostyki, terapii i potencjalnych powikłań należy do podstawowego kanonu wiedzy lekarzy rodzinnych, pediatrów czy nefrologów dziecięcych. Chociaż u dzieci starszych i młodzieży rozpoznanie ZUM jest stosunkowo proste, to u dzieci najmłodszych ze względu na nietypową symptomatologię jest ono często opóźnione. Może to niekiedy prowadzić do poważnych następstw, w tym rozwoju urosepsy czy trwałego uszkodzenia mięszu nerkowego skutkującego rozwojem przewlekłej choroby nerek. Ryzyko tych powikłań znacząco wzrasta w przypadku współistnienia wad wrodzonych dróg moczowych, a w szczególności odpływu pęcherzowo- moczowodowego (OPM), którego ZUM może być pierwszym klinicznym objawem. Z drugiej strony istnieje powszechne zjawisko nadrozpoznawalności ZUM u dzieci, spowodowane głównie kontaminacją moczu podczas utrudnionego, bądź nieprawidłowego jego pobierania do badań laboratoryjnych. Staje się to przyczyną niepotrzebnego leczenia i dalszej diagnostyki.

Mimo, że etiopatogeneza ZUM jest dość dobrze poznana wciąż trwają badania nad wieloma aspektami patomechanizmu tej patologii z nadzieją, że ich wyniki posłużą usprawnieniu diagnostyki i leczenia czy zapobieganiu powikłaniom. Należy do nich również przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lek. Grażyny Kucharskiej, w której Autorka opisuje wyniki swoich badań nad przydatnością oznaczania lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilii (NGAL) w moczu we wczesnym etapie zakażenia układu moczowego u dzieci. Wybór tego tematu uważam za uzasadniony i interesujący ze względu na niewielką liczbę prac

poświęconych temu stosunkowo nowemu biomarkerowi w aspekcie kliniki infekcji dróg moczowych.

Praca ma typowy układ, obejmujący wstęp, założenia cel, materiał i metody, wyniki badań i ich omówienie, dyskusję, ostateczne wnioski, piśmiennictwo oraz streszczenie w języku polskim i angielskim. Uzupełnieniem jest wykaz skrótów, rycin i tabel.

We wstępie Autorka przedstawiła współczesne poglądy na etiopatogenezę ZUM u dzieci, patofizjologię blizn pozapalnych w nerkach, rolę układu immunologicznego w obronie przeciwbakteryjnej, w tym udział peptydów antybakteryjnych, a w sposób szczegółowy omówiła wybrane zagadnienia związane z lipokaliną (NGAL) będącą przedmiotem przeprowadzonych badań. Wykazała się przy tym dobrą znajomością tematu i jasnym przedstawieniem powyższych zagadnień, co stanowi właściwe wprowadzenie do dalszych części rozprawy.

Cel pracy został sformułowany poprawnie, wielowątkowo i obejmował ocenę przydatności NGAL jako wczesnego markera ZUM u dzieci, poszukiwanie ewentualnych zależności pomiędzy NGAL a wybranymi laboratoryjnymi parametrami zapalnymi moczu i krwi, a także zbadanie wpływu potencjalnego wpływu współistniejącej z ZUM wrodzonej wady układu moczowego na stężenie NGAL w moczu.

Badaniami objęto grupę 47 pacjentów z wczesnym stadium ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, w tym 11 z rozpoznaną uprzednio wadą wrodzoną układu moczowego pod postacią odpływu pęcherzowo- moczowodowego. Grupę kontrolną stanowiło 23 dzieci dobranych wiekowo, diagnozowanych Oddziale Nefrologii z powodu moczenia nocnego.

Autorka dość dokładnie opisała zastosowane w pracy metody badawcze, w tym analitykę oznaczania stężenia NGAL w moczu. Przedstawiła również szeroki opis i uzasadnienie użytych metod statystycznych.

W kolejnej części rozprawy zostały umieszczone wyniki badań, zaprezentowane w formie opisowej, graficznej i tabelarycznej.

Rozprawa zawiera ciekawą dyskusję. Ze względu na nowatorski charakter pracy Autorce niewątpliwie trudno było porównać własne wyniki badań z dostępnymi danymi z piśmiennictwa. Dało to jednak impuls do samodzielnego formułowania opinii.

Podsumowaniem pracy są 3 wnioski.

Na uwagę zasługuje właściwie dobrane piśmiennictwo polskie i zagraniczne obejmujące 102 pozycje, opublikowane w zdecydowanej większości w ostatnich 10 latach. Świadczy to o aktualności zagadnień będących przedmiotem rozprawy.

Mimo, że praca sprawia ogólnie pozytywne wrażenie pozwolę sobie zwrócić uwagę na jej kilka uchybień.

1. Przy charakterystyce grupy badanej nie podano stopnia nasilenia odpływu pęcherzowo- moczowodowego u dzieci z tą wadą. Uważam, że uwzględnienie tego podziału w przeprowadzonych analizach pozwoliłoby na bardziej miarodajne i praktyczne wnioski w odniesieniu do NGAL jako potencjalnego predyktora OPM u dzieci z ZUM.

2. W kryteriach włączenia pacjenta do grupy badanej nie zdefiniowano użytych określeń jak leukocyturia, gorączka czy prawidłowa funkcja nerek.

3. W części metodologicznej nie przedstawiono wyjaśnienia dotyczącego kontrowersyjnego wyboru sposobu prezentacji wyników poziomu NGAL w moczu, a mianowicie w postaci stężenia bądź wskaźnika NGAL/kreatynina. Autorka odnosi się do tego problemu dopiero w dyskusji.

4. Prezentacja wyników badań cechuje się pewną niestarannością. W opisach wyników, podpisach tabel niepotrzebnie pojawiają się informacje, które powinny być zawarte w części metodologicznej. Są to m. in. wyjaśnienia Autorki co do celowości wyboru badanych parametrów zapalnych krwi i moczu, funkcji nerek, gospodarki żelazowej (str. 25) czy zastosowanych metod statystycznych (str. 25, 28, 36, 38, 40). W tabeli II na stronie 26 należałoby doprecyzować w jakim materiale dokonano oznaczenia danego parametru (surowica/mocz) lub też odpowiednio zmienić jej tytuł, poprawić błąd graficzny odnoszący się do liczby leukocytów we krwi- zamiast „103/ μ l”- „10³/ μ l”, wyjaśnić określenie leukocyturia (Autorka w różnych części pracy posługuje się nieprecyzyjnym określeniem „liczba leukocytów w porcji moczu” nie określając objętości tej porcji) oraz umieścić brakujące stężenia białka w moczu. Posługiwanie się określeniem „współczynnik NGAL/kreatynina” uważam za niepoprawne językowo i proponuję zastąpienie go określeniem „wskaźnik NGAL/kreatynina”. Należy przy tym podane wartości tego parametru uzupełnić o jednostki miary, które go określają. Dotyczy to zarówno tekstu jak i rycin. W statystykach opisowych Autorka kilkakrotnie błędnie posługuje się określeniem „średnia” w odniesieniu stężeń NGAL i wskaźnika NGAL/kreatynina w moczu, chociaż w rzeczywistości przedstawia wartości mediany, co zresztą pokazują ryciny i

co logicznie wynika z zastosowanej metody nieparametrycznej analizy statystycznej U Manna-Whitneya (str. 28, 40). Podpisy rycin 3, 6, 7 oraz tabel VII i VIII należy uzupełnić o określenia „stężenie” i/lub „w moczu” w odniesieniu do NGAL. Podobnie należy poprawić podpisy pod rycinami dotyczącymi wskaźnika NGAL/kreatynina, w których brakuje określenia „w moczu”. W podpisie ryciny 8 należy zmienić „stężenie NGAL” na „wskaźnik NGAL/kreatynina”. Ponadto w wykazie tabel na stronie 4 umieszczono nieprawidłowe tytuły tabel VI i VII, co również należy poprawić.

5. Mimo, że dyskusja jest interesująca i merytoryczna proponowałbym większą ostrożność w formowaniu jednoznacznych opinii bądź sądów i posługiwanie się mniej osobistym stylem wypowiedzi. Ta ostatnia uwaga dotyczy również innych części pracy.


6. Wniosek 3 uważam za zbyt daleko idący biorąc pod uwagę nieprecyzyjną charakterystykę grupy badanej w odniesieniu do odpływu pęcherzowo-moczowodowego oraz braku oparcia w uzyskanych wynikach użytego we wniosku określenia „wysokie” stężenie NGAL.

7. Streszczenie polskie wymaga niewielkich poprawek stylistycznych i doprecyzowania co konkretnie oznaczają różnice istotne statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do wybranych parametrów. Ponadto streszczenie w języku angielskim wymaga poprawek lingwistycznych.

Reasumując, powyższe uwagi mają w większości charakter wyłącznie techniczny i nie umniejszają merytorycznej wartości pracy, która stanowi oryginalny wkład do badań nad poszukiwaniem wczesnych markerów infekcji dróg moczowych mogących mieć potencjalne zastosowanie kliniczne.

Jak już podkreślałem praca jest nowatorska i świadczy o dobrym przygotowaniu Autorki do pracy naukowej.

W związku z powyższym stwierdzam, że spełnia ona wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Dlatego też mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach wniosek o dopuszczenie lek. Grażyny Kucharskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



dr hab. n.med. Przemysław Sikora