

UNIWERSYTET MEDYCZNY WE WROCŁAWIU  
Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, sekretariat-tel.(071) 7364400  
e-poczta: danuta.zwolinska@umed.wroc.pl  
**Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska**

---

Wrocław, 23.08.2020 r.

### Ocena

**rozprawy doktorskiej lek. Krzysztofa Plesińskiego pt.: " Ocena stężeń angiotensynogenu, białka wiążącego kwasy tłuszczowe oraz interleukiny 6 i 18 w surowicy i w moczu dzieci ze zmianami torbielowatymi nerek".**

Zgodnie z uchwałą nr 391/VII/2017/2018 Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach z dnia 12 kwietnia 2018 r. o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Rozprawa doktorska lek. Krzysztofa Plesińskiego została opracowana na podstawie 2 publikacji ogłoszonych w 2019 roku w czasopismach z listy filadelfijskiej, w których Doktorant jest pierwszym autorem. Są to:

1. Plesiński K., Adamczyk P., Świętochowska E., Morawiec-Knysak A., Gliwińska A., Bjanid O., Szczepańska M.: Angiotensynogen and interleukin-18 in serum and urine of children with kidney cysts. J. Renin Angiotensin Aldosterone Sys., 2019, 30,1-11
2. Plesiński K., Adamczyk P., Świętochowska E., Morawiec-Knysak A., Gliwińska A., Korlacki W., Szczepańska M.: Evaluation of liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) and interleukin-6 of children with renal cysts. Adv.Clin.Exp., 2019, 28, 1675-1682

Łączna punktacja MNiSW w/w prac wynosi 80 p., a wskaźnik oddziaływania (IF) - 2,633.

Tematycznie prace są zwarte, dotyczą bardzo istotnego problemu, jakim jest postępująca dysfunkcja nerek w przebiegu zmian torbielowatych tego narządu i możliwość wczesnej identyfikacji pacjentów zagrożonych szybką progresją choroby i jej powikłaniami. Autor zaplanował badania bardzo starannie i wszechstronnie oceniając wybrane biomarkery w surowicy i w moczu dzieci z różnymi rodzajami torbielowatości nerek. Już w tym miejscu, z wielkim uznaniem, chciałabym podkreślić, że są to badania ambitne i nowatorskie, wypełniające lukę dotyczącą wiedzy na temat patogenetycznej roli wybranych wskaźników ich przydatności w codziennej praktyce klinicznej. Podjęte przez Doktoranta badania są więc jak najbardziej aktualne i uzasadnione.

Zamierzeniem lek. Krzysztofa Plesińskiego było potwierdzenie hipotezy, że angiotensynogen, interleukina 18 (IL-18), interleukina 6 (IL-6) oraz białko wiążące kwasy tłuszczowe (L-FABP) u chorych obarczonych torbielami w nerkach są przydatne jako markery rokownicze do oceny progresji choroby nerek oraz takich powikłań jak nadciśnienie tętnicze. Godnym uwagi jest fakt, że żadne z tych wskaźników nie było wcześniej przedmiotem badań w tej grupie dzieci, a w odniesieniu do L-FABP również i u dorosłych, co wzmacnia wagę dokonań Doktoranta:

Prace wchodzące w skład rozprawy doktorskiej zostały omówione łącznie, gdyż wspólny dla obu był materiał kliniczny. Układ pracy jest typowy.

Wstęp stanowi krótki, kompetentny przegląd aktualnego stanu wiedzy na temat związany z rozprawą doktorską. Lek. Krzysztof Plesiński omówił klasyfikację chorób nerek związanych z obecnością torbieli oraz podał ich ogólną charakterystykę. Przedstawił również ultrasonograficzne kryteria rozpoznania autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia torbielowatego nerek (ADPKD), która w materiale klinicznym stanowi znaczącą większość. W kolejnych podrozdziałach opisał zwięźle wybrane wskaźniki: angiotensynogen, IL-18, IL-6 oraz L-FABP, podkreślając najważniejsze fakty dotyczące ich przydatności jako biomarkerów uszkodzenia nerek. Ten rozdział pracy świadczy o dużej wiedzy i bardzo dobrym teoretycznym przygotowaniu Autora do podjęcia zaplanowanych badań.

Cele zostały przedstawione jasno. Doktorant zamierzał zweryfikować powyższą hipotezę w różnych etiologicznie grupach torbielowatości nerek, a także w zależności od płci, liczby torbieli oraz obecności nadciśnienia tętniczego.

Materiał badawczy stanowiła grupa 39 dzieci, w wieku od 1,5 do 20 roku życia ze zmianami torbielowatymi nerek. Zgodnie z założeniami i celami pracy pacjenci zostali trzykrotnie podzieleni na podgrupy w zależności od etiologii torbieli, ich liczby oraz od płci. W pierwszym podziale wyodrębniono 20 dzieci z rozpoznaniem ADPKD oraz 19 dzieci bez rozpoznania tej choroby (nie-ADPKD). Przy kolejnym utworzono podgrupę pacjentów z pojedynczymi torbielami (29 dzieci) i torbielami mnogimi (10 dzieci). Z kolei podgrupa dziewcząt liczyła 23 pacjentów, a podgrupa chłopców - 16. Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 20 zdrowych dzieci, nie różniących się istotnie statystycznie pod względem wieku.

U wszystkich oznaczono stężenia w surowicy i w moczu: IL-6, IL-18, L-FABP, AGT, wykonano ponadto pomiary antropometryczne oraz obliczono BMI. Dodatkowo w grupie badanej oznaczano wiele parametrów biochemicznych, w tym stężenie sodu, potasu, kreatyniny, kwasu moczowego i mocznika w surowicy, obliczano eGFR wg wzoru Schwartza, a także dokonywano pomiarów ciśnienia tętniczego.

Zastosowane w pracy metody badawcze są współczesne i zostały użyte zgodnie z przyjętymi standardami oraz zachowaniem obowiązujących zasad prowadzenia badań klinicznych. Dobór narzędzi statystycznych uważam za właściwy.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, pisemną zgodę opiekunów prawnych dzieci oraz zgodę pacjentów, którzy ukończyli 16 rok życia.

Praca zawiera wiele ciekawych, oryginalnych wyników, są one dobrze udokumentowane i zweryfikowane statystycznie. Doktorant przedstawił je w 7 tabelach, bardzo starannie opracowanych i opatrzonych przejrzystą interpretacją analizy statystycznej.

Do najważniejszych osiągnięć Doktoranta należy zaliczyć:

1. Wykazanie istotnie wyższych, w porównaniu do dzieci zdrowych, stężeń AGT w surowicy i moczu pacjentów z torbielami w nerkach o różnej etiologii jeszcze przed wystąpieniem nadciśnienia tętniczego. To ważne spostrzeżenie

kliniczne, wskazujące na to, że AGT może być dobrym biomarkerem dla oceny ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego w tej grupie chorych.

2. Stwierdzenie istotnie niższych surowiczych wartości stężeń IL-18, przy podobnym jej wydalaniu z moczem, oraz wykazanie związku IL-18 z nadciśnieniem tętniczym. To interesujący wynik, sugerujący utratę ochronnej roli tej cytokiny w przebiegu zmian torbielowatych w nerkach.
3. Wykazanie istotnie wyższych stężeń IL-6 oraz L-FABP w surowicy i w moczu pacjentów z torbielami w nerkach, niezależnie od etiologii, w odniesieniu do dzieci zdrowych, jeszcze przed wystąpieniem innych zmian narządowych i nadciśnienia tętniczego. Przemawia to bowiem za rozwojem przewlekłych zmian zapalnych w nerkach i uszkodzenia mięszu nerkowego.
4. Stwierdzenie ujemnej korelacji pomiędzy IL-6 i L-FABP a wartościami ciśnienia tętniczego w grupie chorych dzieci, co świadczy to o przydatności klinicznej w ocenie rozwoju nadciśnienia tętniczego w tej grupie pacjentów.
5. Wykazanie braku różnic w badanych parametrach pomiędzy dziewczynkami a chłopcami, co wskazuje na brak istotności płci w odniesieniu do progresji choroby nerek na podłożu zmian torbielowatych.

Interpretacja uzyskanych wyników została przedstawiona w ciekawej, systematycznie poprowadzonej dyskusji, gdzie Doktorant w sposób krytyczny dokonał analizy własnych spostrzeżeń w odniesieniu do dostępnych danych z piśmiennictwa. Wykazał się przy tym dobrą znajomością przedmiotu i samodzielnego myślenia.

Piśmiennictwo obejmuje 41 pozycji i jest właściwie cytowane w tekście.

Rozprawę kończy podsumowanie wyników oraz 7 wniosków, które odpowiadają na cele pracy. Mają one wymiar nie tylko poznawczy ale i praktyczny, który może być przydatny do optymalizacji leczenia.

Krytycznych uwag nie mam, zachęcam Doktoranta do kontynuacji badań na większym materiale.

**Podsumowując**, stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Krzysztofa Plesińskiego dotyczy tematyki ważnej, aktualnie intensywnie rozwijanej i prezentuje wysoki poziom naukowy. Ambitny cel został zrealizowany, a uzyskane oryginalne wyniki wnoszą nowe dane na temat roli wybranych biomarkerów w patogenezie zmian

torbielowatych w nerkach oraz ich przydatności klinicznej do oceny ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego oraz progresji choroby nerek. Stanowią one istotny i twórczy wkład w rozwój dziedziny, którą reprezentuje Doktorant.

### **Wniosek końcowy**

W moim przekonaniu lek. Krzysztof Plesiński jasno przedstawił, a następnie pomyślnie rozwiązał postawiony problem naukowy. Wykazał się znacznym zasobem wiedzy teoretycznej dotyczącej przedmiotu badań oraz biegłością w jej aplikowaniu. Spełnił tym samym wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim, które są określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017 r. poz. 1789).

**Mam więc zaszczyt przedłożyć** Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o dopuszczenie lek. Krzysztofa Plesińskiego do końcowych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na nowatorski charakter rozprawy, kompleksowość opracowania zagadnienia i walory edytorskie wnoszę o jej wyróżnienie.

Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska

