

Ocena

rozprawy doktorskiej lek.med. Magdaleny Zdziechowskiej

pt.: NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP – nowe biomarkery wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów po zabiegach kardiologii inwazyjnej.

Dynamiczny rozwój metod diagnostyczno-leczniczych w medycynie jest niezwykle korzystny przede wszystkim dla chorych. Rozpoznajemy szybciej i bardziej precyzyjnie zaburzenia funkcji i czynności wielu układów i narządów. Przez to możemy wcześniej włączyć odpowiednie leczenie oraz podjąć właściwe działania profilaktyczne.

Jednym z beneficjentów tych zmian jest kardiologia interwencyjna. Obok niekwestionowanych zalet stosowanych procedur i metod w tej dziedzinie, pojawiają się jednak pewne niebezpieczeństwa związane z zabiegami, między innymi konieczność podawania środków kontrastowych do układu krążenia w czasie kardiologicznych zabiegów interwencyjnych (np. koronarografia, koronaroplastyka). Substancje te nie są w pełni obojętne dla organizmu, mogą niekorzystnie wpływać na czynność nerek.

Wiele badań naukowych poświęcono zminimalizowaniu ich toksyczności, jednakże dotychczas nie uzyskano idealnego produktu pozbawionego działań nefrotoksycznych.

Po interwencyjnych zabiegach kardiologicznych występują niekiedy objawy ostrego uszkodzenia nerek. Wprawdzie mogą one wynikać nie tylko z wpływu środka kontrastowego, ale także wielu innych czynników towarzyszących (wiek chorych, współistniejące choroby itp.), jednakże udział kontrastu w wystąpieniu tego powikłania jest niekwestionowany.

Wielokierunkowe badania nerek nad nefropatią pokontrastową mają na celu stopniową eliminację poszczególnych niekorzystnych zjawisk i uwarunkowań oraz możliwie najwcześniejsze jej rozpoznanie.

Istotnym kierunkiem wielu dociekań naukowych i obserwacji klinicznych są poszukiwania markerów pozwalających wykryć w miarę wcześnie zagrożenie wystąpienia ostrego pokontrastowego uszkodzenia nerek. W piśmiennictwie ostatnich lat wyniki badań klinicznych w tym zakresie nie są jednoznaczne. Przeważają spostrzeżenia z badań eksperymentalnych. Wyłoniono dotychczas szereg tzw. „troponin nerkowych”, wśród których interesującego znaczenia w nefrologii nabierają:

1. Lipokalina (NGAL)
2. Molekuła uszkodzenia nerki 1 (KIM 1)
3. Cytokina prozapalna IL-18
4. Białka wiążące lipidy (FABR)

Autorka w części opisowej rozprawy dokładnie scharakteryzowała te biomarkery, co świadczy o bardzo dobrym Jej przygotowaniu do zaplanowanych i wykonanych badań naukowych.

Obecnie w rozpoznawaniu zaburzeń czynności i funkcji nerek w powszechnej praktyce klinicznej wykorzystujemy tradycyjne metody, jak:

- oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
- wyliczanie przesączania kłębuszkowego (e-GFR),
- wnikliwą obserwację stanu chorego.

Jednakże do wczesnego wykrycia tego powikłania nie zawsze są one wystarczające. Stąd poszukiwania bardziej czułych wskaźników biochemicznych, sugerujących możliwość wystąpienia pokontrastowego uszkodzenia nerek.

W tej sytuacji kolejne podjęcie badań nad przydatnością biomarkerów tzw. „troponin nerkowych” jest niezwykle ważne pod względem naukowym jak i utylitarnym, dlatego też cel rozprawy jest w pełni uzasadniony.

Badania przeprowadzono zespołowo w klinikach i zakładach Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Wiodącą rolę w ich wykonaniu sprawowała Doktorantka – lek.med. Magdalena Zdziechowska pod merytoryczną opieką promotora – dr hab.n.med. Beaty Fronczyk. Udział Doktorantki w badaniach sięgał 70 %, za czym przemawiają oświadczenia Współbadaczy załączone do rozprawy doktorskiej.

Praca powstała w oparciu o bardzo szeroki wachlarz doniesień z piśmiennictwa anglojęzycznego, bibliografia liczy 181 pozycji.

Celem rozprawy była analiza stężeń biomarkerów uszkodzenia nerek w surowicy krwi pacjentów z chorobą niedokrwienna serca poddanych zabiegom koronarografii w trybie pilnym lub planowym. Do oceny wystąpienia ostrego pokontrastowego uszkodzenia nerek wybrano następujące biomarkery:

1. Lipokalinę (NGAL)
2. Molekułę uszkodzenia nerki 1 (KIM 1)
3. Cytokinę prozapalną IL-18
4. Jedno z białek wiążących lipidy – typ L – FABR

Na podstawie analizy danych z piśmiennictwa uznano powyższe wskaźniki za możliwie najczulsze do wykrywania bardzo wczesnej fazy pokontrastowego uszkodzenia nerek.

Do badań zakwalifikowano 52 chorych po 18 roku życia poddanych ostrej lub planowej koronarografii. Rozważnie uwzględniono kryteria włączenia i wykluczenia w doborze pacjentów. Metodę badań szczegółowo opisano, a uzyskane wyniki poddano analizie właściwie dobranymi metodami statystycznymi.

Stwierdzono, że nefropatia pokontrastowa wystąpiła u 5 chorych (9,6 %), którą rozpoznano według klasycznych zasad. Byli to chorzy, u których koronarografię wykonano w trybie nagłym i podano im większą ilość kontrastu, zgodnie z procedurą. Ponadto były to osoby starsze, w porównaniu z pozostałymi z grupy, obciążone liczniejszymi chorobami towarzyszącymi.

Spostrzeżenia te skonfrontowano z zachowaniem biomarkerów, których stężenia w surowicy krwi były różne, w większości nieistotne statystycznie. Nie udało się potwierdzić znamienności w poziomach analizowanych biowskaźników pomiędzy pacjentami z rozwijającą się ostrą nefropatią pokontrastową, a grupą bez tego powikłania. Zaobserwowano jedynie, że wskaźniki te były wyższe. Wyjątek stanowiła IL-18, gdzie różnice w poziomach były statystycznie istotne, wyższe i korelowały z ryzykiem wystąpienia tego powikłania.

Doktorantka z dużą starannością omawia uzyskane wyniki badań. Porównuje je z doniesieniami innych autorów, podchodzi krytycznie do poczynionych obserwacji zwracając szczególną uwagę na fakty, że brak zależności statystycznej może wynikać ze zbyt małej liczby chorych zakwalifikowanych do badań oraz innych czynników współlistniejących.

Z pewnością będzie to inspiracją do kontynuowania dalszych dociekań naukowych Doktorantki.

Uwieńczeniem rozprawy są końcowe, rozważne wnioski, logicznie wypływające z przeprowadzonych obserwacji oraz wnikliwej analizy dokumentacji w omawianiu wyników.

Stwierdzam, że rozprawę doktorską lek.med. Magdaleny Zdziechowskiej należy uznać za szczególnie wartościową pod względem naukowym. Doktorantka podjęła się próby pogłębienia badań nad przydatnością biomarkerów przemawiających za wystąpieniem wczesnych objawów ostrego pokontrastowego uszkodzenia nerek, po inwazyjnych zabiegach kardiologicznych. Dowodem tego są dwie publikacje, których jest współautorem, zamieszczone w renomowanych zagranicznych czasopiśmie naukowych i załączone do rozprawy doktorskiej. Artykuły te pod względem merytorycznym wysoko ocenił zespół ekspertów międzynarodowych dopuszczając je do druku.

Podsumowując rozprawę doktorską lek.med. Małgorzaty Zdziechowskiej, stwierdzam, że jest to Jej bardzo istotny wkład w zaprojektowaniu i rozwiązaniu problemu naukowego, wiodący udział w przeprowadzonych badaniach, samodzielne dokonanie analizy uzyskanych wyników, ich omówienie i sformułowanie końcowych wniosków.

Rozprawa pt.: „NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP – nowe biomarkery wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów po zabiegach kardiologii inwazyjnej” w pełni odpowiada wymogom pracy na stopień doktora nauk medycznych.

Zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek.med. Magdaleny Zdziechowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto składam wniosek o wyróżnienie tej rozprawy.

Recenzent

prof.dr hab.n.med. Zdzisław Kidawa



Łódź dnia 14 sierpnia 2020 r.