Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Katedra i Klinika Kardiologii
40-635 Katowice, ul. Ziołowa 45/47
tel/fax. 032 252 74 07

Dziekanat
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
wpłynęło dn. 2018 -04- 24
podpis ..... l.dz. 625

Katowice 2018-04-15

DZIEKAN
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Prof. zw. dr hab. n. med. Jurek Olszewski

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Łukasza Michalaka pt. „NGAL (lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofili) jako wskaźnik predykcyjny dysfunkcji nerek w przebiegu przewlekłej niewydolności krążenia"

Jednym z głównych problemów ochrony zdrowia w naszym kraju jest wzrastająca liczba chorych na niewydolność serca, wymagających powtarzających się hospitalizacji, długich kosztownych pobytów szpitalnych. Przewlekła niewydolność serca, w szczególności jej postać zdekompensowana jest powodem rozwoju niewydolności wielonarządowej. Często w jej przebiegu dochodzi do zaburzeń funkcji nerek związanych z upośledzeniem perfuzji nerkowej. Tak zwany zespół sercowo-nerkowy jest częstym obrazem przewlekłej niewydolności krążenia. Leczenie chorego na niewydolność serca wymaga często wielodyscyplinarnego działania. Trzeba pamiętać, że niekontrolowana farmakoterapia niewydolności serca, w tym stosowanie w nadmiarze diuretyków oraz leków blokujących oś renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) może doprowadzić do zaburzeń funkcji nerek lub tą funkcję pogorszyć u chorych z już obecną przewlekłą chorobą nerek. Niektórzy chorzy mają większe niż przeciętne ryzyko wystąpienia dysfunkcji nerek w niewydolności serca, dlatego cennym byłoby wcześniejsze zidentyfikowanie tych chorych za pomocą prostego wygodnego i niedrogiego testu, aby móc wcześniej zapobiec takiemu powikłaniu. Nie ma jak dotąd uznanego i stosowanego w praktyce biomarkera, który mógłby znaleźć zastosowanie w takim celu. Jednym z biomarkerów będącym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności w niewydolności krążenia jest NGAL, czyli likpokalina związana z żelatynazą neutrofili, białko transportujące składające się ze 178 aminokwasów. Jest to białko ostrej fazy odgrywające rolę w ostrej fazie infekcji, a także jest uznanym markerem ostrego uszkodzenia nerek, np. w przypadku rozwoju nefropatii pokontrastowej. Nie wykazano natomiast, że jej stężenie w osoczu pozwala na prognozowanie rozwoju choroby nerek w niewydolności serca. Dlatego podjęcie się przez lek. Łukasza Michalaka oceny stężeń NGAL u chorych hospitalizowanych z powodu niewydolności serca uważam za celowe, a zbadanie zachowania się tego biomarkera wśród podgrupy chorych z dysfunkcją nerek może doprowadzić do wniosków mających znaczenie w codziennej praktyce leczniczej. W tym miejscu należy wspomnieć, że tytuł przesłanej mi do recenzji pracy różni się nieco od tytułu zawartego w piśmie z

Dziekanatu, jednakże obszar tematyczny i problematyka obydwu tytułów jest bardzo zbliżona.

Autor postawił sobie zadanie zbadania, czy NGAL spełnia warunki biomarkera predykcyjnego wystąpienia uszkodzenia nerek w przebiegu przewlekłej niewydolności serca oraz podjął próbę znalezienia współistniejących chorób/stanów chorobowych mających związek z wystąpieniem schorzenia a stężeniem NGAL.

Rozprawa ma typowy układ, liczy 107 stron tekstu, zawiera 135 pozycji piśmiennictwa. Ponadto praca zawiera 25 rycin i 19 tabel, w których przedstawiono wyniki badań wraz z analizą statystyczną. Opracowanie rozpoczyna bardzo szeroki rozdział wstępu, który stanowi bardzo dobrą dokładną lekturę przedstawiającą patofizjologię niewydolności serca i niewydolności nerek, podział zespołów sercowo-nerkowych i nerkowo-sercowych, udział i rolę biomarkerów w zespołach sercowo-naczyniowych. Autor opisuje szczegółowo najważniejsze z biomarkerów związanych z zespołem sercowo-nerkowym oraz przytacza aktualne poglądy dotyczące ich roli w oparciu o dane literaturowe.

Lek Łukasz Michalak objął badaniami grupę 78 kolejnych chorych hospitalizowanych z powodu niewydolności serca w trzech oddziałach szpitalnych. Wyłączył z badania chorych z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek oraz chorych u których choroby współistniejące mogły mieć wpływ na wartość stężenia NGAL w surowicy. U wszystkich badanych przeprowadził badanie podmiotowe, przedmiotowe, ocenił klasę czynnościową wydolności serca wg NYHA, określił wartość frakcji wyrzutowej (nie napisano której z komór ani jaką metodą) oraz pobrano krew i mocz na podstawowe badania laboratoryjne.

Grupę kontrolną stanowiło 45 osób – krwiodawców, traktowanych jako osoby zdrowe. Zarówno w grupie chorych jak i grupie kontrolnej oznaczono stężenie w surowicy następujących biomarkerów: NGAL, CRP, BNP, NT-proBNP, ADMA, SDMA oraz uromoduliny za pomocą metody ELISA. W analizie autor zastosował m.in. wskaźnik będący ilorazem wartości stężenia NGAL i stężenia kreatyniny w surowicy. W ocenie statystycznej doktorant zastosował odpowiednie testy statystyczne. W ocenie statystycznej dokonał oddzielnych analiz dzieląc grupę badaną stosownie i oddzielnie za każdym razem dla jednej ze współistniejących schorzeń, tj. samoistnego nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca i zatoru płucnego, migotania i trzepotania przedsionków oraz choroby układu moczowopłciowego. Dokonał również porównań statystycznych stosownie do płci badanych, klasy NYHA. Porównywał także stężenia NGAL w podgrupach w zależności od stadium przewlekłej choroby nerek. Na podstawie uzyskanych wyników utworzył pakiety biomarkerów przydatnych w diagnostyce i ustaleniu rokowania.

Autor wykazał obecność znamiennych statystycznie różnic średnich wartości BNP, NT-proBNP, ADMA, SDMA i uromoduliny pomiędzy grupą chorych a grupą krwiodawców. Nie było różnic w wartościach mediany stężeń NGAL oraz CRP. Należy jednak zaznaczyć bardzo dużą rozpiętość wartości NGAL w każdej ocenianych grup. Nie stwierdzono korelacji wartości NGAL z żadnym z pozostałych ocenianych biomarkerów. Wartości NGAL były znamiennie wyższe u chorych z rozpoznaniem migotania/trzepotania przedsionków oraz z rozpoznaniem niewydolności serca, szczególnie u chorych w III klasie czynnościowej NYHA. Zgodnie z przewidywaniami autor stwierdził wzrastające wartości NGAL wraz ze wzrostem stadium przewlekłej choroby nerek. Nie można zgodzić się ze stwierdzeniem autora że fakt stwierdzenia statystycznie istotnych różnic w wartościach NGAL pomiędzy grupami GFR1 i GFR2 oraz pomiędzy GFR1 a GFR3, ma świadczyć o związku statystycznym pomiędzy poziomami NGAL a stopniem niewydolności nerek jedynie w przypadku początkowych stadiów przewlekłej choroby nerek. Przyczyną braku statystycznie znamiennej różnicy w odniesieniu do podgrupy GFR4 była moim zdaniem bardzo mała jej liczebność (z ryciny.20 wynika że były to jedynie 3 osoby) – autor nie podaje w tabelach liczebności podgrup.

Autor przyznaje na str. 78, że uzyskane wyniki są niejednoznaczne i istnieją trudności z ich interpretacją, dlatego posłużył się jeszcze innym wskaźnikiem, mianowicie ilorazem NGAL/kreatynina i wykazał statystycznie większe wartości tego ilorazu u chorych z migotaniem/trzepotaniem przedsionków oraz niewydolnością serca, w tym w niewydolności lewokomorowej.

W rozdziale „Dyskusja" autor dokonuje analizy uzyskanych wyników, porównując je z publikacjami w piśmiennictwie światowym. Dyskusja dowodzi dużej znajomości tematyki przez autora.

Przeprowadzone badania pozwoliły na wyciągnięcie kilku wniosków. Mają ważny aspekt poznawczy i praktyczny. Wątpliwości budzi sformułowanie „biomarker predykcyjny" w odniesieniu do wyników badań przeprowadzonych bez analizy odległej. Lepiej użyć po prostu sformułowania „biomarker uszkodzenia nerek w przebiegu przewlekłej niewydolności serca".

Uwagi recenzenta:

1/ W przygotowaniu pracy do publikacji proponuję: a/ usunąć ryciny zaczerpnięte z obcych źródeł, jeżeli nie ma zgody Redakcji; b/ uzupełnić w tabelach liczebność analizowanych grup i podgrup; c/ poprawić błędy edytorskie (np. błąd stylistyczny w tytule pracy; str.5 winno być pro-adrenomedulina);

2/ autor używa zmiennie angielskojęzyczne i polskojęzyczne nazwy cytokin, neurohormonów i in.: należy ujednolicić nazwy

3/ brak podania wieku krwiodawców

4/ pewnym utrudnieniem w interpretacji uzyskanych wyników jest niejednorodność grupy badanej, brak określenia typu niewydolności serca (autor nie podał wartości frakcji wyrzutowej którą oceniał), ostra czy przewlekła zdekompensowana ?

5/ autor powinien wyjaśnić dlaczego dla tych samych wskaźników (np. CRP, NGAL i inne) w tabeli II podawał wartość mediany i rozpiętość wyników, a w innych zestawieniach (np. tab.IV, V, VI i inne) używał wartości średnia ± SD

6/ nie zrozumiałym jest analiza w podgrupach Rozpoznanie I50 vs Bez rozpoznania I50 (czyli niewydolność serca). W kryteriach kwalifikacyjnych kwalifikowano do badań jedynie chorych hospitalizowanych z niewydolnością krążenia. Podobnie należy wytłumaczyć dlaczego wśród badanej grupy było około 50% chorych z GFR <60ml/min/1,73m^2 w tym 3-4 osób w stadium 4 (Ryc.20) podczas gdy rozpoznana przewlekła niewydolność nerek stanowiła kryterium wyłączenia. Autor opierał się na rozpoznaniach odnotowywanych przez lekarza leczącego chorego.

7/ należy poddać w analizie odsetek chorych z przewlekła chorobą nerek w poszczególnych klasach NYHA (najwyższe wartości NGAL były w klasie III)

Pomimo zamieszczonych uwag, które wymagają uzupełnienia i ew. korekty stwierdzam że autor wykazał się umiejętnością wykonania pracy naukowej.

Przedstawiona mi do recenzji praca odpowiada wymaganiom stawianym pracy doktorskiej.

Wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Łukasza Michalaka do następnych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Zbigniew Gąsior
SPECJALISTA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH
KARDIOLOG
Nr ZUS 2768451