

Prof. dr hab. n. med. Aleksander Goch
Uniwersytet Mikołaja Kopernika
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz, 17.04.2019 r.

Ocena rozprawy doktorskiej
lek. Monika Komendarek - Kowalska pt. „Ocena stanu uszkodzenia
funkcji nerek u pacjentów ze świeżo rozpoznanym nadciśnieniem
tętnicznym.”

Wykonana pod kierunkiem naukowym
Pana Profesora dr hab. n. med. Jacka Rysza
w Uniwersytecie Medycznym w Łodzi.

Nadciśnienie tętnicze (nt) jest jednym z najważniejszych czynników rozwoju choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca oraz niewydolności nerek.

Narządem, który odgrywa istotną rolę w regulacji ciśnienia tętniczego są nerki, zaburzenie ich funkcji leży u podstaw rozwoju pierwotnego (nt). W (nt) dochodzi do zaburzenia usuwania z organizmu wody i sodu a w efekcie do zmniejszenia wolemii. Regulacja ciśnienia odbywa się również poprzez układ renina - angiotensyna - aldosteron (RAA), peptydy natriuretyczne, tlenek azotu oraz aktywacji układu współczulnego. Stąd podjęty przez doktorantkę temat wpisuje się w nurt badań w zakresie oceny funkcji nerek u chorych z (nt) jest bardzo aktualny, ważny i potrzebny tak z poznawczego jak i praktycznego punktu widzenia.

Omówienie rozprawy doktorskiej. Rozprawa ma układ typowy, liczy 107 stron, zawiera 17 tabel i 4 ryciny oraz odnosi się do 113 pozycji piśmiennictwa. Praca przygotowana jest przejrzysto i nowocześnie, napisana poprawnym i komunikatywnym językiem, przez co czyta się ją z przyjemnością.

Rozprawa doktorska przedstawia wyniki z badania jednośrodkowego. Tytuł pracy jest zgodny z treścią rozprawy.

Wstęp - jest obszerny i dobrze uzasadniony merytorycznie. Wskazuje na bardzo dobrą znajomość przez Autorkę zagadnień związanych z omawianym tematem pracy. Doktorantka omówiła rozpoznanie, klasyfikację oraz podział (nt) jego epidemiologię, patogenezę, czynniki ryzyka jego rozwoju skupiając się głównie na roli nerek w (nt) oraz rozwoju nefropatii nadciśnieniowej. Podsumowując wstęp do rozprawy jest obszerny, czyta się go z zainteresowaniem. Rozdział ten prowadzi do uzasadnienia celu pracy:

Celem pracy doktorskiej było:

1. Ocena funkcji nerek u pacjentów ze świeżo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym.
2. Analiza parametrów surowicy krwi wykazujących wczesne stadium uszkodzenia nerek o podłożu nadciśnienia tętniczego.
3. Wyizolowanie wskaźnika który jest najbardziej czuły w wykrywaniu wczesnej choroby nerek.
4. Zwrocenie uwagi na ewentualną konieczność intensyfikacji działań zmierzających do zwiększenia wykrywania i poprawy leczenia nadciśnienia tętniczego.

Materiały i metody: Badanie miało charakter retrospektywny.

Przeanalizowano dokumentację medyczną 315 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (157 kobiet (49,8%) oraz 158 mężczyzn (50,2%)) w wieku 39,3 ± 14,0 lat leczonych w Klinice Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM w Łodzi, spełniających odpowiednie kryteria włączenia i wyłączenia z badania.

Grupę porównywaną (kontrolną) stworzono na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów bez nadciśnienia tętniczego. W grupie tej znalazły się 181 osoby (103 kobiet (56,9%) oraz 78 mężczyzn (43,1%)) w wieku 42,4 ± 14,0 również spełniające kryteria wyłączenia z badania.

Kryteria włączenia:

1. Nadciśnienie tętnicze pierwotne rozpoznane wg wytycznych europejskich ESH/ ESC z 2009 roku
2. Wiek pacjentów 17-65 lat

Kryteria wyłączenia:

1. Wcześniej rozpoznana choroba nerek (niewydolność nerek, kłębkowe oraz śródmiąższowe zapalenia nerek, wielotorbielowatość nerek, kolagenozy i skrobiawica)
2. Wtorna postać nadciśnienia tętniczego
3. Cukrzyca
4. Otyłość
5. Aktywna choroba nowotworowa
6. Choroby układowe
7. Choroby tarczycy, bądź inne choroby endokrynologiczne mogące zaburzać poziom badanych czynników
8. Choroby wątroby (podwyższone poziomy enzymów wątrobowych powyżej normy oraz objawy uszkodzenia wątroby)
9. Zaburzenia elektrolitowe wyraźnie wykraczające poza zakres normy
10. Niewydolność krążenia
11. Nadmierne spożywanie alkoholu

Każdy pacjent miał wykonany pomiar ciśnienia tętniczego krwi sfigomanometrem rtęciowym metodą Korotkowa w pozycji siedzącej. Nadciśnienie tętnicze rozpoznano, gdy średnia z dwóch pomiarów wynosiła co najmniej 140 mmHg w przypadku ciśnienia skurczowego i (lub) 90 mmHg w przypadku ciśnienia rozkurczowego.

Badania biochemiczne

W analizie uwzględniono informacje z dokumentacji medycznej pacjentów. Pod uwagę brano wyniki badań: kreatyniny, kwasu moczowego, albuminurii, cholesterolu całkowitego, trojglicerydów, eGFR oraz ogóle badanie moczu i USG jamy brzusznej.

Stężenie kreatyniny oznaczane było przy zastosowaniu kalorymetrycznej metody kinetycznej Jaffego (nieskompensowanej). Na podstawie oznaczeń kreatyniny oraz wieku i rasy pacjenta obliczono wartość przesączania kłębuszkowego wykorzystując uproszczony wzór MDRD oraz wzór CKD-EPI . Wyniki podano w ml/min/1.73m².

Na podstawie otrzymanych wartości GFR zgodnie z obowiązującymi standardami zaproponowanymi przez K/DOQI, przyjętymi również w Polsce, każdego badanego pacjenta zakwalifikowano do odpowiedniej klasy GFR:

-GFR \geq 90 ml/min/1,73 m²

-GFR = 89-60 ml/min/1,73 m²

-GFR = 59-30 ml/min/1,73 m²

-GFR < 30 ml/min/1,73 m²

Analiza statystyczna - została dobrana prawidłowo.

Najważniejsze uzyskane wyniki

Uzyskane przez Doktorantkę dane wykazały, że średnia wartość kreatyniny w całej analizowanej grupie wynosiła 84,8 ± 18,2 μmol /l , w grupie porównywanej 73,6 ± 12,1 μmol /l . Analiza powyższych wartości wskazała na wyższe wartości kreatyniny w grupie osob z HA (p< 0,0001). Podwyższony ponad normę poziom kreatyniny zaobserwowano u 6,3 % kobiet i 1,3 % mężczyzn z grupy z nadciśnieniem tętniczym. Wśród osob z grupy porównywanej wartości badania kreatyniny nie przewyższała normy. Różnice pomiędzy grupą analizowaną a porównywaną okazały się istotnie statystycznie tylko u płci żeńskiej (p<0,02).

Średnia wartość eGFR dla K z nadciśnieniem tętniczym wynosiła:

sMDRD- 79,8 ± 16,7 ml/min/1,73m²

CKD-EPI- 85,4 ± 17,9 ml/min/1,73m².

W populacji M z nadciśnieniem tętniczym wyniki przedstawiały się:

sMDRD- 88,4 ± 16,5 ml/min/1,73m²

CKD-EPI- 92,4 ± 16,6 ml/min/1,73m².

Dla K z grupy porównywanej wyniki średniego eGFR wynosiły:

sMDRD- 88,3 ± 21,4 ml/min/1,73m²

CKD-EPI- 92,1 ± 17,9 ml/min/1,73m²

W grupie M bez nadciśnienia tętniczego średnia wartość eGFR to:

sMDRD- 106,7 ± 23,5 ml/min/1,73m²

CKD-EPI- 104,7 ± 16,4 ml/min/1,73m².

Wykazano wyższe wartości przesączania kłębuszkowego u M w porównaniu z K zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej, niezależnie od zastosowanego wzoru.

Różnice pomiędzy wynikami były istotne statystycznie (p<0,0001).

Stwierdzono ujemną zależność pomiędzy RR skurczowym a eGFR dla całej grupy analizowanej niezależnie od zastosowanego wzoru (sMDRD czy CKD-EPI)

Po podziale na poszczególne grupy wiekowe wsp. korelacji były zależne od wieku i wzrastały z wiekiem. Najwyższy współczynnik otrzymano w najstarszej grupie wiekowej (46-65) i tylko w tej grupie okazał się on statystycznie istotny. W przypadku RR rozkurczowego wykazano bardzo słabą korelację z GFR, w grupach wiekowych 17-45 nieistotną statystycznie. Oceniając częstość występowania $eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m² wśród osób z grupy badanej i kontrolnej, niezależnie od wieku wykazano, że on u 39,5 % os. z HA i 54,7 % osob z grupy kontrolnej w odniesieniu do wzoru sMDRD ($p < 0,0001$) oraz 50,2 % osob z HA i 68,5 % osob z grupy porównywanej w odniesieniu do wzoru CKD-EPI ($p < 0,0001$).

W przypadku analizowanego zakresu wartości $eGFR$ 89-60 ml/min/1,73 m² uzyskane wyniki wynosiły odpowiednio 59,0 % osob z HA oraz 44,2 % osob z grupy porównywanej ($p = 0,001$) dla sMDRD oraz 46,0 % z HA i 31,5 % dla grupy porównywanej ($p = 0,0015$) dla CKD-EPI. Częstość występowania $eGFR$ 89-60 ml/min/1,73 m² była większa w przypadku obliczania $eGFR$ ze wzoru sMDRD. Ponadto $eGFR$ 89-60 ml/min/1,73 m² częściej występowało wśród osob z grupy analizowanej w porównaniu z grupą kontrolną i różnica ta okazała się istotna statystycznie, niezależnie od zastosowanego wzoru.

Ocena $eGFR$ 59-30 ml/min/1,73 m² otrzymano u 4,8 % pacjentow z HA i 1,1% osob z grupy porównywanej niezależnie od wieku w odniesieniu do wzoru sMDRD oraz 3,5 % osob z HA i 0% pacjentow względem wzoru CKD-EPI. Jak poprzednio zauważono częstość występowania $eGFR$ 59-30 ml/min/1,73 m² jest większa w przypadku obliczenia $eGFR$ ze wzoru sMDRD. Ze względu na pojedynczy przypadek pacjenta z $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m² z grupy z HA analizy okazały się nieistotne statystycznie.

Z otrzymanych danych wynika, że $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² jest większe wśród osob z grupy z HA w porównaniu z grupą kontrolną, niezależnie od zastosowanego wzoru. Wyniki okazały się istotne statystycznie. Częstość rozpoznawania PChN jest większa przy obliczeniu $eGFR$ ze wzoru sMDRD w porównaniu do CKD-EPI zarówno w grupie analizowanej jak i porównywanej. Obserwuje się wzrost częstości występowania $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² wraz z wiekiem. Uszkodzenie nerek częściej obserwowano u kobiet we wszystkich grupach wiekowych. Spośród analizowanych czynnikow takich jak wiek, płeć, średnie RR istotny wpływ na stan nerek ma jedynie płeć oraz wiek (niezależnie od wartości RR). Ponieważ OR (iloraz szans) dla płci męskiej wynosił 0,22 to u M z nadciśnieniem tętniczym ryzyko spadku GFR do wartości poniżej 60 ml/min/1,73 m² jest około 5- krotnie mniejsze niż u kobiet.

Z kolei u osób z nadciśnieniem tętniczym szanse wystąpienia $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zwiększają się 2,5 -krotnie wraz ze wzrostem wieku o 10 lat przy wykorzystaniu wzoru sMDRD oraz 3,3 -krotnie wykorzystując wzor CKD- EPI.

W zakresie oceny stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy krwi wykazano istotną statystycznie różnicę wśród mężczyzn z grupy analizowanej w porównaniu z grupą kontrolną. Podobnej zależności nie stwierdzono u kobiet. Albuminuria wystąpiła jedynie u 3,8% pacjentów z HA, głównie u kobiet w grupie wiekowej 30-45 lat u których zaobserwowano dodatkowo średnie $RR > 160/100$.

Podwyższony ponad normę poziom kwasu moczowego zanotowano u 6,7% osób z grupy badanej. W grupie porównywanej wszyscy pacjenci mieli prawidłowy poziom kwasu moczowego w surowicy krwi. Różnica między grupami okazała się istotna statystycznie ($p < 0,001$).

Wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem kreatyniny a stężeniem kwasu moczowego ($p < 0,0001$), bardzo słabą ujemną korelację pomiędzy eGFR a stężeniem kwasu moczowego ($p = 0,068$). Wykazano też ujemną niską korelację pomiędzy eGFR a albuminurią ($p = 0,001$) z wyraźną zależnością.

Po przeprowadzonej analizie otrzymanych wyników stwierdzono, że występowanie HA ma istotny wpływ na upośledzenie funkcji nerek wśród pacjentów w każdej grupie wiekowej. Zazwyczaj występowanie PChN ograniczało się do 1 i 2 stadium zaawansowania (wśród pacjentów z grupy analizowanej). Potwierdzono również fakt, że stężenie kreatyniny w surowicy krwi jest niewystarczającym wskaźnikiem do oceny uszkodzenia funkcji nerek ponieważ w ponad 90% przypadków okazało się być w granicach normy. Stwierdzono, że sMDRD jest najbardziej odpowiednim wzorem do oceny filtracji kłębuszkowej u pacjentów ze świeżo rozpoznanym HA, można go stosować w celu wykrywania wczesnych, łagodnych zaburzeń funkcji nerek. Wskazano również, że płeć i wiek mają najistotniejszy wpływ na rozwój niewydolności nerek (spośród badanych parametrów), wykazano ujemną korelację między RR skurczowym a eGFR dla całej populacji niezależnie od wieku i zastosowanego wzoru.

Dyskusja - została prowadzona jasno i kompetentnie.

Doktorantka umiejętnie wykorzystwała bieżące piśmiennictwo dla interpretacji i krytycznej oceny swoich wyników badań. 113 pozycji piśmiennictwa w przeważającej większości z ostatnich lat zostało właściwie dobranych i umiejętnie wykorzystanych w tekście rozprawy. Wnioski w liczbie 8 wynikają z prowadzonych badań.

WNIOSKI

1. Występowanie nadciśnienia tętniczego ma istotny wpływ na upośledzenie funkcji nerek wśród pacjentów w każdej grupie wiekowej.
2. U pacjentów ze świeżo rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym przewlekła choroba nerek występuje głównie w I i II stadium zaawansowania, mikroalbuminuria obserwowana jest sporadycznie.
3. Oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy krwi jest niewystarczającym wskaźnikiem do oceny stanu upośledzenia funkcji nerek u pacjentów ze świeżo rozpoznanym nadciśnieniem ponieważ w ponad 90 % przypadków jest w granicach normy.
4. Najbardziej odpowiednim wzorem do oceny filtracji kłębuszkowej jest sMDRD, gdyż można stosować go w celu wykrywania wczesnych, łagodnych zaburzeń funkcji nerek, szczególnie gdy stężenie kreatyniny jest wciąż prawidłowe.
5. Najistotniejszy wpływ na rozwój niewydolności nerek spośród badanych parametrów ma wiek oraz płeć.
6. Wykazano ujemną korelację pomiędzy RR skurczowym a eGFR dla całej badanej grupy niezależnie od wieku i zastosowanego wzoru.
7. Nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy stężeniem frakcji cholesterolu w porównaniu do grupy z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym do grupy kontrolnej.
8. Oznaczanie eGFR powinno być rutynowym badaniem wykonywanym u każdej osoby ze świeżo rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym celem zwiększenia wykrywalności PChN i oceny stanu ewentualnego uszkodzenia nerek oraz jego monitorowania po włączeniu leczenia.

Podsumowanie recenzji. Przedstawiona mi do recenzji praca stanowi oryginalne i wartościowe dokonanie Doktorantki oraz świadczy o dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej jak i wyborze tematyki.

Rozprawa przygotowana jest starannie a temat podjętych badań jest bardzo interesujący z uwagi na rosnący problem nadciśnienia tętniczego i występowanie niewydolności nerek.

Reansumując stwierdzam, iż praca doktorska lek. med. Moniki Komendarek - Kowalskiej

...

Praca stanowi indywidualny dorobek naukowy, dowodzi dobrego przygotowania teoretycznego i klinicznego Doktorantki w dziedzinie odpowiadającej podjętemu tematowi.

Rozprawa lek. med. Moniki Komendarek - Kowalskiej pt. „, Ocena stanu uszkodzenia funkcji nerek u pacjentów ze świeżo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym” spełnia kryteria stawiane pracom naukowym na stopień doktora nauk medycznych, określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65 poz.595, z póź. zmianami).

Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Wojskowo - Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. med. Moniki Komendarek - Kowalskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnioskuje również o wyróżnienie pracy.

Z poważaniem,

1953663 | Prof. dr hab. n. med. Aleksander Goch
Specjalista chorób wewnętrznych,
kardiologii i hipertensjologii
94-235 Łódź, ul. Zbrojna 1
tel. 605 260 369