



Warszawa, 05.04.2022

Recenzja rozprawy doktorskiej

Lek. Julii Mireckiej pt. „Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży regionu łódzkiego hospitalizowanych w wybranych ośrodkach w latach 2017-2019 – badanie wieloośrodkowe”

Podstawę formalną wykonania recenzji stanowi uchwała Rady Naukowej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki z dnia 23.03.2022 r.

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze (NT) jest jednym z najbardziej niedocenionych problemów zdrowotnych w pediatrii. Szacowana częstość NT w populacji pediatrycznej wynosi 3-5%, a u nastolatków sięga nawet 10%. Liczne dane z badań epidemiologicznych wskazują, że podwyższone ciśnienie tętnicze w okresie rozwojowym stanowi istotny czynnik ryzyka nie tylko NT, ale także zdarzeń sercowo-naczyniowych i schyłkowej niewydolności nerek w okresie dorosłości. Stąd, uwzględniając częstość i znaczenie kliniczne problemu, niezwykle ważne jest wczesne rozpoznanie NT w wieku rozwojowym, przeprowadzenie diagnostyki w kierunku postaci wtórnych i wdrożenie odpowiedniego leczenia nefarmakologicznego i farmakologicznego.

Liczne starsze badania epidemiologiczne (np. Wszyńska i wsp. 1992) wskazywały, że w populacji rozwojowej dominują wtórne postaci nadciśnienia tętniczego. Niemniej jednak badania amerykańskie (Gupta-Malhorta i wsp. 2015) sugerują, że obecnie NT pierwotne odpowiada za ok. 50% przypadków podwyższonego ciśnienia tętniczego u dzieci i stwierdza się je nawet u pacjentów poniżej 5 roku życia. Uwzględniając niekorzystne zmiany w trybie życia współczesnych dzieci i młodzieży można spodziewać się, że taki trend będzie obserwowany także w innych krajach.

Doktorantka podjęła się niezwykle ważnego zagadnienia oceny częstości występowania nadciśnienia tętniczego pierwotnego i wtórnego w populacji pediatrycznej w wieku 5-18 lat w województwie łódzkim, kierowanych do diagnostyki szpitalnej.

Ocena formalna

Przedstawiona do oceny rozprawa obejmuje: 122-stronnicowe opracowanie w języku polskim dotyczące nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży regionu łódzkiego, którego uzupełnienie stanowi streszczenie w języku polskim i angielskim, 29 tabel, 2 wykresy oraz 128 pozycji piśmiennictwa. Układ pracy w pełni odpowiada wymogom stawianym pracom doktorskim.

Ocena szczegółowa

Wstęp zawiera wyczerpujące informacje dotyczące epidemiologii, etiologii nadciśnienia tętniczego, metodologii pomiarów ciśnienia tętniczego i zasad rozpoznawania nadciśnienia tętniczego. Warte podkreślenia jest dokładne opisanie przez Doktorantkę różnic w definicji NT pomiędzy rekomendacjami różnych towarzystw naukowych. Poruszono także bardzo ważną kwestię stosowania walidowanych ciśnieniomierzy w pediatrii. Doktorantka w sposób bardzo umiejętny i dojrzały opisuje aktualne poglądy na patofizjologię nadciśnienia tętniczego pierwotnego, cytując przy tym najważniejsze pozycje piśmiennictwa. W pracy opisano m.in. koncepcję krążenia hiperkinetycznego, izolowanego nadciśnienia skurczowego, rolę kwasu moczowego, subklinicznego stanu zapalnego oraz czynników genetycznych. Bardzo szczegółowo a przy tym w sposób niezwykle klarowny opisano także farmakologiczne i nefarmakologiczne sposoby leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci. Podsumowując, całość wstępu wskazuje na dużą wiedzę teoretyczną Doktorantki w zakresie podejmowanego zagadnienia.

Cele pracy zostały jasno i precyzyjnie sformułowane. Przedstawiono pierwszorzędowy cel pracy – ocenę częstości i występowania nadciśnienia tętniczego pierwotnego i wtórnego w populacji dzieci w wieku 5-18 lat w województwie łódzkim, skierowanych do diagnostyki szpitalnej. Hipoteza badawcza została postawiona w sposób prawidłowy i znajduje swoje uzasadnienie we wstępie. Doktorantka przedstawiła także rozwinięcie celu pracy w postaci 5 celów szczegółowych.

Rozdział **Material i metody** szczegółowo opisuje grupę badaną oraz zastosowaną metodologię badawczą. Na uwagę zasługuje bardzo duża liczebność przebadanych dzieci (471) oraz jasne przedstawienie kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów z badania. W

sposób zwięzły, ale precyzyjny omówiono metodykę badań. Część informacji zawartych we wstępie stanowią jednak wyniki (tabela 7) i powinny znaleźć się w kolejnym rozdziale. Warto byłoby także uzupełnić ten rozdział o normy uszkodzenia narządowego (albuminuria, przerost lewej komory serca w badaniu ECHO), do których odniosła się Doktorantka.

Doktorantka zastosowała metody statystyczne adekwatne do celu i zabranego materiału. Na szczególną uwagę i pochwałę zasługuje zastosowanie zaawansowanych metod statystycznych w tym modelu maszynowego uczenia się, który został wyczerpująco opisany przez Doktorantkę.

Rozdział **Wyniki** składa się z 24 stron. Doktorantka szczegółowo opisuje powód skierowania pacjentów do diagnostyki, zgłaszane objawy i ostateczne rozpoznanie. Spośród pacjentów z podejrzeniem nadciśnienia tętniczego pierwotne NT rozpoznano aż u 40% chorych a wtórne tylko u 2% pacjentów. Zgodnie z przewidywaniami wtórne postaci NT były istotnie częstsze w młodszej grupie wiekowej, ale pacjentów z rozpoznaniem wtórnego NT było łącznie zaledwie 11. Warto byłoby jednak lepiej scharakteryzować tych 11 pacjentów z rozpoznanymi wtórnymi postaciami nadciśnienia tętniczego – z pracy nie wynika jasno jaka była etiologia NT u tych chorych. Doktorantka szczegółowo przeanalizowała za to uzyskane wyniki w zależności od BMI, miejsca zamieszkania, aktywności fizycznej lub zgłaszanych objawów klinicznych. Szczegółowo omówiono stosowane leki hipotensyjne i częstość występowania powikłań narządowych. Cennym uzupełnieniem wyników są bardzo czytelne tabele i ryciny.

Szczególną wartość pracy stanowi próba znalezienia zbioru cech pacjenta, który pozwalałby przewidzieć wystąpienie nadciśnienia tętniczego w grupie dzieci z podejrzeniem NT. Określenie takiego algorytmu miałoby szczególne znaczenie praktyczne. Niestety pomimo zastosowania zaawansowanej metody statystycznej i bardzo dużej liczebności grupy badanej nie udało się wyodrębnić takich wyróżniających cech. Może warto wzbogacić model o inne dane (np. wartość Z-score ciśnienia tętniczego lub dane biochemiczne np. stężenie kwasu moczowego).

Dyskusja poprowadzona jest przez Doktorantkę w sposób wzorowy. Doktorantka w prawidłowy sposób interpretuje uzyskane wyniki i odnosi je do wyników innych autorów. Tam, gdzie wykazano różnice, stawia trafne hipotezy wyjaśniające rozbieżności. Niezwykle dokładnie Doktorantka analizuje m.in. swoje wyniki dotyczące częstości występowania nadciśnienia tętniczego pierwotnego i wtórnego. Autorka bardzo sprawnie i dojrzałe omawia problem rosnącej częstości pierwotnego NT w populacji pediatrycznej. Bardzo dobrze przedstawiono też zagadnienie zespołu metabolicznego i jego relacji do NT pierwotnego.

Na uwagę zasługuje jasne i rzetelne przedstawienie ograniczeń wykonanych badań. Doktorantka słusznie podkreśla, że analizie poddano jedynie dane retrospektywne dzieci hospitalizowanych, a wyszukiwanie pacjentów w oparciu o kod ICD-10 mogło prowadzić do pominięcia części pacjentów np. chorujących na choroby nerek. Moim zdaniem mogło to wpłynąć na niską częstość stwierdzonych wtórnych postaci NT. Dokładne omówienie ograniczeń pokazuje szeroką wiedzę Doktorantki w zakresie NT u dzieci i wskazuje na Jej dojrzałość naukową.

W przedstawionej pracy doktorskiej Doktorantka zacytowała 128 pozycji **piśmiennictwa**. Dobór piśmiennictwa oceniam jako wzorowy. Doktorantka zacytowała wszystkie najważniejsze pozycje piśmiennictwa z omawianego zagadnienia odnosząc się do uznanych autorów polskich jak i zagranicznych. W swojej pracy Doktorantka umiejętnie cytuje aktualne rekomendacje towarzystw naukowych dotyczące NT u dzieci.

Zwieńczeniem pracy jest 7 **wniosek** logicznie wypływających z przeprowadzonej analizy. Wnioski jednoznacznie odpowiadają na postawione cele.

Wartość praktyczna pracy

Uzyskane wyniki i sformułowane na ich podstawie wnioski stanowią niezwykle wysoką wartość praktyczną. Doktorantka wykazała rosnącą częstość NT pierwotnego w populacji pediatrycznej. Istotną wartością pracy jest stwierdzenie, że większość pacjentów, u których potwierdzono ostatecznie rozpoznanie nadciśnienia tętniczego, nie prezentowała żadnych objawów klinicznych. Wynik ten potwierdza konieczność wykonywania rutynowych pomiarów ciśnienia tętniczego u dzieci w trakcie wizyt w gabinecie pediatry. Doktorantka słusznie wskazuje, że grupą, która powinna być poddana szczególnemu nadzorowi, są pacjenci z podwyższoną wartością BMI. Szczególną wartością pracy stanowi opracowanie, w oparciu o uzyskane wyniki, propozycji usystematyzowanego wywiadu prowadzonego u dzieci z podejrzeniem NT. Taki schemat wywiadu sprawdzi się szczególnie w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej i ograniczonej ilości czasu dla jednego pacjenta.

Podsumowanie

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim w myśl artykułu 190 ustęp 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2021 poz. 478 z późniejszymi zmianami). Praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Postawienie celów, zaplanowanie badań, wykonanie pracy, z której wyciągnięto istotne wnioski, świadczą o

bardzo dobrym opanowaniu warsztatu badawczego przez Doktorantkę oraz demonstrującą umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Doktorantka wykazała się przy tym bardzo dużą wiedzą teoretyczną w dziedzinie nefrologii dziecięcej a w szczególności w zakresie patofizjologii i kliniki nadciśnienia tętniczego u dzieci. Na wyróżnienie zasługuje szczegółowa analiza kliniczna dostępnego materiału i zastosowanie zaawansowanych metod statystycznych (metody maszynowego uczenia się). Praca Doktorantki stanowi niezwykle udany przykład połączenia badań naukowych z praktyką kliniczną. Warto zaznaczyć, że wyniki pracy Doktorantki były prezentowane na 53. Spotkaniu Naukowym Europejskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej w Amsterdamie we wrześniu 2021.

W tym miejscu należy podkreślić zaangażowanie Doktorantki w pracę naukową na forum krajowym i międzynarodowym. Pani Doktor regularnie bierze czynny udział w konferencjach pediatrycznych i nefrologicznych, w tym w warsztatach Forum Młodych Nefrologów Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej. Jest współautorką 3 prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach w tym wielośrodkowej pracy opublikowanej w prestiżowym czasopiśmie *Pediatric Nephology*

Przedstawioną pracę doktorską oceniam jednoznacznie pozytywnie i przedkładam Wysokiej Radzie wniosek o dopuszczenie lek. Julii Mireckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na szczególne walory pracy i jej niezwykle praktyczny charakter wnoszę o jej wyróżnienie.

dr hab. n. med. Piotr Skrzypczyk



Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny