



Warszawa 2020-12-11

Recenzja pracy habilitacyjnej dr n. med. Piotra Skrzypczyka opartej na cyklu publikacji i zatytułowanej zbiorczo „Uszkodzenie tętnic u dzieci z chorobami nerek”.

Otrzymana do recenzji dokumentacja w wersji elektronicznej składa się z autoreferatu, zestawu plików PDF 6-ciu artykułów, na których jest oparty wniosek habilitacyjny, oraz z analizy bibliometrycznej.

Niniejsza recenzja została wykonana w oparciu o Art. 219 Ustawy o Szkolnictwie Wyższym i Nauce. Ocenie poddano:

1. Dorobek naukowy, uwzględniając wkład w rozwój dyscypliny naukowej (nauki medyczne, nauki o życiu)
2. Aktywność naukową
3. Oddzielnie, oceniono zgłoszony przez habilitanta cykl 6 powiązanych tematycznie publikacji i zatytułowanych zbiorczo „Uszkodzenie tętnic u dzieci z chorobami nerek” (zgodnie z Art. 219 punkt 1.2b. ustawy).

Ad 1. Ocena przebiegu kariery naukowej habilitanta i dorobku naukowego

1. Informacje o przebiegu kariery naukowej i zawodowej habilitanta zostały podane w Autoreferacie.

Dr n. med. Piotr Skrzypczyk ukończył z wyróżnieniem studia medyczne w 2006 r. (WUM). Od początku kariery zawodowej pracuje w Katedrze i Klinice Pediatrii i Nefrologii WUM. W 2011 r. uzyskał stopień doktora nauk medycznych na podstawie pracy „Resztkowa funkcja nerek u dzieci leczonych przewlekłą dializą otrzewnową. Jest specjalistą pediatrii i nefrologii dziecięcej. W 2016 r. uzyskał stanowisko adiunkta.

W trakcie dotychczasowej kariery odbył liczne staże o charakterze klinicznym w ośrodkach krajowych (CMUJ; GUMED; IPCZD) i zagranicznych (GOSH, University College London, Zentrum für Kinder und Jugend Medizin, Heidelberg; Service de Pédiatrie, Strassburg; Department of Education Studies, Gandawa). Wg Autoreferatu, wymienione pobyty stażowe

zaowocowały 8-ma publikacjami pełnotekstowymi – nie podano jednak szczegółów bibliometrycznych. Analiza publikacji habilitanta w bazie PubMed, nie wskazuje jednak na publikacje we współpracy z ośrodkami zagranicznymi. Zewidencjonowano natomiast 3 publikacje prawdopodobnie będące efektem współpracy z ośrodkami polskimi.

Habilitant bierze udział w projektach międzyośrodkowych obejmujących wszystkie lub większość ośrodków nefrologii dziecięcej w kraju. Projekty te dotyczą programu leczenia hormonem wzrostu, dializoterapii otrzewnowej, efektów leczenia idiopatycznego zespołu nerczykowego, powikłań nefrologicznych u dzieci ze stwardnieniem guzowatym.

Habilitant współpracuje również ze znakomitymi ośrodkami zagranicznymi, w tym University College of London i University of Glasgow, w zakresie rzadkich chorób nerek (tubulopatie) i genetyki nadciśnienia pierwotnego.

Analiza kariery zawodowej i naukowej Habilitanta wskazuje na wysoką aktywność i duże zaangażowanie. Może stanowić przykład dla młodych adeptów nauki.

2. Ocena dorobku naukowego.

Ocena dorobku naukowego została dokonana na podstawie datowanej na 5 marca 2020 Analizy Bibliometrycznej przygotowanej przez bibliotekę Główną WUM i dołączoną do wniosku, oraz niezależnie, na podstawie aktualnej analizy cytowań i wskaźnika Hirscha w bazie SCOPUS z dnia 27 listopada 2020.

Z analizy bibliometrycznej przygotowanej przez BG WUM wynika, że od czasu uzyskania stopnia doktora nauk medycznych, Habilitant istotnie zwiększył dorobek naukowy. Jest to wyrażone istotnym wzrostem ilości pełnotekstowych prac opublikowanych w czasopismach z IF: do czasu uzyskania tytułu doktora Habilitant nie opublikował żadnej pełnotekstowej pracy w czasopismach z IF, natomiast od tego czasu (2011) odnotowano 14 prac oryginalnych, w tym 8 z pierwszym autorstwem i dodatkowo dwie jako autor korespondencyjny i 3 prace poglądowe. Do tej listy należy dodać jeszcze jedną pracę oryginalną opublikowaną w 2020 r. z pierwszym autorstwem i nieuwjętą w Analizie Bibliometrycznej. Dodatkowo jest pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym w 2 opisach przypadków opublikowanych w czasopismach z IF. Najwyższy IF czasopism w których opublikowano te prace to 2,45 (Adv EXP Med. Biol). Całkowity IF pełnych publikacji to 29 pkt (z uwzględnieniem pracy opublikowanej w 2020). Poza pełnymi publikacjami w czasopismach z IF habilitant

opublikował liczne prace w czasopismach bez IF: 18 prac oryginalnych, 14 poglądowych i 7 opisów przypadków. Jest współautorem jednego rozdziału w podręczniku krajowym. Dodatkowo, jest pierwszym autorem lub współautorem licznych doniesień zjazdowych krajowych (46) i zagranicznych (37).

Całościowy wskaźnik Hirscha obliczony w marcu 2020 przez BG WUM to 4 wg WOS i 6 wg SCOPUS. Analiza z dnia 27 listopada 2020 wg SCOPUS wskazuje na HI 6 i 89 cytowań bez autocytowań.

Oceniając przedstawiony w skrócie powyżej dorobek naukowy Habilitanta, zwraca uwagę istotny postęp w okresie po obronie doktoratu wyrażony szczególnie publikacjami w czasopismach z IF. Słabą stroną diskutowanego dorobku naukowego jest jednak to, że stosunkowo liczne publikacje z IF ukazały się w czasopismach z niewielkim IF (max. 2,4) co wyraża się średnim IF z 17 prac ok. 1,7 pkt, a wśród zgłoszonych prac dominują streszczenia zjazdowe i prace pełnotekstowe publikowane w pismach krajowych o niewielkiej punktacji.

W załączonej dokumentacji nie znaleziono informacji o grantach i projektach prowadzonych przez Habilitanta. Habilitant bierze/brał jednak udział w licznych projektach w ramach Towarzystw naukowych (6) opisanych w Autoreferacie.

Podsumowując, analiza dorobku naukowego wskazuje na istotny postęp w zakresie aktywności naukowej od czasu uzyskania stopnia doktora. Niemniej, dorobek oparty jest na publikacjach w czasopismach o niskim IF, z relatywnie małą liczbą cytowań, nie jest poparty grantami lub prowadzonymi projektami badawczymi, a wskaźnik Hirscha jest niski.

3. Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne i popularyzujące naukę

Pan dr Piotr Skrzypczyk wykazuje bardzo dużą aktywność dydaktyczną i popularyzującą naukę. Obejmuje ona zarówno zajęcia dydaktyczne na WUM, w tym prowadzenie zajęć Studenckiego Koła Naukowego, oraz pracę w Polskim Towarzystwie Nefrologii Dziecięcej. W ramach PTNFD stworzył Forum Młodych Nefrologów, które organizuje w trakcie konferencji PTNFD cieszące się dużą frekwencją warsztaty edukacyjne. Innym aspektem aktywności dydaktycznej jest autorstwo i współautorstwo rozdziałów i prac poglądowych z zakresu nefrologii dziecięcej. Podsumowując, dr Piotr Skrzypczyk ma znakomite osiągnięcia

dydaktyczne i organizacyjne i wyróżnia się w tym zakresie w środowisku nefrologów dziecięcych w Polsce.

4. Ocena cyklu prac załączonych do wniosku, zatytułowanych zbiorczo „Uszkodzenie tętnic u dzieci z chorobami nerek” i stanowiących podstawę warunku nadania stopnia doktora habilitowanego

Wniosek habilitacyjny opiera się na załączonych do niego sześciu publikacjach, 1 poglądowej i pięciu oryginalnych. Prace oryginalne opisują zależności między wybranymi parametrami nadciśnieniowego uszkodzenia narządowego (hypertension mediated organ damage – HMOD), w tym grubości kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa tt. szyjnych (carotid intima-media thickness - cIMT) oraz szybkości fali tętna (pulse wave velocity – PWV) u dzieci z glomerulopatiami. W dwóch pracach oceniano zależności między cIMT i PWV a wybranymi parametrami laboratoryjnymi i hemodynamicznymi mogącymi mieć potencjalne znaczenie w patogenezie uszkodzenia tętnic w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PCHN). Praca poglądowa jest przeglądem piśmiennictwa na temat metodyki i zastosowania klinicznego nieinwazyjnych badań naczyniowych, w tym PWV i cIMT, w ocenie struktury i funkcji tętnic u dzieci. 6 w/w publikacji mających stanowić cykl powiązanych tematycznie prac dołączono do Wniosku w postaci oddzielnych plików PDF. Natomiast „Wprowadzenie”, podsumowanie wyników każdej z prac i konkluzje zostały przedstawione w Autoreferacie.

Omówienie i recenzja cyklu załączonych prac oraz analiza związku tematycznego.

- 1) Praca poglądowa „Methods to evaluate arterial structure and function in children – state-of-the art knowledge” (Adv Med. Sci 2017; IF 2,0)

Jest to rzetelny przegląd piśmiennictwa dotyczącego nieinwazyjnych metod oceny tętnic stosowanych w praktyce klinicznej. W pracy dogłębnie przeanalizowano dostępne piśmiennictwo, omówiono techniczne aspekty każdego badania i podkreślono znaczenie odpowiedniej interpretacji wyników z zastosowaniem właściwych metod obliczania wartości SDS. Praca ta ma 10 cytowań (po wykluczeniu autocytowań). Zgodnie z „Omówieniem” przedstawionym w Autoreferacie, praca ta jest wstępem do kolejnych prac oryginalnych mających stanowić powiązany tematycznie cykl. W opinii recenzenta jest to dobry wybór, stanowiący klarowne wprowadzenie do tematu uszkodzenia tętnic w PCHN, a sama praca zawiera dużo ważnych informacji.

- 2) Praca oryginalna „Ambulatory arterial stiffness index, blood pressure variability and nocturnal blood pressure dip in children with IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein nephropathy” (Clin Nephrol 2017; IF 1,3). 2 cytowania (plus 3 autocytowania).

Głównym wynikiem tej pracy jest wykazanie, że dzieci z IgAN miały większe wartości ambulatoryjnego wskaźnika sztywności tętnic (ambulatory arterial stiffness index – AASI) w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Ponadto wykazano, że wysokość ciśnienia rozkurczowego korelowała z aktywnością choroby. Wnioskami Autora jest stwierdzenie, że dzieci z IgAN mają większą sztywność tętnic, a aktywność choroby, wyrażona przez białkomocz, otyłość (w domyśle konsekwencja leczenia glikokortykosteroidami) stanowią czynniki ryzyka nadciśnienia tętniczego, oraz że dzieci z nefropatią IgAN/IgANV wymagają okresowej kontroli ciśnienia tętniczego i badania ABPM.

W analizie tej pracy recenzent opierał się na stanie wiedzy (przegląd piśmiennictwa) w roku publikacji pracy, czyli do 2017. Komentując dyskutowaną publikację należy podkreślić, że AASI jest bardzo pośrednim wskaźnikiem sztywności tętnic i jest bezpośrednio związany z wysokością ciśnienia tętniczego i brakiem spadku nocnego (non-dipping). Nadciśnienie tętnicze jest znanym powikłaniem zarówno ostrych jak i przewlekłych nefropatii, a szczególnie glomerulopatii. W analizowanym przez Habilitanta materiale ponad 45% pacjentów miało stwierdzone i leczone nadciśnienie tętnicze. Ponadto wykazana różnica w AASI, przyjęta za marker sztywności tętnic, dotyczyła dzieci starszych o 2 lata, w okresie dojrzewania (tab. 3, omawianej publikacji). Jest to okres, w którym obserwuje się istotny wzrost ciśnienia tętniczego, szczególnie skurczowego i w konsekwencji ciśnienia tętna, i dotyczy głównie chłopców (stanowili większość badanych). Zatem obserwowana różnica w AASI jest oczywistą konsekwencją znanych zjawisk fizjologicznych. Ponadto, w pracy zastosowano metodologię obliczania AASI, która już przed laty została poddana krytyce (Schillaci, Parati J Hypertens 2008 i komentarze). Habilitant w omówieniu swoich wyników (Autoreferat) podkreśla nowatorstwo swojej pracy wskazując, że wykazał zwiększoną sztywność tętnic w grupie chorych z IgAN. Recenzent jest jednak sceptyczny wobec tak optymistycznego wniosku, ponieważ poza wymienionymi powyżej zastrzeżeniami metodologicznymi i oczywistymi zależnościami fizjologicznymi, Habilitant nie przeprowadził porównania wyników AASI z

innymi, zwalidowanymi wskaźnikami sztywności tętnic, takimi jak PWV. Podsumowując, w opinii recenzenta jedynym istotnym wynikiem, który potwierdza zresztą inne, wcześniejsze dane, jest wykazanie, że dzieci z IGAN i IGANV mają wyższe ciśnienie tętnicze i w konsekwencji większe wartości AASI, co zresztą jest znanym zjawiskiem i opisanym w populacji pediatrycznej (Stergiou GS et al. Hypertens Res 2010).

3) Praca oryginalna „Renalase in children with chronic kidney disease”, (Biomarkers, 2019; IF 2), 2 cytowania.

W tej pracy Habilitant oceniał stężenie renalazy w surowicy u dzieci z PCHN i dzieci zdrowych dobranych pod względem wieku i płci. Dodatkowo, oceniano markery HMOD takie jak PWV i cIMT. Ocena PWV została wykonana u 21 dzieci z PCHN. Głównymi wynikami pracy jest stwierdzenie większych stężeń renalazy ocenianej metodą ELISA u dzieci z PCHN oraz liczne korelacje ze wskaźnikami zaawansowania PCHN. Habilitant ujął wyniki tej pracy w punktach jak poniżej:

1. *U dzieci z przewlekłą chorobą nerek istnieje silna ujemna zależność pomiędzy stopniem przesączania kłębuszkowego a stężeniem renalazy.*
2. *Dzieci z przewlekłą chorobą nerek cechują się wyższym ciśnieniem centralnym oraz niekorzystnymi zmianami w naczyniach tętniczych w porównaniu do zdrowych rówieśników.*
3. *U dzieci z przewlekłą chorobą nerek renalaza nie jest powiązana z wartością ciśnienia tętniczego, ale może być markerem sztywności tętnic.*

Ponadto, Habilitant podkreślił nowatorski charakter pracy ponieważ, jak zostało to ujęte w Autoreferacie, „Nowatorskość badania polegała nie tylko na zbadaniu stężenia renalazy po raz pierwszy w tej grupie chorych ale przede wszystkim na ocenie zależności pomiędzy stężeniem renalazy (potencjalnym czynnikiem biorącym udział w powstawaniu zmian w tętnicach) a ciśnieniem obwodowym, centralnym i uszkodzeniem tętnic u tych pacjentów.”. Recenzent nie podziela jednak takiej opinii. Po pierwsze, w pracy oceniano stężenie renalazy, a nie jej aktywność. Jak to zresztą podkreśla Habilitant w dyskusji artykułu cytując odpowiednie prace, metoda ELISA ocenia również nieaktywne fragmenty cząsteczki, a większe stężenia notowane u osób z PCHN wskazują tylko na retencję cząsteczki spowodowaną zmniejszonym wydalaniem/rozkładem. Jest to zresztą

poparte wynikami pracy, w której stężenie renalazy korelowało z wieloma parametrami wskazującymi na zaawansowanie PCHN. Dodatkowo, problemem metodologicznym jest sposób wykorzystania analizy wieloczynnikowej regresji „step wise” w której do oceny jednej zmiennej zbadanej u 57 osób (38 osób z grupy kontrolnej i 21 pacjentów, u których oceniono PWV) wprowadzono aż 11 zmiennych. Wprowadzenie aż takiej ilości zmiennych objaśniających sprawia, że trudno uzyskać wiarygodny model objaśniający badaną zmienną. Jest to „maniera” powtarzająca się również w innych publikacjach Habilitanta. Pozostałe wnioski, dotyczące wykazania większych wartości ciśnienia u dzieci z PCHN są oczywiste, a wniosek 3, dotyczący roli renalazy jako markera sztywności tętnic nie jest niczym poparty. Jest to zresztą podstawowy błąd pracy, w której założono, że możliwe jest ocenienie roli renalazy jako biomarkera sztywności tętnic w analizie o charakterze przekrojowym i posługując się w analizie statystycznej korelacjami. Dodatkowo, jak wcześniej to podkreśliłem, w pracy oceniano stężenie a nie aktywność renalazy w sytuacji chorobowej, w której z dużym prawdopodobieństwem można oczekiwać większych stężeń spowodowanych zaburzeniem rozkładu i wydalania renalazy. Trudno również uznać, że „nowatorskość” polega na wykonaniu analizy parametrów, których dotychczas nie oceniano.

- 4) Praca oryginalna „Carotid intima-media thickness in children with idiopathic nephrotic syndrome. A single center, cross-sectional study”, Clin Nephrol 2019; IF 1,1; 2 cytowania, 1 autocytowanie.

W pracy badano 50 dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym (IZN), u których wykonano ocenę cIMT. Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych dzieci dobranych pod względem płci i wieku. Oceniano również narażenie na klasyczne kliniczne (ciśnienie tętnicze) i laboratoryjne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Głównym wynikiem badania jest stwierdzenie istotnie większych wartości cIMT u dzieci z IZN. W pracy wykazano liczne, oczywiste zależności między narażeniem na większą kumulacyjną dawkę prednizonu, nadciśnienie tętnicze (ponad 50% dzieci z IZN miało nadciśnienie tętnicze) i BMI, a cIMT. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że główną determinantą cIMT jest liczba nawrotów choroby. W pracy Habilitant stwierdza również, że u dzieci z IZN stwierdza się wczesne,

subkliniczne cechy miażdżycy (w oryginale: *In summary, our study proves that patients with INS have early subclinical atherosclerotic lesions in the common carotid arteries*). Nie znaleziono jednak zależności między narażeniem na biochemiczne czynniki ryzyka miażdżycy a cIMT.

Wyniki omawianej pracy potwierdzają już wcześniej publikowane wyniki uzyskane na podobnych liczebnościach badanych dzieci. Istotnym błędem popełnionym przez Habilitanta, i stosunkowo często spotykanym w piśmiennictwie, jest traktowanie cIMT ocenianej na t. szyjnej wspólnej jako markera miażdżycy (*atherosclerosis*). W odróżnieniu od oceny cIMT u dorosłych, w której badanie dotyczy zarówno t. szyjnej, opuszki i t. szyjnej wewnętrznej (te dwa ostatnie miejsca są lokalizacją blaszek miażdżycowych) w t. szyjnej wspólnej blaszki miażdżycowe – markery miażdżycy - spotyka się rzadko, a w przypadku dzieci, u nastolatków z rodzinną hiperlipidemią. Dlatego używanie określenia „*atherosclerosis*” lub „*miażdżyca*” w odniesieniu do pogrubienia cIMT tt. szyjnych wspólnych jest błędem – pogrubienie cIMT tt. szyjnych wspólnych jest oznaką nadciśnieniowego stwardnienia tętnic (*arteriosclerosis, HMOD*). Na to zresztą wskazują wyniki uzyskane przez Habilitanta, a mianowicie większe wartości cIMT u dzieci z nadciśnieniem tętniczym i brak związku z dys-/hiperlipidemią. Odnosząc się do wyniku analizy wieloczynnikowej, nie jest jasne czy to liczba nawrotów jest główną determinantą cIMT i cIMT Z-score, czy wiek (starszy wiek jest związany zarówno z liczbą nawrotów jak i narażeniem na nadciśnienie i skumulowane dawki glikokortykosteroidów), który nie został uwzględniony.

- 5) Praca oryginalna „*Asymmetric dimethylarginine is not a marker of arterial damage in children with glomerular kidney diseases*” Centr Eur j Immunol 2019; IF 1,4; cytowania 0.

W pracy oceniano osoczowe stężenia asymetrycznej di-metylo argininy (ADMA) u 80 dzieci z IZN, nefropatią IgA (IGAN) i zapaleniem naczyń IgA (IGAVN). Celem pracy miała być ocena ADMA jako markera uszkodzenia tętnic u dzieci z glomerulopatiami. Główne wyniki pracy zostały sformułowane przez Habilitanta w Autoreferacie jak poniżej:

„*Uzyskano następujące wyniki:*

1. *Stężenie ADMA nie różniło się pomiędzy dziećmi z idiopatycznym zespołem*

nerczycowym i dziećmi z nefropatią IgA lub nefropatią Schoenleina-Henocha

2. *Nie stwierdzono istotnych klinicznie zależności pomiędzy stężeniem ADMA a ciśnieniem tętniczym obwodowym, grubością kompleksu błona wewnętrzna–błona środkowa tętnic szyjnych wspólnych oraz parametrami sztywności tętnic.*
3. *Stężenie ADMA w grupie 80 dzieci korelowało ujemnie z centralnym ciśnieniem średnim, wartością wskaźnika masy ciała, stężeniem kwasu moczowego i cholesterolu HDL.*
4. *U dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym stężenie ADMA korelowało ponadto dodatnio ze stężeniem białka całkowitego, albumin i ujemnie z całkowitym stężeniem cholesterolu.*
5. *W analizie wieloczynnikowej obejmującej wszystkich chorych najsilniejszą determinantą stężenia ADMA było stężenie albumin w surowicy.*

Wyniki pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

1. *U dzieci z chorobami kłębuszków nerkowych pomiar stężenia asymetrycznej dimetyloargininy nie może zastąpić innych uznanych badań oceniających uszkodzenia tętnic.*
2. *U dzieci z chorobami kłębuszków nerkowych stężenie asymetrycznej dimetyloargininy jest uzależnione przede wszystkich od stężenia albumin."*

Ocena tej publikacji była dosyć frustrująca dla recenzenta. Po pierwsze uznanie, że badanie przekrojowe i analiza korelacyjna, może ocenić jakikolwiek parametr laboratoryjny jako marker czegokolwiek, a w tym przypadku uszkodzenia tętnic, jest nie tylko błędne, ale i naiwne. Po drugie, w opinii recenzenta duży wysiłek Autora, liczne badania laboratoryjne i badania naczyniowe oraz uzyskane wyniki nie zostały wykorzystane w odpowiedni sposób. Wprowadzenie grupy kontrolnej mogłoby istotnie poprawić jakość pracy. Twierdzenie Habilitanta, że „Praca niesie za sobą liczne nowatorskie wnioski. Po pierwsze nie wykazano, inaczej niż w wielu grupach chorych, zależności pomiędzy stężeniem ADMA a zmianami w tętnicach. Co warte podkreślenia, ADMA może w tej grupie chorych odgrywać rolę protekcyjną, na co wskazuje ujemna korelacja pomiędzy stężeniem ADMA a centralnym ciśnieniem średnim, wartością wskaźnika masy ciała i stężeniem kwasu moczowego” jest oparta na wątpliwej jakości interpretacji wyników analizy korelacyjnej: zależności między ADMA a BMI, stężeniami k. moczowego, i centralnego średniego ciśnienia tętniczego były statystycznie istotne i wykazywały słabe korelacje (r w zakresie: -0,23 - -0,25) ale dopiero po połączeniu grup. Innym dyskusyjnym zastosowaniem metod statystycznych było wprowadzenie do wieloczynnikowej analizy regresji zmiennych tłumaczących, które nie

korelowały z ADMA (np. stężenie albumin w sur.) – to „maniera” stosowana również w innych pracach Habilitanta. Niemniej, ciekawym wynikiem jest znalezienie różnic w stężeniu ADMA między chorymi leczonymi glikokortykosteroidami i w grupie nie otrzymującej glikokortykosteroidów. Szkoda, że ten wynik nie został poddany dokładniejszej analizie. Inną, niewykorzystaną możliwością, jest brak oddzielnej analizy ADMA w stosunkowo licznej grupie IGAVN (n = 22), w której w odróżnieniu od IgAN i IZN uszkodzenie dotyczy śródbłonna drobnych tętnic i w tej sytuacji należałoby spodziewać się ewentualnych zależności.

6. Praca oryginalna „Renalase in children with glomerular kidney diseases”. Adv Exp Med. Biol 2017; IF 2,45; cytowania 4, w tym autocytowania 3.

Celem pracy była ocena zależności pomiędzy stężeniem renalazy a parametrami uszkodzenia tętnic w tej grupie chorych. Badano 78 dzieci z glomerulopatiami i 38 dzieci zdrowych stanowiących grupę kontrolną. Habilitant podsumował wyniki pracy następująco

„Dzieci z chorobami kłębuszków nerkowych cechowały się znamienne wyższym ciśnieniem obwodowym, centralnym, większą grubością kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa tętnic szyjnych wspólnych oraz większą sztywnością tętnic ocenianą jako prędkość fali tętna w porównaniu do dzieci zdrowych.

1. *Stężenie renalazy nie różniło się pomiędzy dziećmi zdrowymi a dziećmi z chorobami kłębuszków nerkowych.*
2. *Stężenie renalazy było wyższe u dzieci z białkomoczem. U dzieci z białkomoczem wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem renalazy a dobową utratą białka.*
3. *Stężenie renalazy u dzieci z chorobami kłębuszków nerkowych korelowało z wiekiem, centralnym ciśnieniem skurczowym, rozkurczowym i średnim, obwodowym ciśnieniem rozkurczowym i średnim, prędkością fali tętna, przesączaniem kłębuszkowym, stężeniem cholesterolu i trójglicerydów”.*

Ponadto, Habilitant w Autoreferacie sformułował następujące wnioski:

„U dzieci z chorobami kłębuszków nerkowych renalaza może wiązać się ze wzrostem ciśnienia tętniczego i uszkodzeniem tętnic.

W pracy po raz pierwszy oceniono stężenie renalazy u dzieci z chorobami kłębuszków nerkowych. Wykazano także, że dzieci z glomerulopatiami cechują się podwyższonym ciśnieniem centralnym oraz niekorzystnymi zmianami w tętnicach. Nowatorskość pracy polega także na skorelowaniu stężenia renalazy z ciśnieniem obwodowym, centralnym i uszkodzeniem tętnic. Warto zaznaczyć, że inaczej niż u dzieci z przewlekłą chorobą nerek, renalaza korelowała dodatnio z ciśnieniem tętniczym obwodowym i centralnym.”

Lektura pracy i analiza wyników nie pozwalają recenzentowi na podzielenie tych opinii z Autorem publikacji. Nadciśnienie tętnicze jest stałym i znanym powikłaniem glomerulopatii. Zatem wykazanie większych wartości ciśnienia tętniczego, w tym ciśnienia tętniczego centralnego nie jest zaskakujące. Autor pracy wykazał związek między stężeniem renalazy i białkomoczem (nie ujęte w Tabeli 5), ale nie z przesączaniem kłębuszkowym. W pracy wskazano, że średnie wartości białkomoczu wynosiły aż 45 mg/kg/d. Dlatego oznaczanie przesączanie kłębuszkowego na podstawie klirensu kreatyniny lub szacowanego klirensu kreatyniny ze wzoru Schwartz’a jak to stosowano w pracy, jest obarczone błędem uzyskania fałszywie dodatnie go wyniku, t.j. wykazanie prawidłowych, a nawet zawyżonych wartości przesączania kłębuszkowego, podczas gdy rzeczywiste wartości przesączania kłębuszkowego są obniżone. Jest to spowodowane znanym zjawiskiem zwiększonej sekrecji cewkowej kreatyniny w przypadku białkomoczu. Ta zależność nie została nawet przedyskutowana w pracy. Podobnie, jak w poprzednio omawianej pracy dotyczącej oznaczeń renalazy, Autor stosował metodę i zestawy ELISA. Jak przedstawiono to wcześniej, ta metoda utrudnia rzetelną ocenę zależności między stężeniem renalazy a GFR.

Innym zastrzeżeniem metodologicznym recenzenta jest sposób przeprowadzenia wieloczynnikowej analizy regresji. Z analizy artykułu wynika, że do analizy regresji „step-wise” (Tabela 4) włączono zmienne, które nie korelowały w jednoczynnikowej analizie korelacyjnej ze stężeniami renalazy. Podobny błąd metodologiczny Habilitant popełnił również w innych pracach.

Podsumowanie cyklu prac przedstawionych we Wniosku.

Habilitant podsumował wyniki prac przedstawionych we Wniosku w 5 punktach jak poniżej:

1. *„Dzieci z chorobami nerek w tym dzieci z kłębuszkowymi chorobami nerek cechują się subklinicznym uszkodzeniem tętnic (pogrubienie kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa tętnic szyjnych wspólnych, zwiększona sztywność tętnic – podwyższona prędkość fali tętna i wskaźnik wzmocnienia) oraz podwyższonym ciśnieniem centralnym. Zmiany w tętnicach obecne są już u dzieci na wstępnych etapach choroby, zanim dojdzie do upośledzenia funkcji nerek.*
2. *Zmiany w tętnicach w tej grupie chorych zależą od rodzaju choroby nerek, obecności nadciśnienia tętniczego, liczby rzutów choroby, czasu trwania choroby i stosowanego leczenia.*
3. *Renalaza może brać udział w powstawaniu zmian w tętnicach w tej grupie chorych, ale jej udział w patogenezie nadciśnienia tętniczego jest niejasny i może być odmienny w różnych grupach chorych.*
4. *Asymetryczna dimetyloarginina nie wydaje się być przydatnym markerem w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych i nie może zastąpić innych badań oceniających zmiany w tętnicach.*
5. *Pacjenci pediatryczni z chorobami nerek wymagają częstej oceny ryzyka sercowonaczyniowego.*
6. *Uzyskane wyniki pozwalają zaproponować włączenie do rutynowej opieki nad dziećmi z chorobami kłębuszków nerkowych i przewlekłą chorobą nerek oceny subklinicznych zmian w tętnicach w oparciu o uznane, powtarzalne metody, dla których dostępne są normy pediatryczne (grubość kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa tętnic szyjnych wspólnych i prędkość fali tętna). W tej grupie chorych wskazane jest także regularne wykonywanie badania ABPM.”*

Recenzent pozostaje krytyczny w ocenie przedstawionych do oceny prac. Poza pracą pogładową, będącą rzetelnym przeglądem piśmiennictwa i dobrym źródłem wiedzy, pozostałe prace – 5 prac oryginalnych – mają istotne ograniczenia metodologiczne, i chociaż przedstawione w podsumowaniu wnioski można uznać za prawdziwe, to nie są one

nowatorskie i potwierdzają znane od dawna zjawiska. Przedstawione w punktach 1 i 2 wnioski są znane od dawna, a wyniki odpowiednich badań były opisywane zarówno w cytowanych przez Habilitanta pracach jak i w wielu innych jedno-lub wieloośrodkowych badaniach (np. ESCAPE, 4C, CKID). Podaję wybrane cytowania z prac publikowanych przed 2017 r i dotyczące arteriopatii naczyniowej i sztywności tętnic u dzieci z PCHN w stadiach 1-4: Khandelwal P et al. 2016; Tasdemir M et al. 2016; Brady TM et al. 2012; Ziółkowska H et al. 2008; Mitsniefes M et al. 2005; Litwin M et al. 2005; Sinha MD et al. 2015. Włączenie do badań dzieci z PCHN w stadium 1 (IZN, IgAN) można uznać za nowe, ale i w tych grupach Habilitant wykazał jak wcześniej zrobili to inni autorzy, związek wczesnego uszkodzenia tętnic nie tyle z uszkodzeniem nerek co z narażeniem na nadciśnienie tętnicze.

Wnioski opisane w punktach 3 i 4 są oczywiście prawdziwe, ale z zastrzeżeniami co do samej zasadności wykonania tego rodzaju analizy w celu uznania ADMA i renalazy jako biomarkerów wczesnego, subklinicznego uszkodzenia tętnic.

Postulowane w punkcie 5 działania są oczywiste i znalazły się w zaleceniach pediatrycznych ESH 2016 i PTNT z 2015 i 2019 roku, w których u dzieci z PCHN zalecane są rutynowe pomiary ambulatoryjnego całodobowego ciśnienia tętniczego, i w zależności od wyniku dalsza diagnostyka i leczenie.

Podsumowanie i opinia końcowa

Po analizie przebiegu kariery zawodowej, dydaktycznej, naukowej i oceny cyklu złożonych prac Habilitanta uważam, że:

1. Habilitant ma znakomite doświadczenie kliniczne, odbył liczne staże naukowe w kraju i zagranicą, a przebieg kariery zawodowej już od okresu studiów medycznych jest wzorcowy
2. Wykazuje wyróżniającą się aktywnością dydaktyczną zarówno w pracy nauczyciela akademickiego jak i członka Towarzystw naukowych
3. W odróżnieniu od bardzo wysokiej oceny kariery zawodowej i dydaktycznej, ocena osiągnięć naukowych jest mierna. Habilitant ma niewielki wskaźnik Hirscha i liczbę cytowań w stosunku do czasu trwania kariery akademickiej. Liczne publikacje Habilitanta ukazały się w nisko punktowanych czasopismach medycznych i wydaje się, że dysponując odpowiednim zapleczem organizacyjnym i materiałem klinicznym, wynik naukowy

Habilitanta powinien być istotnie większy. Istotnie słabym punktem w Jego karierze naukowej jest brak informacji o prowadzonych grantach, a przede wszystkim samodzielnym prowadzeniu projektów badawczych.

4. W ocenie recenzenta przedstawiony cykl 6 prac nie stanowi spójnej całości. Prace dotyczące oceny renalazy i ADMA jako potencjalnych biomarkerów uszkodzenia tętnic, poza błędami merytorycznymi, są bardzo pośrednio związane z pozostałymi pracami oceniającymi uszkodzenie tętnic u chorych z IZN, IgAN i IgANV. Natomiast wyniki pozostałych prac oryginalnych są zgodne z wcześniej publikowanymi danymi, mają znaczenie przyczynkarskie i nie oceniano w nich innych markerów uszkodzenia układu sercowo-naczyniowo, w tym przerostu i dysfunkcji lewej komory. Dlatego uważam, że wniosek habilitacyjny dr med. Piotra Skrzypczyka jest przedwczesny, złożony cykl prac ma niską wartość naukową i oceniam go negatywnie.

11.12.2020

WA 12530
dr hab. med. Wiesław Litwin
specjalista chorób wewnętrznych, nefrolog
pediolog dziecięcy, hipertensjolog
1057646