



**I Klinika Nefrologii i Transplantologii
z Ośrodkiem Dializ
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku**

Białystok 2023,06,05

Ocena rozprawy doktorskiej

Lekarza Rafała Heryć

**„Renalaza, dopamina i norepinefryna jako markery rozwoju nadciśnienia
tętniczego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek”**

Przewlekła niewydolność nerek jest poważnym problemem współczesnej medycyny. Miliony ludzi na świecie choruje na tą chorobę, dotyczy to również Polski. W przewlekłej chorobie nerek spotyka się zaburzenia w funkcjonowaniu wielu układów, a te problemy narastają wraz z postępem choroby i najwięcej problemów i kosztów z tym związanych jest u pacjentów w stadium V przewlekłej choroby nerek.

Najczęstszymi przyczynami przewlekłej choroby nerek jest cukrzycowa choroba nerek (nefropatia cukrzycowa) oraz nadciśnienie tętnicze, a w dalszej kolejności kłębuszkowe zapalenia nerek i inne schorzenia nerek .

Nadciśnienie tętnicze stanowi jeden z najważniejszych czynników ryzyka zmian w obrębie układu sercowo-naczyniowego, przede wszystkim: udaru mózgu, choroby wieńcowej, zawału mięśnia sercowego czy niewydolności nerek. Choroby nerek są najczęstszą przyczyną nadciśnienia wtórnego stwierdzanego u około 80% pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, które przyczynia się do progresji niewydolności nerek. Im niższe jest przesączanie kłębuszkowe, tym większa częstość nadciśnienia sięgająca 95% przy przesączaniu kłębuszkowym rzędu 15ml/min.

Patogeneza nadciśnienia tętniczego w przewlekłej chorobie nerek jest wieloczynnikowa i obejmuje: retencję sodu i wody, aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron, wzrost aktywności układu współczulnego, dysfunkcję baroreceptorów, zmniejszenie ilości substancji naczyniorozszerzających pochodzenia śródbłonkowego i zwiększenie ilości substancji naczynioskurczowych

pochodzenia śródbłonkowego, stres oksydacyjny, zaburzenia dotyczące jonów dwuwartościowych (np. wapnia), parathormonu, zmiany strukturalne tętnic, istniejące uprzednio nadciśnienie, zespół antyfosfolipidowy, leki (steroidy, inhibitory kalcineuryny, niesteroidowe leki przeciwzapalne, sympatykomimetyki), leki stymulujące erytropoezę, wazopresynę, serotoninę, czy peptyd związany z genem kalcytoniny (calcitonin-gen-related peptide). Nerka jest zarówno sprawcą jak też i ofiarą nadciśnienia. Długotrwałe nadciśnienie prowadzi to zmian w nerkach określanych mianem łagodnego stwardnienia nerek (nephrosclerosis benigna). Nadciśnienie tętnicze stwierdza się u około 50%-90% chorych leczonych hemodializami (HD) oraz u około 30% chorych leczonych dializami otrzewnowymi.

Renalaza jest zarówno białkiem o aktywności enzymatycznej, jak i cząsteczką aktywującą różne szlaki sygnałowe. Jest ona wydzielana przez nerki, dlatego początkowo była badana przede wszystkim w różnych chorobach nerek w tym u pacjentów leczonych nerkozastępczo a następnie w wielu innych różnych stanach chorobowych przede wszystkim w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Renalaza była szeroko badana u chorych z nadciśnieniem tętniczym, między innymi z tego powodu, iż odgrywa rolę w degradacji krążących we krwi katecholamin, przez co może mieć wpływ na regulację ciśnienia tętniczego.

Doktorant recenzowanej pracy za cel swojej pracy obrał: ocenę wpływu rodzaju terapii nerkozastępczej na stężenie renalazy, norepinefryny i dopaminy. Ocenę korelacji pomiędzy stężeniami renalazy, dopaminy i norepinefryny a przyczynami przewlekłej choroby nerek oraz ocenę stężenia renalazy, dopaminy i norepinefryny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek jako potencjalnych markerów rozwoju nadciśnienia tętniczego, zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz progresji PChN.

Cele pracy są interesujące, a wyniki mogą mieć potencjalne znaczenie praktyczne.

Przedstawiona mi do oceny praca jest obszerna ma dość typowy układ tak przygotowanej pracy doktorskiej. Liczy 117 stron, 14 tabel i 14 rycin, autor cytuje 148 pozycji piśmiennictwa, głównie anglojęzycznego z ostatnich lat dotyczącego badanych zagadnień. Praca jest zaplanowana i przeprowadzona prawidłowo. Wstęp obszerny uzasadnia celowość podjętych badań. Materiał i metoda badań przedstawione zostały dokładnie i pozwalają na powtórzenie badań. W sposób dość

czytelny przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do badania. Wyniki przedstawione bardzo obszernie w bardzo wielu tabelach i rycinach. Pracę kończą wnioski które autor wyciągnął z uzyskanych rezultatów.

Doktorant przeprowadził badania na grupie pacjentów Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych SPSK2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Pacjentów z przewlekłą chorobą nerek spełniających kryteria badania ze względu na rodzaj stosowanego leczenia nerkozastępczego podzielono na 4 grupy: hemodializowani – 32 chorych, dializowani otrzewnowo- 31 chorych, pacjenci po transplantacji nerki – 24 chorych oraz pacjenci leczeni zachowawczo (PChN stadium 2-5)– 30 pacjentów. Krew pobierano pacjentom hemodializowanym przed i po zabiegu hemodializy, pacjentom po transplantacji nerki przed i 2-5 dni po zabiegu transplantacji nerki, oraz jednorazowo pacjentom dializowanym otrzewnowo i leczonych zachowawczo.

Od pacjentów pobrano krew na badania biochemiczne w których oceniano między innymi, kreatyninę, GFR, kwas moczowy, stężenie albuminy, oraz pobierano próbkę krwi z której wykonano badanie stężenia renalazy, dopaminy i noradrenaliny metodą ELISA. Grupę kontrolną stanowiło 31 zdrowych ochotników.

Doktorant wykazał, iż stężenia badanych substancji zależą od rodzaju stosowanej terapii:

- najwyższe stężenie renalazy stwierdzał u pacjentów dializowanych otrzewnowo a najniższe u pacjentów przed zabiegiem hemodializy. Po zabiegu hemodializy stężenie wzrastało. Po transplantacji nerek stężenie nie zmieniało się.
- Stężenie dopaminy najwyższe stwierdzano u pacjentów leczonych zachowawczo a najniższe przed zabiegiem hemodializy. Wysokie stężenie stwierdzano również po zabiegu hemodializy (wzrastało) i po transplantacji nerek i było wyższe niż przed transplantacją
- Zaś stężenie norepinefryny najwyższe stwierdzano u pacjentów leczonych zachowawczo i po transplantacji nerki, a najniższe przed wykonaniem zabiegu hemodializy, i wzrastało po zabiegu. Zabieg transplantacji nerek nie zmieniał stężenia norepinefryny.

Ponadto stwierdził iż

- Stadium przewlekłej choroby nerek też wpływało na stężenia badanych substancji z wyjątkiem dopaminy

- Stężenia badanych substancji zależały też od przyczyny PChN, a u pacjentów dializowanych zależały od czasu dializoterapii.
- W analizie wieloczynnikowej stwierdzono że takie parametry jak wiek pacjentów, czas trwania dializ, przyczyny i stadium PChN miały wpływ na stężenie renalazy i epinefryny

Na podstawie uzyskanych wyników doktorant wysunął 3 wnioski.

Uwagi recenzenta:

- Wydaje mi się, iż napisanie przez autora we wniosku numer 3, iż stężenie renalazy, dopaminy i norepinefryny może nas informować o postępie przewlekłej choroby, prawdopodobieństwie incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z PChN jest trochę na wyrost, to jest sugestia bo w pracy nie badano incydentów sercowo-naczyniowych.
- Str 38 tabela 4 stężenie albuminy nie powinno być w mg/dl (chyba w g)
- Na końcu jest spis tabel i spis rycin – wkraść się błąd bo w spisie rycin zamiast rycin drugi raz w wpisane są tabele.
- Uzyskane wyniki wydaje mi się, szczególnie przy dość małej grupie poddanych badaniom i jej dużej różnorodności wymagają jednak potwierdzenia w badaniach na dużo większej grupie.

Pomimo tych nielicznych uwag należy podkreślić rzetelność jej wykonania, umiejętność skonfrontowania własnych wyników z danymi literaturowymi oraz potencjalne możliwości prowadzenia dalszych badań w tej dziedzinie. Powinno to zachęcić autora do dalszych badań

Z merytorycznego punktu widzenia wyrażam opinię, że oceniana rozprawa stanowi przyczynek do wiedzy o problemach z układem krążenia, nadciśnieniem tętniczym tak często występujących u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek .
Rozprawa doktorska lek Rafała Heryć spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.)”

Dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie lekarza Rafała Heryć do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

1043.69A Prof. dr hab. Jacek Malyszko
specjalista nefrolog, hipertensjolog,
transplacitolog kliniczny
WHERBY WHERBY