



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

Białystok 2023,06,05

Ocena rozprawy doktorskiej

Lekarza Michała Ptaka

**„Wybrane markery uszkodzenia serca u pacjentów
hemodializowanych ze schyłkową niewydolnością nerek”**

Przewlekła niewydolność nerek jest poważnym problemem współczesnej medycyny. Choruje na tą chorobę wiele milionów ludzi na świecie, również w Polsce dotyczy kilku milionów ludzi. W V stadium przewlekłej choroby nerek podstawowym sposobem leczenia jest dializoterapia, głównie hemodializoterapia. Zaburzenia w funkcjonowaniu wielu układów i problemy spotykane u pacjentów z niewydolnością nerek narastają wraz z postępem choroby i najwięcej problemów i kosztów jest właśnie związanych z pacjentami w stadium V przewlekłej choroby nerek. Przewlekła choroba nerek powoduje różnorodne zaburzenia w funkcjonowaniu wielu układów niezbędnych dla życia człowieka. Choroby układu sercowo-naczyniowego należą do wiodących czynników ryzyka chorobowości i śmiertelności pacjentów z PChN. Szacuje się, iż stanowią przyczynę ponad 40% zgonów w tej grupie chorych. Chorzy hemodializowani są narażeni na większe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych co wynika przede wszystkim z tego, iż jest to procedura inwazyjna wywierająca olbrzymi wpływ na stan hemodynamiczny układu krążenia.

Rozpoznanie niewydolności serca może sprawiać trudności, gdyż liczne objawy przedmiotowe nie są charakterystyczne i mają ograniczoną wartość rozpoznawczą. Pomimo wielu lat badań obecnie nie istnieje pojedynczy, jednoznaczny dobry biomarker uszkodzenia miokardium i niewydolności serca u pacjentów z PChN.

Dlatego trwa poszukiwanie nowych wskaźników sercowych. Nowe substancje, potencjalnie obiecujące markery sercowe takie jak galektyna 3 (Gal-3), czynnik

różnicowania wzrostu 15 (Growth Differentiation Factor 15 -GDF-15) czy ST2 białko należące do rodziny receptorów interleukiny 1 (nazywane również receptorem interleukiny 33, IL-33R) są przedmiotem wielu badań.

Doktorant recenzowanej pracy za cel swojej pracy obrał: ocenę zmienności stężeń Gal-3, GDF-15 oraz sST2 w osoczu chorych na schyłkową niewydolność nerek przed i po zabiegu hemodializy, ocenę ich zależności z wybranymi parametrami hemodializy oraz związku pomiędzy ryzykiem wystąpienia zgonu a stężeniami tych badanych substancji.

Jest to cel jak najbardziej warty podjętych badań, potencjalnie mogący mieć istotne znaczenie.

Przedstawiona mi do oceny praca jest obszerna ma typowy układ tak przygotowanej pracy doktorskiej. Liczy 113 stron, 56 tabel i 13 rycin, autor cytuje 148 pozycji piśmiennictwa, głównie anglojęzycznego z ostatnich lat dotyczącego badanych zagadnień. Praca jest zaplanowana i przeprowadzona prawidłowo. Wstęp zwięzły, ale w wystarczający sposób uzasadnia celowość podjętych badań. Materiał i metoda badań przedstawione zostały dokładnie, przejrzysto 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. Pracę kończą wnioski które są konsekwencją uzyskanych rezultatów.

Doktorant wykonał badania u 76 chorych z przewlekłą chorobą nerek, będących w programie przewlekłych hemodializ w Stacji Dializ Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego numer 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Wszyscy chorzy byli dializowani z użyciem błon niskoprzepływowch. Krew pobierano przed i po zabiegu hemodializy podczas rutynowych okresowo wykonywanych badań u tych chorych. Oznaczenia galektyny 3, GDF 15, ST2 i cystatyny C przeprowadzono z użyciem gotowych zestawów metodą ELISA. Równocześnie doktorant zebrał dane dotyczące wieku, wzrostu, międzydializacyjnych przyborów masy ciała, suchej masy ciała, chorób współistniejących oraz przyjmowanych leków. Zebrał również dane o przyczynie przewlekłej niewydolności nerek, czasie rozpoznania choroby, historii leczenia dializami, rodzaju stosowanego dostępu naczyniowego do hemodializ i parametrów zabiegów oraz subiektywna aktywność fizyczną. Pacjentów obserwowano kilkanaście miesięcy (od 412 do 475 dni). Po zakończeniu obserwacji na podstawie dostępnej dokumentacji przeanalizowano rozwinięte przez chorych powikłania, które zakwalifikowano do

trzech grup: zgon, powikłania sercowo naczyniowe i powikłania dostępu naczyniowego

W uzyskanych wynikach doktorant wykazał:

- w trakcie zabiegu hemodializy
 - spadek stężenia GAL-3
 - wzrost stężeń GDF-15 i sST2
- zależność pomiędzy wartością zmienności stężeń GAL-3, GDF15 i sST2 a parametrami takimi jak prędkość przepływu krwi i wartość ultrafiltracji
- iż jedynie stężenie sST2 różniło się pomiędzy grupą pacjentów żyjących a grupą zmarłych
- Logarytm stężenia sST2 zarówno przed jak i po zabiegu hemodializy był niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu zarówno w analizie jednoczynnikowej jak i w wieloczynnikowej uwzględniającej również wiek, płeć męska oraz BMI

Na podstawie uzyskanych wyników doktorant wysunął 3 obszerne opisane wnioski wynikające z uzyskanych wyników.

Wydaje się zasadne, by uzyskane wyniki były potwierdzone w badaniach na dużej grupie hemodializowanych.

Uwagi recenzenta:

Oceniana rozprawa doktorska nie budzi zastrzeżeń merytorycznych, a wymienione poniżej uwagi mają przede wszystkim charakter korektorski lub redakcyjny.

Zauważyłem w tekście kilka niejasności

- Niejasności w opisie niektórych wyników np. w ryc 3 w podając przyczyny schyłkowej niewydolności nerek podane jest ADPKD, a jednocześnie dodatkowo w innych przyczynach jest wielotorbielowatość nerek (należałoby wyjaśnić co kryje się po tą przyczyną).
- Dane dotyczące ilości oddawanego moczu – ryc 4 nie jasne co to jest zwiększona, zmniejszona i normalna diureza.
- Strona 41 autor podaje, iż stężenia badanych substancji nie zmieniały się u pacjentów z przewlekłymi chorobami, dobrze byłoby doprecyzować o jakie choroby chodzi w tym o choroby układu sercowo-naczyniowego, a równocześnie na str 46 pisze, iż stężenie sST2 było wyższe u pacjentów z

migotaniem przedsionków i chorych obciążonych chorobą niedokrwienną serca.

- Brakuje mi w pracy przy opisie grupy badanej z objawami niewydolności serca podania skali NYHA .
- Wydaje mi, iż ograniczeniem pracy jest brak badania echo serca, o czym sam autor pisze w rozdziale poświęconym temu zagadnieniu
- Podobnie, uzyskane wyniki wymagają potwierdzenia w badaniach na większej grupie o czym pisze również sam autor rozprawy doktorskiej, szczególnie przy dość małej grupie poddanej badaniom i jej dużej różnorodności .
- Myślę, że przy przygotowywaniu pracy do druku wnioski powinny być przeredagowane – w pracy doktorskiej bardziej przypominają podsumowanie wyników.
- Należałoby także na końcu pracy dołączyć ankietę, którą wypełniali pacjenci poddani badaniu.

Pomimo tych nielicznych uwag należy podkreślić iż Doktorant prawidłowo zaplanował i przeprowadził badania. W dyskusji szeroko skonfrontował wyniki uzyskane przez siebie z danymi literaturowymi. Na podstawie uzyskanych wyników badań wyciągnął wnioski odpowiadające celom doktoratu. Ustosunkował się krytycznie do ograniczeń badania. Doktorant jest świadom ograniczeń swojej pracy i myślę że wykorzysta tą wiedzę do dalszych badań.

Z merytorycznego punktu widzenia wyrażam opinię, że oceniana rozprawa stanowi przyczynek do wiedzy o problemach z układem krążenia, tak często występujących u pacjentów leczonych dializami .

Rozprawa doktorska lek Michała Ptaka 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 Wysockiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie lekarza Michała Ptaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

7040/694
Prof. dr hab. Jacek Matyszko
specjalista nefrolog, hipertensjolog,
transplantolog kliniczny,
choroby wewnętrzne