



UNIwersYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

prof. dr hab. n. med. Magdalena Krajewska
Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Michała Ptaka pt. „Wybrane markery uszkodzenia serca u pacjentów hemodializowanych ze schyłkową niewydolnością nerek”

Przewlekła choroba nerek (PChN), na którą w Polsce według szacunków choruje ponad 4mln ludzi – choroba cywilizacyjna - stanowi niezwykle poważny problem społeczny. Prognozy dotyczące zapadalności na schyłkową niewydolność nerek wymagającą leczenia nerkozastępczego nie są niestety optymistyczne z powodu występującej współcześnie pandemii otyłości, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2. Dodatkowo PChN w początkowych stadiach przebiega skąpoobjawowo, a rozpoznanie stawiane jest często w zaawansowanym stadium - wtedy leczenie ma na celu jedynie zahamowanie progresji choroby oraz zapobieganie powikłaniom. Pacjenci z PChN to coraz liczniejsza grupa, a jednocześnie grupa podwyższonego ryzyka chorób układu krążenia, bardziej narażona na wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego niż na wystąpienie schyłkowego stadium niewydolności nerek. Według badań populacyjnych podwyższone ryzyko śmiertelności związanej z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi pojawia się już, gdy współczynnik filtracji kłębuszkowej GFR spada poniżej 60 ml/min/1,73 m², ryzyko wzrasta 2-3-krotnie już w 2 stadium PChN i zwiększa się wraz z upośledzeniem GFR. U młodych chorych dializowanych stwierdzany jest prawie 100-krotny wzrost ryzyka w stosunku do zdrowej populacji w tym samym wieku. Zabieg hemodializy jest czynnikiem wpływającym na hemodynamikę układu krążenia, zwiększa częstość akcji serca, opór naczyniowy, prowadzi do spadku rzutu serca i pojemności minutowej, zaburza perfuzję wieńcową oraz kurczliwość prowadząc do ogłuszenia miokardium. PChN nie tylko zwiększa zapadalność, ale pogarsza też rokowanie w chorobach układu sercowo-naczyniowego.

Nie jest to oczywiście wynikiem wzrostu poziomu tradycyjnych czynników ryzyka, tylko pojawienia się nowych - specyficznych dla PChN. Hemodializowani to grupa o szczególnie wysokim ryzyku wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, ale także infekcyjnych, co powoduje ponad 12-krotne zwiększenie ryzyka śmierci w stosunku do zdrowej populacji. Nie dysponujemy obecnie dobrymi wskaźnikami, na podstawie których można by stratyfikować ryzyko sercowo-naczyniowe u poszczególnych chorych i dlatego stale prowadzone są badania w wyniku których „na horyzoncie” pojawiają się nowe, obiecujące substancje, które w przyszłości mogą potencjalnie zastąpić lub uzupełnić aktualnie stosowane w diagnostyce markery. Lek. med. Michał Ptak podejmuje próbę oceny wpływu galektyny 3 (Gal-3), *Growth Differentiation Factor 15* (GDF-15) oraz sST2 u hemodializowanych z planem oceny zmienności stężeń tych czynników w trakcie hemodializy, oceny zależności ich stężeń od parametrów hemodializy oraz związków pomiędzy stężeniami Gal-3, GDF-15 oraz sST2 a ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny oraz ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych i w zakresie dostępu naczyniowego.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska ma charakter monografii i typowy układ. Praca obejmuje 113 stron wydruku, zawiera 56 tabel i 14 rycin. Spis dobrze dobranego i właściwie przytoczonego piśmiennictwa, liczącego 148 pozycji, jest zamieszczony na końcu pracy.

We wstępie lek. Michał Ptak przedstawia epidemiologię przewlekłej choroby nerek oraz jej związki z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Szczególną uwagę poświęca metodzie leczenia hemodializą, omawia patofizjologię tego sposobu terapii nerkozastępczej oraz metody oceny adekwatności. Kolejna część wstępu poświęcona jest znaczeniu w patologii, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu na progresję PChN oraz działań na układ sercowo-naczyniowy a także ryzyko zgonu, badanych w pracy czynników - galektyny-3, *Growth Differentiation Factor 15* (GDF-15) oraz sST2 - białka należące do rodziny receptorów interleukiny-1. Gal-3, GDF-15 i sST2 to białka uczestniczące w procesach zapalnych, ich stężenie wzrasta również w warunkach przeciążenia mięśnia sercowego. Stężenia wybranych przez Doktoranta czynników wzrastają w wielu chorobach sercowo-naczyniowych i według danych literaturowych mogą potencjalnie znaleźć zastosowanie jako nowe biomarkery stopnia zaawansowania oraz niezależne czynniki ryzyka zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Sprecyzowanie czynników, potencjalnie mogących przyczynić się do poprawy diagnostyki jest niezmiernie istotne z punktu widzenia klinicznego, bo potencjalnie przyczyni się do poprawy rokowania w tej grupie pacjentów. W tym kontekście przedstawiona do recenzji

monografia dobrze wpisuje się w nurt współcześnie prowadzonych badań, a temat podjęty przez lek. med. Michała Ptaka uważam za interesujący zarówno poznawczo, jak i praktycznie. Wstęp rozprawy doktorskiej, starannie napisany, dowodzi znajomości podejmowanej tematyki i szerokiej wiedzy Doktoranta.

W oparciu o przesłanki, które zostały przedstawione we wstępie Doktorant sformułował cel rozprawy jakim była ocena wpływu zabiegu hemodializy oraz jego parametrów na stężenia badanych białek. Szczegółowe cele badań obejmowały ocenę zmienności stężeń Gal-3, GDF-15 oraz sST2 w osoczu pacjentów chorych na schyłkową niewydolność nerek przed i po zabiegu hemodializy a także ocenę zależności między stężeniami Gal-3, GDF-15 oraz sST2, a wybranymi parametrami hemodializy. Doktorant założył także, że podejmie próbę określenia związku pomiędzy ryzykiem wystąpienia zgonu, a stężeniami Gal-3, GDF-15 oraz sST2.

Dla zrealizowania zaplanowanego celu rozprawy lek med. Michał Ptak przeprowadził badania u 76 dorosłych chorych w wieku 27-87 lat dializowanych z użyciem membran niskoprzepływowych w Stacji Dializ Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Nr 2 PUM w Szczecinie. Autor prawidłowo scharakteryzował grupę badaną, dokładnie opisał zastosowane w pracy metody, sposób pobieranie materiału do badań a także metodologię wykonania tych badań, co wskazuje na dobrą znajomość podejmowanej w pracy tematyki. Metodyka badań i sposób analizy statystycznej nie budzą zastrzeżeń.

W rozdziale *Wyniki* lek. Michał Ptak prezentuje w sposób uporządkowany uzyskane wyniki, w których między innymi wykazał spadek stężenia Gal-3 i wzrost stężenia GDF-15 i sST2 w osoczu chorych hemodializowanych w trakcie zabiegu. Potwierdził istnienie zależności wartości zmienności stężeń Gal-3, GDF-15 i sST2 z takimi parametrami jak prędkość przepływu krwi i wartość ultrafiltracji. Na podstawie przeprowadzonych badań okazało się, że spośród badanych białek jedynie stężenia sST2 istotnie różniły się pomiędzy grupami żywych i zmarłych pacjentów, a logarytm stężenia sST2, zarówno przed jak i po hemodializie, był niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w analizie jedno- oraz wieloczynnikowej uwzględniającej wiek, płeć męską oraz BMI. Interpretacja otrzymanych wyników jest w mojej opinii prawidłowo przeprowadzona.

W dyskusji Doktorant konfrontuje swoje rezultaty z danymi z literatury, rzetelnie ocenia ograniczenia pracy, w tym stosunkowo małą liczbę chorych i krótki czas obserwacji, który przełożył się na niewielką liczbę obserwowanych powikłań. W oparciu o przeprowadzone

badania oraz dyskusję Autor przedstawił wnioski, które są zgodne z otrzymanymi wynikami i odpowiadają celom pracy.

Praca została starannie opracowana pod względem edytorskim. Jest napisana zwięźle, ładnym językiem. Autor dowiódł zdolności prowadzenia badań oraz wykazał się dobrym przygotowaniem merytorycznym i wymaganą umiejętnością samodzielnego formułowania i rozwiązywania problemów naukowych. Praca jest rzetelnym opracowaniem właściwie opracowanego materiału klinicznego z zastosowaniem adekwatnych narzędzi badawczych. Lektura osiągnięcia naukowego Doktoranta pozostawia bardzo dobre wrażenie. Prezentacja wyników jest przejrzysta, a całość przedstawia zwięzłą, a jednocześnie urozmaiconą konstrukcję myślową.

Podsumowując z przekonaniem stwierdzam, że oceniane opracowanie spełnia wszystkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim i odpowiada warunkom określonym w ustawie.

Mam zaszczyt złożyć Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie wniosek o dopuszczenie lek. Michała Ptaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wrocław 2.08.2023

prof. dr hab. med. Magdalena Krajewska


Kierownik Katedry i Kliniki Nefrologii
i Medycyny Transplantacyjnej
Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego
im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu

prof. dr hab. Magdalena Krajewska