

UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU

**I KLINIKA NEFROLOGII I
TRANSPLANTOLOGII Z OŚRODKIEM DIALIZ**

15-540 Białystok ul. Żurawia 14, tel.: (085) 7409458, fax: (085) 7434586, e-mail: bnaumnik@poczta.onet.pl

Białystok, 04.11.2019

Opinia
o dysertacji doktorskiej pt.

**Wpływ zapalenia na funkcje endokrynne mięśni szkieletowych i kości u
chorych hemodializowanych**

Autorstwa lek. med. Jerzego Królikowskiego
Praca wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Michała Nowickiego

Problem wyniszczenia, przewlekłego stanu zapalnego oraz degradacji układu kostnego (CKD-MBD; Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder) u pacjentów przewlekle hemodializowanych, pomimo znacznego postępu w zrozumieniu jego patofizjologii, jest aktualny i nierozwiązany do chwili obecnej. Stanowi ważny element schematu diagnostyczno-terapeutycznego w tej grupie pacjentów ponieważ pozostaje w bezpośredniej łączności ze zgonami sercowo-naczyniowymi, będącymi główną przyczyną śmierci u tych chorych. Od dawna znane są cytokiny i miokiny biorące udział w regulacji masy mięśniowej i metabolizmu kostnego u chorych hemodializowanych. Opisany został również ich związek z potencjalnym stanem zapalnym. Jak na razie jednak, wiedza ta nie przekłada się na opracowanie algorytmów postępowania zapobiegających rozwojowi kacheksji i CKD-MBD w tej populacji. Cały czas trwają badania nad ich znaczeniem, jako biomarkerów, w aspekcie potencjalnych punktów uchwytu leków mogących mieć zastosowanie w terapii tego rodzaju powikłań. Stąd też przedmiot podjętych przez Doktoranta badań jest ciekawy i uzasadniony - zarówno z uwagi na aspekty poznawcze, jak i codzienną praktykę kliniczną.

Monografia wraz z piśmiennictwem liczy 79 stron druku. Opracowanie posiada typowy dla tego rodzaju dysertacji doktorskich układ. Spis skrótów poprzedza esencjonalny wstęp.

We *Wstępie* Autor przybliży definicję przewlekłej choroby nerek (PChN), dyskutuje metody oszacowania jej stadiów oraz opisuje metody leczenia nerkozastępczego. Następnie przedstawia znaczenie cytokin prozapalnych u chorych przewlekle hemodializowanych. Jednocześnie praktycznie opisuje wpływ PChN na gospodarkę mineralną i rozwój powikłań ze strony układu kostno-stawowego. Rzeczowo wyjaśnia rolę cytokin takich jak białko Klotho, czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23) i 21 (FGF-21) oraz sklerostynę. W kolejności przybliży problematykę utraty masy mięśniowej u chorych hemodializowanych i znaczenie w tym procesie miostatyny i folistatyny. Na tym etapie moje zastrzeżenie budzi stwierdzenie ze str. 12, iż „CRP przekraczające 50 mg/L zwiększa szansę rozwoju posocznicy”. Białko C reaktywne jest odpowiedzią na toczący się proces zapalny a nie czynnikiem ryzyka jego rozwoju. Stąd CRP przekraczające 50 mg/L może jedynie świadczyć o rozwoju posocznicy. Druga uwaga dotyczy stwierdzenia ze str. 9: „Mocznica u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek może mieć związek ze zwiększonymi stężeniami CRP w posocznicy, co sugeruje występowanie u chorych tzw. mikrozapalenia”. Prawdopodobnie wdarł się tu błąd techniczny, bo zdanie to byłoby prawdziwe po usunięciu fragmentu „w posocznicy”.

Niemniej jednak, *Wstęp* napisany jest zwięźle, logicznie i bardzo przystępnie. Jest dobrym wprowadzeniem czytelnika w pryncypia problematyki rozwiniętej w dalszej części dysertacji.

Cele i założenia pracy, podane w sposób zwięzły, syntetyczny i logiczny, wy wpływają z rozważań zawartych we wstępie. Autor wytycza, jako główne zadanie, ocenę wpływu zabiegu hemodializy i zapalenia spowodowanego zakażeniem na stężenie w osoczu czynników regulujących metabolizm i gospodarkę mineralną kości takich jak białko Klotho, FGF 23, FGF 21 i sklerostyny oraz czynników regulujących masę mięśniową - miostatyny i folistatyny u chorych przewlekle hemodializowanych.

Badaniami zostało objętych 55 chorych hemodializowanych, wśród których wyróżniono grupę badaną (32 chorych) i grupę kontrolną (23 chorych). Grupę badaną stanowili chorzy, u których na podstawie wysokiego stężenia CRP (> 50 mg/L) i objawów klinicznych zdiagnozowano aktywny stan zapalny. Liczebność grupy jest prawidłowo dostosowana do użytych technik statystycznych.

Materiałem do badań była krew pobrana przed i po zabiegu hemodializy. W grupie kontrolnej krew przed zabiegiem była pobrana dwukrotnie – w trakcie toczącego się ewidentnego stanu zapalnego i po jego ustąpieniu (poprawa kliniczna + spadek CRP < 6 mg/L). Dane kliniczne pacjentów zostały przejrzysto przedstawione w postaci tabeli. Myślę, że istotnymi, a pominiętymi na tym etapie dysertacji przez Doktoranta faktami, są informacje o rozkładzie w poszczególnych grupach liczebności pacjentów z cukrzycą i o rodzaju dostępu naczyniowego (cewnik vs przetoka a-v). Są to istotne wiadomości szczególnie w aspekcie powikłań infekcyjnych.

Metodyka badania została poprawnie opracowana i przedstawiona. *Metody badań laboratoryjnych* zastosowane przez Doktoranta i techniki analizy statystycznej są ogólnie przyjęte i w pełni poprawne. Zastosowanie dodatkowo kwestionariusza subiektywnej oceny stopnia aktywności fizycznej (IPAQ long form) oraz pomiaru siły mięśniowej rąk przy pomocy dynamometru jak również pomiaru składu ciała przy użyciu monitora BCM przydało pracy szerszy wymiar kliniczny i wzbogaciło spostrzeżenia o wymiar praktyczny.

Wyniki badań Autor przedstawił na 24 stronach, co zajmuje ponad 30% tekstu całej dysertacji. Uzyskane wyniki Autor przedstawił w postaci opisowej oraz zilustrował je 11 tabelami i 18 rycinami. Zwraca uwagę wielką staranność opracowania i bardzo ładna forma graficzna. Wyniki badań są bardzo ciekawe. W grupie badanej średnie stężenie CRP wynosiło ok. 105 mg/dL zaś w grupie kontrolnej ok. 15 mg/dL. Autor opisuje istotny statystycznie wzrost stężenia cFGF 23, sklerostyny i folistatyny po hemodializie w porównaniu z wartościami sprzed zabiegu. Jednocześnie nie stwierdzono wpływu hemodializy na stężenie białka Klotho, iFGF 23, FGF 21 i miostatyny. Stan zapalny był istotnym czynnikiem modyfikującym jedynie stężenie FGF 21. Po ustąpieniu zapalenia w grupie badanej obserwowano istotny statystycznie spadek FGF 21 w porównaniu do pomiaru wyjściowego czyli po stwierdzeniu stanu zapalnego. Spadek ten był tym większy im wyższe było stężenie początkowe FGF 21 w surowicy, jak wykazała przeprowadzona korelacja. Autor tego faktu dokładnie nie komentuje, chociaż związek ten wydaje się być ciekawym znaleziskiem. Do omówienia wyników mam tylko jedną uwagę – z punktu widzenia klinicysty ciekawe mogłoby być przeprowadzenie korelacji pomiędzy zmianą stężenia FGF 21 a czasem trwania stanu zapalnego (średni czas terapii to ok. 15 dni).

Pragnę jednak podkreślić, iż wyniki badań uzyskane przez Doktoranta uważam za rzetelne, bardzo ciekawe i istotne w aspekcie poznawczym.

Dyskusja, to dość istotny rozdział monografii. Autor skupia się tu przede wszystkim na własnych spostrzeżeniach wynikających z przeprowadzonych badań i wykazuje podobieństwa lub niespójności wyników i opinii badaczy zajmujących się podobnym problemem. Dyskusja liczy jedynie 7 stron, ale jest merytoryczna i rzeczowa. Jej bardzo cennym elementem jest analiza ograniczeń i słabych punktów badania dokonana przez Doktoranta. Świadczy ona niezbitnie o dojrzałości naukowej Badacza, o wielopłaszczyznowym podejściu do tematu oraz samoświadomości niedociągnięć. Stanowi niewątpliwie mocną stroną dyskusji.

Wnioski wynikające z przeprowadzonych badań Doktorant zawarł w jednym punkcie, który bezpośrednio odpowiada na postawione pytanie w rozdziale *Założenia i cel badań*. Pozwolę sobie przytoczyć go *In extenso*: „Zabieg hemodializy powoduje zwiększenie stężenia szeregu czynników regulujących gospodarkę wapniowo-fosforanową, takich jak cFGF 23, sklerostyna i folistatyna, a występowanie zapalenia u chorych hemodializowanych wiąże się głównie ze zwiększeniem stężenia FGF 21”. Wracając do meritum tej części dysertacji, stwierdzam poprawność logiczną i redakcyjną wniosku końcowego pracy.

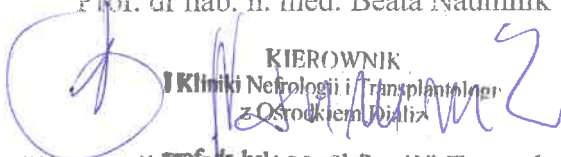
Dla porządku dodam, że piśmiennictwo liczy 135 pozycji i w zdecydowanej większości pochodzi z kilku ostatnich lat. Załączony indeks skrótów stanowczo ułatwia czytanie pracy. Zamieszczone na końcu streszczenie (w wersji polsko – i anglojęzycznej) liczy po 2 strony każde, jest rzeczowe i merytoryczne, co również ułatwia zapoznanie się z problemem. Mam jedynie zastrzeżenie do stwierdzenia w ostatnim zdaniu *wniosku Streszczenia*: „Zabieg hemodializy może zmieniać wydzielanie niektórych czynników regulujących gospodarkę wapniowo-fosforanową...”. Autor badania nie badał „wpływu na wydzielanie czynników” a jedynie wpływ zabiegu hemodializy na stężenie w surowicy wybranych czynników co wcale nie jest równoznaczne. Zabieg może powodować aktywację czynników, stymulować ich uwalnianie, „ściananie” z powierzchni śródbłónka itp. przy jednoczesnej hemokoncetracji krwi krążącej, co stanowi zjawisko znacznie szersze i bardziej złożone.

Moje podsumowanie dysertacji, którą miałam przyjemność recenzować jest jednoznaczne. Temat pracy, niezwykle aktualny i pożyteczny z punktu widzenia praktyki lekarskiej, jest bardzo dobrze wybrany. Jego realizację przeprowadzono bardzo starannie, z

wykorzystaniem prawidłowego warsztatu badawczego. Doktorant wykazał się dużą wiedzą, którą poparł aktualnym piśmiennictwem, trafnie wykorzystanym we wstępie, metodyce i dyskusji.

Równie jednoznaczny jest mój wniosek końcowy: praca pt. „Wpływ zapalenia na funkcje endokrynne mięśni szkieletowych i kości u chorych hemodializowanych” autorstwa lek. med. Jerzego Królikowskiego wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Michała Nowickiego spełnia wszystkie kryteria przewidziane odpowiednią ustawą wymagane na stopień doktora nauk medycznych.

W związku z powyższym składam na ręce Pani Dziekan Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. med. Jerzego Królikowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Beata Naumnik

KIEROWNIK
Kliniki Neurologii i Transplantologii
z Ośrodkiem Dializ
prof. dr hab. n. med. Beata Naumnik
Kierownik Kliniki Neurologii i Transplantologii z
Ośrodkiem Dializ Uniwersytetu Medycznego w
Białymstoku