

Recenzja

Warszawa, 14 września 2023 roku

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Patrycji Lebiody:

**Wpływ schyłkowej niewydolności nerek na rozwój nadciśnienia płucnego u chorych poddanych hemodializoterapii na podstawie wybranych parametrów echokardiograficznych i biochemicznych w rocznej obserwacji**

Około 4,5 mln Polaków choruje na niewydolność nerek, a prognozuje się, że liczba ta ulegnie zwiększeniu o kolejne 500 tysięcy do 2030 roku. Z powodu schyłkowej niewydolności nerek dializoterapię rozpoczyna blisko 5000 pacjentów rocznie, z czego 95% leczonych jest metodą hemodializy. Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wzrasta wraz z pogorszeniem niewydolności nerek. W porównaniu do populacji ogólnej, pacjenci dializowani mają 20-krotnie wyższe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Chorzy ze schyłkową niewydolnością nerek, leczeni hemodializami, narażeni są na rozwój niewydolności serca w mechanizmie przeciążenia objętościowego i ciśnieniowego. Jednym z poważniejszych powikłań występujących w tej grupie jest nadciśnienie płucne, obserwowane prawie u 40% tej populacji. Badania nad przydatnością i wartością testów dostępnych w codziennej praktyce klinicznej, które mogłyby zidentyfikować i monitorować dynamikę tego powikłania mają nie tylko walory poznawcze, ale również mogą przynieść istotne implikacje kliniczne. W świetle powyższych rozważań, **temat pracy** lek. med. Patrycji Lebiody oceniam jako aktualny i ważny.

Praca posiada typowy dla rozprawy doktorskiej układ, obejmuje 92 strony, 16 tabel i 7 rycin - schematów, wykresów i zdjęć. Bibliografia zawiera 128 prawidłowo dobranych pozycji piśmiennictwa. Całość została zredagowana wyjątkowo starannie i przejrzysto.

**Tytuł pracy** odzwierciedla treść rozprawy.

**Wstęp** obejmuje 13 stron i w sposób przejrzysty podzielony został na kilka podrozdziałów. Stanowi wartościowy element rozprawy - kompendium wiedzy na temat definicji, epidemiologii i patofizjologii schyłkowej niewydolności nerek, nakreślonych w kontekście rozwoju nadciśnienia płucnego. Doktorantka skupia się nad jednym z ważniejszych

elementów łańcucha patofizjologicznego tego procesu – asymetryczną dimetyloargniną. Wybitnie negatywna rola tego związku w tym procesie wynika z inhibicji przezeń syntetazy tlenu azotu.

Cennym fragmentem wstępu jest część dotycząca nieinwazyjnej diagnostyki tego powikłania, właściwie opisująca klasyczne parametry echokardiograficzne wykorzystywane przy tego typu analizach. We wstępie nie uwzględniono, nowych, obiecujących parametrów jak trójwymiarowa echokardiograficzna ocena frakcji wyrzutowej prawej komory czy analiza podłużnego odkształcenia mięśnia prawej komory i jej wolnej ściany. Jednak brak tych parametrów nie umniejsza wartości tej części rozprawy jako cennego wprowadzenia, posiadającego duże walory poznawcze.

Protokół uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, a wszyscy zrekrutowani chorzy wyrazili pisemną zgodę na uczestnictwo.

**Cele naukowe pracy** zostały sformułowane zwięźle, jednoznacznie i określone jako:

1. Analiza wpływu przewlekłej hemodializy na rozwój nadciśnienia płucnego ocenionego na podstawie wybranych parametrów echokardiograficznych i biochemicznych, po roku od włączenia terapii nerkozastępczej.

2. Ocena wpływu zaburzeń funkcji śródbłonka naczyniowego wyrażonej osoczymym poziomem asymetrycznej dimetyloargniny (ADMA) na analizowane parametry echokardiograficzne i biochemiczne w obserwacji rocznej.

**Metody** zostały opisane rzeczowo i przejrzysto. Do badania włączono 38 osób zakwalifikowanych do rozpoczęcia dializoterapii w Stacji Dializ Kliniki Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek CSK UM w Łodzi, badania echokardiograficzne wykonywano w Poradni Kardiologicznej Zespołu Poradni Specjalistycznych Centralnego Szpitala Klinicznego w Łodzi. Ponieważ nie zostało to wprost opisane w metodologii, pozwolę sobie w tym miejscu skierować **pytanie do Doktorantki:**

- 1) Czy rekrutacja pacjentów do badania miała charakter retrospektywny czy prospektywny (tzn. do badania włączani byli wszyscy kolejni pacjenci od przyjętej daty rozpoczęcia badania)?
- 2) Czy źródłowe parametry echokardiograficzne oceniano w trakcie badania czy post-hoc za pomocą dedykowanego oprogramowania?

3) Czy zachowano powtarzalność rejestracji i oceny źródłowego materiału echokardiograficznego?

Dalsza część metodologii została opisana jednoznacznie w oparciu o obowiązujące wytyczne towarzystw naukowych. Zwraca uwagę szeroki zakres analizowanych parametrów w pracy uwzględniono: dane kliniczne, parametry antropometryczne, badania laboratoryjne (morfologia i badania biochemiczne) oraz wyniki badania echokardiograficznego. Taki dobór analizowanych parametrów świadczy o dobrym przygotowaniu klinicznym Doktorantki.

Metodykę przedstawiono bardzo starannie ze szczegółowym omówieniem analizowanych parametrów i metodyki oznaczeń. Po roku od rozpoczęcia badania u 30 pacjentów przeprowadzono ocenę kliniczną, echokardiograficzną i biochemiczną.

Metody statystyczne zostały dobrane prawidłowo.

**Wyniki** zostały przedstawione starannie i przejrzysto w postaci tabel. Pierwsza część przedstawionych wyników dotyczy charakterystyki badanej grupy i ma postać statystyki opisowej. Większość grupy badanej, 53%, stanowili mężczyźni, a mediana wieku populacji wynosiła 60,5 roku. U większości pacjentów stwierdzono nadciśnienie tętnicze (87%) i dyslipidemię (80%). Cukrzycę zidentyfikowano u 40%, a nikotynizm u 23% chorych. W porównaniu oceny początkowej i rocznej nie znaleziono istotnej różnicy pomiędzy podstawowymi parametrami echokardiograficznymi (TRV i SPAP) a ich wartości bezwzględne pozostawały w granicach normy. Jedynie przy użyciu dodatkowych kryteriów echokardiograficznych zidentyfikowano pacjentów z podwyższonym ciśnieniem w łożysku płucnym zarówno przy włączeniu (16,6%), jak i w obserwacji odległej (26,6%). Obserwacja ta może być przyczynkiem do rozszerzenia protokołu echokardiograficznego o dodatkowe parametry w tej grupie chorych.

Pomimo zmniejszenia wymiarów prawej komory (RVOT 1-3) obserwowano pogorszenie parametrów dopplerowskich (IVA i IVRT) mogące świadczyć o pogorszeniu jej funkcji. Ta niekorzystna zmiana szła w parze również z pogorszeniem funkcji lewej komory (spadek frakcji wyrzutowej), jej przerostem oraz zwiększeniem objętości lewego przedsionka. Porównanie podstawowych parametrów biochemicznych na początku i końcu badania nie wykazało istotnych różnic, poza oczywistym zmniejszeniem stężenia mocznika. Świadczy to o optymalnym prowadzeniu pacjentów. Stwierdzono korelacje pomiędzy osoczymym poziomem asymetrycznej dimetyloargininy a parametrami echokardiograficznymi: na

początku obserwacji (RVOT-VTI, PVR, IVCT oraz RIMP), jak i po roku (TRVmax, SPAP, TAPSE, RV-S', IVA, IVCT oraz RIMP). W analizie korelacji zmiany osoczowego stężenia asymetrycznej dimetyloargininy wykazano korelację między IVA, RV S' oraz RIMP.

**Dyskusja** obejmuje 11 stron i została podzielona na podrozdziały, w których Doktorantka omawia kolejno uzyskane wyniki w świetle odpowiednio dobranych pozycji piśmiennictwa, dokonując właściwej ich interpretacji. Odwołuje się przy tym do licznych danych literaturowych.

W dyskusji Doktorantka właściwie interpretuje brak zmian większości podstawowych parametrów echokardiograficznych służących do oceny nadciśnienia płucnego i proponuje trafne wytłumaczenie obserwacji - między innymi krótki dystans czasowy między punktami obserwacji. Zwraca również uwagę na zmniejszenie poprzecznych wymiarów prawej komory, które wiąże z redukcją przeciążenia objętościowego po hemodializie. Wśród parametrów dopplerowskich oceniających funkcję prawej komory parametry RIMP, IVRT oraz IVA wykazują pogorszenie w obserwacji odległej co znajduje potwierdzenie w dostępnym piśmiennictwie i jest charakterystyczne dla bardzo wczesnego okresu rozwoju dysfunkcji prawego serca. Ocenę pogorszenia frakcji wyrzutowej lewej komory oraz zwiększenie indeksowanej objętości lewego przedsionka Doktorantka prawidłowo odnosi do danych literaturowych. Równie rzetelnie ocenia Doktorantka wyniki związku stężeń asymetrycznej dimetyloargininy z parametrami echokardiograficznymi i klinicznymi.

Podsumowując, Doktorantka prowadzi dyskusję w sposób dojrzały i świadczący o dobrej znajomości i dogłębnym zrozumieniu omawianych zagadnień.

**Ograniczenia pracy** nie zostały ujęte w oddzielny rozdział, ale wymieniane są w tekście dyskusji. Należy zwrócić uwagę na relatywnie niską liczebność badanej grupy co wynika niechybnie z okresu rekrutacji przypadającego na pandemię COVID19. Pracę wzbogaciłaby informacja o stosowanej farmakoterapii.

**Wnioski** odnoszą się do sformułowanych wyjściowo celów badania.

**Streszczenia** w języku polskim i angielskim podsumowują najważniejsze aspekty rozprawy.

Przedstawioną do recenzji pracę oceniam pozytywnie. Nieliczne, wymienione wyżej zastrzeżenia dotyczące pewnych aspektów metodologii nie umniejszają wysokiego poziomu merytorycznego rozprawy i jej walorów poznawczych. Na szczególną uwagę zasługuje staranność w zebraniu danych, klarowność w przedstawieniu rezultatów pracy i właściwa

interpretacja uzyskanych wyników w odniesieniu do rzeczywistości klinicznej. Wyniki rozprawy Doktorantki wzbogacają naszą wiedzę na temat rozwoju nadciśnienia płucnego u chorych poddawanych hemodializie. Należy nadmienić, że praca powstała w znakomitym ośrodku naukowym i klinicznym jakim jest I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, której zespół kierowany jest przez prof. dr hab. n. med. Jarosława Drożdża, a promotorką pracy jest niezwykle doświadczona kardiolożka i naukowczyni dr hab. n. med. Katarzyna Piestrzeniewicz.

**Podsumowując**, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktorantki i świadczy o opanowaniu warsztatu pracy naukowej, wymaganym od kandydata na stopień doktora nauk medycznych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Zwracam się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z prośbą o dopuszczenie lek. med. Patrycji Lebiody do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Nie rekomenduję jednak wyróżnienia pracy.

*dr hab. n. med. Piotr Scisło*

*I Katedra i Klinika Kardiologii*

*Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego*