

Warszawa, 8 grudnia 2019 r.

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Gielerak

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Anety Nowak pt. „Funkcja nerek i zmienność parametrów hemodynamicznych u chorych ze skurczową niewydolnością serca”**

Niewydolność krążenia (heart failure, HF) jest zespołem chorobowym, który wraz ze wzrostem średniej długości życia populacji krajów wysoko rozwiniętych będzie zwiększać swój udział we wskaźnikach opisujących jej zapadalność i chorobowość. Mając na uwadze dane epidemiologiczne wskazujące, że do 2050 roku odsetek ludności powyżej 65 r.ż. ma się podwoić oraz to, że w ww. grupie częstość występowania HF szacuje się na poziomie 10%, widać wyraźnie, że wskazana jednostka chorobowa będzie silnie oddziaływać na sposób organizacji opieki medycznej oraz koszty jej funkcjonowania. Konieczność zapewnienia specjalistycznej opieki lekarskiej oraz możliwości i warunków prowadzenia intensywnego, zaawansowanego leczenia szpitalnego, to tylko niektóre z wyzwań przed jakimi staje dzisiejszy, a w jeszcze większym stopniu przyszły system ochrony zdrowia.

Wynikająca z tego konieczność zapewnienia interdyscyplinarnej opieki medycznej, w tym obejmującej leczenie często współistniejącej jednostki chorobowej jaką jest przewlekła niewydolność nerek (chronic kidney disease, CKD) określa priorytety terapii ukierunkowanej na ograniczenie progresji choroby podstawowej oraz związanych z nią powikłań. Patomechanizm powstawania zespołu sercowo-nerkowego, u podstawy którego leżą wspólne mechanizmy patofizjologiczne, gdzie patologia jednego układu przenoszona jest na drugi, nie jest do końca poznany. Jakkolwiek wiadomo dziś, że jedną z podstawowych przyczyn m.in. opisanych hipotezą stanu niskiego przepływu narządowego jest uszkodzenie i dysfunkcja baroreceptorów oraz idące w ślad za nim zwiększone napięcie układu współczulnego i aktywacja układu RAA, które wraz z innymi czynnikami prowadzą do krytycznego z punktu widzenia mechanizmów regulacyjnych zmniejszenia perfuzji nerek.

Rozprawa doktorska obejmuje 59 stron maszynopisu, w tym 18 tabel. Składa się z 10 rozdziałów: wstęp, hipotezy badawcze pracy, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

We wstępie i dyskusji Autorka pracy w sposób wyczerpujący, dając wyraz dogłębnej



znajomości tematu pracy, odniosła się do szerokiego spektrum zagadnień fizjologiczno-klinicznych związanych z tematyką niewydolności krążenia oraz towarzyszącej jej dysfunkcji nerek. W sposób niezwykle syntetyczny i przejrzysty omówiła patomechanizmy powstawania zespołów sercowo-nerkowych, szczególną uwagę poświęcając interakcjom zachodzącym pomiędzy układami, będących w efekcie punktem wyjścia – przyczyną wystąpienia trwałych zmian narządowych.

Hipotezy badawcze, jak i cele pracy zostały sformułowane w sposób jasny i przejrzysty. Zakładały ocenę zmienności wybranych parametrów hemodynamicznych układu krążenia u chorych z HF i upośledzoną funkcją skurczową lewej komory serca oraz powiązania ich z parametrami wydolności nerek.

Materiał poddany ostatecznej analizie obejmował 316 chorych w średnim wieku 63 lat z niewydolnością krążenia i frakcją wyrzutową lewej komory serca poniżej 50% oraz zachowaną funkcją skurczową przedsionków, tj. bez migotania przedsionków.

Zarówno dobór metod diagnostycznych, w tym m.in.: badanie echokardiograficzne, elektryczna bioimpedancja klatki piersiowej, pomiary ciśnień krwi oraz swoiste dla HF badania laboratoryjne, ale także opis i sposób ich przeprowadzenia pozwoliły wiarygodnie odnieść się do podjętych wyjściowo celów pracy oraz dały podstawę do formułowania obiektywnych hipotez i wniosków. Na szczególną uwagę zasługuje przyjęta metodyka badania w części, w której zastosowano niezwykle czytelny i praktyczny opis dokonywanych pomiarów oraz sposobów ich przekształceń, interpretacji na potrzeby realizowanego badania.

Wyniki przeprowadzonych badań zostały przedstawione szczegółowo w formie przejrzystych, wykonanych graficznie bez zarzutu tabel; pokrywają się z wyciągniętymi wnioskami i w pełni odpowiadają hipotezom i celom pracy.

Analiza statystyczna jest logicznie spójna w doborze testów, prawidłowo przeprowadzona oraz służy za podstawę trafnego wnioskowania klinicznego.

Rezultaty pracy poddano krytycznej ocenie w dyskusji. Doktorantka zwróciła uwagę, powołując się na uzyskane wyniki pomiarów wskaźników opisujących funkcję nerek oraz ocenianych parametrów hemodynamicznych, na istnienie istotnego związku pomiędzy wartością zmienności oporu naczyniowego z 3 tercyla a wielkością szacunkowego przelicznika filtracji kłębuszkowej (estimated glomerular filtration rate, eGFR) i stężenia kreatyniny. Przeprowadzenie analizy metodą regresji logistycznej ujawniło dodatkowo, że u pacjentów z najwyższego tercyla wskaźników pojemności minutowej i systemowego oporu naczyniowego dwukrotnie częściej występowało upośledzenie funkcji nerek mierzonej jako  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Co więcej, chorzy ci, podobnie jak pacjenci z najwyższego tercyla wskaźnika objętości wyrzutowej, mieli dwukrotnie częściej stwierdzaną obecność białkomoczu w porównaniu z pozostałymi badanymi. W tym kontekście w pełni uzasadnione wydaje się twierdzenie Doktorantki, że przeprowadzone przez nią badania oraz uzyskane

wyniki mogą zostać zakwalifikowane jako ujawniające kolejny patomechanizm leżący u podstaw rozwoju zespołu sercowo-nerkowego w HF, tj. zbyt dużej zmienności lub niestabilności hemodynamicznej jako przyczyny pogorszenia funkcji nerek w badanej grupie chorych.

Wyniki badań są oryginalne, a idea ujęcia problemu oceny związku zmienności parametrów hemodynamicznych układu krążenia oraz wskaźników definiujących wydolność nerek zasługuje na uznanie, i to zarówno w wymiarze koncepcji projektu badawczego, jak i sposobu jego wykonania.

Warto również podkreślić i w sposób szczególny docenić powściągliwość oraz precyzję Doktorantki w stawianiu tez i wniosków w odniesieniu do uzyskanych wyników badań.

Wnioski w liczbie trzech wynikają z przeprowadzonych badań. Piśmiennictwo, zawierające 107 pozycji, w zdecydowanej większości w języku angielskim, zostało starannie dobrane pod kątem tematu pracy i umiejętnie wykorzystane w tekście rozprawy.

Praca jest zwięzła, napisana ładnym i poprawnym językiem, ma nowatorski charakter, posiada dużą wartość poznawczą, a także praktyczną; stanowi samodzielny, oryginalny i wartościowy dorobek Doktorantki.

Uzyskane wyniki z powodzeniem mogą stanowić podstawę do przeprowadzenia dalszych badań nad doskonaleniem skuteczności leczenia oraz poprawy rokowania chorych z HF poprzez dążenie do zapewnienia stabilności hemodynamicznej i stałej perfuzji tkankowej (nerkowej). Jakkolwiek, co słusznie podkreśla Doktorantka, trudno jednoznacznie odnieść się do kwestii relacji przyczynowo-skutkowej odkrytego fenomenu hipoperfuzji narządowej spowodowanej niestabilnością hemodynamiczną, tj. kategorycznie określić kolejność następujących po sobie zdarzeń i ich patomechanizmów. Tym niemniej, samo odkrycie zjawiska stanowi istotny przyczynek do nadania mu odpowiedniego priorytetu oraz podjęcia celowych badań nad rzeczywistą naturą zjawiska.

W tym miejscu chciałbym poznać opinię Doktorantki na temat sposobów przeciwdziałania, zapobiegania odległym skutkom narządowym odkrytego zjawiska hemodynamicznego. Zatem, w jaki sposób, przy zastosowaniu jakich terapii lekowych bądź nielekowych (urządzeń medycznych) możemy dziś skutecznie przeciwdziałać niosącemu poważne konsekwencje dla zdrowia i życia pacjentów z HF zjawisku niestabilności przepływu narządowego?

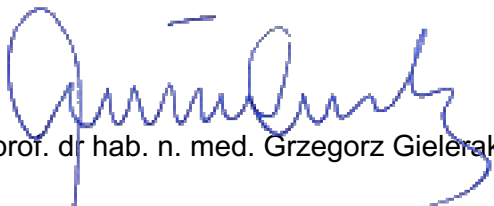
Zastrzeżenia do treści pracy, nie mające jednak wpływu na jej pozytywną ocenę, dotyczą tylko jednej kwestii. We wniosku trzecim Doktorantka napisała: „Podwyższonej zmienności SI, CI, SVRI towarzyszy zwiększony iloraz szans wystąpienia klinicznie ...”. Dosłowna interpretacja treści może sugerować, że objawy wskazujące na upośledzenie funkcji nerek mają szansę wystąpić w określonych, niekorzystnych warunkach hemodynamicznych. Jednak, zgodnie zresztą z doskonale uargumentowanym przez

Doktorantkę stanowiskiem wskazującym na brak możliwości definitywnego rozstrzygnięcia zależności przyczynowo-skutkowej opisanej relacji trudno w tej konkretnej sytuacji mówić o prawdopodobieństwie wystąpienia zjawiska. Na pewno bardziej adekwatnym byłoby użycie określenia „większa częstość występowania”.

Reasumując stwierdzam, że rozprawa doktorska lekarz Anety Nowak pt.: „Funkcja nerek i zmienność parametrów hemodynamicznych u chorych ze skurczową niewydolnością serca” dowodzi dobrego przygotowania teoretycznego w dziedzinie odpowiadającej podjętemu tematowi, świadczy o umiejętności samodzielnego planowania i prowadzenia badań naukowych oraz obiektywnej i krytycznej oceny uzyskanych wyników, a więc spełnia warunki określone w ustawie o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Na tej podstawie mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wniosek o przyjęcie przedłożonej rozprawy i dopuszczenie lekarz Anety Nowak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, mając na uwadze bardzo dobre i ciekawe opracowanie prezentowanego materiału oraz teoretyczną i praktyczną wartość pracy wnioskuję do Wysokiej Rady o jej wyróżnienie.



prof. dr hab. n. med. Grzegorz Gielera