

Kliniczne i patogenetyczne aspekty świądu mocznicowego

Rozprawa doktorska składa się z cyklu czterech monotematycznych artykułów. Trzy z nich opublikowano w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed i uwzględnionych na liście Journal Citation Reports by Web of Science oraz znajdujących się w wykazie czasopism naukowych Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN).

Jeden artykuł został publikowany w międzynarodowym czasopiśmie indeksowanym w bazie PubMed oraz znajdującym się w wykazie MEiN. Łączny współczynnik wpływu (impact factor – IF) artykułów wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wynosi 12,3, a punktacja MEiN 380 punktów. We wszystkich artykułach jestem pierwszym i wiodącym autorem.

Pierwszą pracą z cyklu jest przegląd piśmiennictwa dotyczący charakterystyki świądu mocznicowego. Stanowi on podsumowanie aktualnej wiedzy na temat epidemiologii, patogenetyki oraz możliwych i poznanych do tej pory opcji terapeutycznych w danym schorzeniu. Przeglądu dokonano we wrześniu 2021 r.

Kolejną pracą z cyklu jest artykuł dotyczący tworzenia polskiej wersji językowej i walidacji kwestionariusza Uraemic Pruritus in Dialysis Patient (UP-Dial). Zgodnie z międzynarodowymi standardami stworzono polską wersję językową oraz dokonano walidacji kwestionariusza składającego się z 14 pytań, kompleksowo oceniającego i charakteryzującego świąd u pacjentów dializowanych. Kwestionariusz charakteryzował się wysoką spójnością wewnętrzną (Cronbach alfa), powtarzalnością oraz bardzo wysokimi współczynnikami korelacji wewnątrzklasowej (Intraclass Correlation Coefficient). Wykazano również silną korelację wyników nowego narzędzia z powszechnie używanymi instrumentami oceniającymi nasilenie świądu: skalą NRS, czteropunktowym kwestionariuszem oceny świądu, a także kwestionariuszem oceniającym jakość życia u pacjentów odczuwających przewlekły świąd - ItchyQoL.

Trzecia i czwarta publikacja to oryginalne prace badawcze, przedstawiające wyniki oceny stężenia interleukiny 31 oraz toksyn mocznicowych związanych z białkami (wolnego i całkowitego siarczanu indoksyłu i siarczanu p-krezolu) u pacjentów dializowanych oraz w grupie kontrolnej. Badania prowadzono w latach 2020-2023 w dwóch ośrodkach – w Stacji Dializ Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu oraz w Stacji Dializ Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Opolu. Do badań włączono

grupę liczącą odpowiednio 175 i 174 pacjentów przewlekle hemodializowanych oraz 49 i 50 osób do grup kontrolnych.

Od wszystkich pacjentów zostały zebrane dane demograficzne oraz kliniczne, a następnie zostało pobrane 9ml krwi. Stężenie IL-31 oceniono metodą ELISA z wykorzystaniem komercyjnie dostępnych kitów. Stężenia toksyn mocznicowych związanych z białkami (wolnego i całkowitego siarczanu indoksyłu i siarczanu p-krezolu) zmierzono za pomocą metody chromatografii cieczowej. Ocenę największego nasilenia świądu w ciągu ostatnich trzech dni dokonano za pomocą skali NRS. Uczestnicy badań wypełnili także kwestionariusz UP-Dial, który ocenia nasilenie świądu i jego wpływ na jakość życia pacjentów dializowanych. Pacjenci biorący udział w czwartym badaniu, dotyczącym toksyn mocznicowych, wypełnili również kwestionariusz ItchyQoL, stworzony do oceny jakości życia u pacjentów odczuwających przewlekły świąd oraz czteropunktowy kwestionariusz oceny świądu. Dokonano analizy statystycznej różnicy stężeń badanych molekuł między poszczególnymi grupami (pacjenci dializowani odczuwający świąd, pacjenci dializowani bez świądu oraz grupa kontrolna osób zdrowych), a także zbadano korelację pomiędzy badanymi substancjami, a nasileniem świądu i jakością życia pacjentów.

Wśród badanych poziom IL-31 w surowicy był znacząco wyższy w grupie pacjentów dializowanych zgłaszających świąd ($p < 0,001$) w porównaniu do pacjentów dializowanych nieodczuwających świądu. Ponadto istniała statystycznie istotna różnica ($p < 0,001$) w poziomach IL-31 między pacjentami poddawanyymi HD z i bez świądu oraz grupą kontrolną (odpowiednio $p < 0,001$ i $p = 0,019$). Zaobserwowano również marginalną tendencję w kierunku istotności ($r = 0,242$, $p = 0,058$) pomiędzy poziomem IL-31, a nasileniem świądu w ciągu ostatnich 3 dniach ocenianym za pomocą NRS. Średni wynik NRS wyniósł $4,9 \pm 2,2$ punktu. Według wartości granicznych NRS łagodny świąd zgłoszono w 14,5% przypadków, umiarkowany w 59,7%, ciężki w 22,6% i bardzo ciężki w 3,2%. Średni wynik UP-Dial w badaniu oceniającym poziom IL-31 wyniósł $14,2 \pm 9,8$ punktu. U 58% pacjentów z UP świąd zakłócał sen, a tylko 29% nie zgłaszało wpływu świądu na następujące czynności: pracę lub naukę, interakcje społeczne, nastrój bądź jakąkolwiek aktywność seksualną.

Wyniki etapu dotyczącego toksyn mocznicowych związanych z białkami wykazały, iż stężenia wolnego i całkowitego IS i PCS w surowicy były istotnie wyższe zarówno u pacjentów dializowanych ze świądem, jak i u pacjentów dializowanych bez świądu w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną ($p < 0,001$). Nie zaobserwowano jednak istotnej różnicy w stężeniu wolnego i całkowitego IS oraz PCS, w surowicy pomiędzy pacjentami zgłaszającymi UP, a pacjentami bez świądu. Nie stwierdzono również korelacji pomiędzy stężeniem PBUTs w surowicy, a nasileniem świądu ocenianym skalą NRS. Podobnie wyniki innych

kwestionariuszy zastosowanych w tym badaniu (Up-Dial, 4IIQ i ItchyQoL) nie wykazały istotnego związku ze stężeniami PBUTs w surowicy. W badaniu oceniającym toksyny mocznicowe średnie natężenie świądu oceniane w skali NRS wyniosło $4,87 \pm 2,21$ punktu. Według wartości odcięcia NRS tutaj również najczęściej zgłaszano umiarkowany świąd – w 60,65% przypadków. Średni całkowity wynik UP-Dial w grupie pacjentów ze świądem wyniósł $14,31 \pm 9,85$ punktu. Dodatkowo średni wynik kwestionariusz 4IIQ i ItchyQoL w tej grupie wyniosły odpowiednio $8,44 \pm 3,64$ i $36,84 \pm 13,65$ punktu.

Podsumowując, przeprowadzone badania umożliwiły stworzenie polskojęzycznej wersji kwestionariusza UP-Dial umożliwiającego rzetelną ocenę i charakterystykę świądu mocznicowego w codziennej praktyce klinicznej i badaniach naukowych. Uzyskane wyniki podkreślają, iż konieczne jest kontynuowanie badań poszukujących nowych czynników odpowiedzialnych za patogenezę UP w celu opracowania nowych, skutecznych opcji terapeutycznych w tej jednostce chorobowej. Wyniki prac zawartych w rozprawie potwierdzają możliwą rolę IL-31 w patogenezie przewlekłego świądu u pacjentów dializowanych. Wykazano także, iż zaburzenia stężeń PBUTs w surowicy pacjentów dializowanych nie odgrywają roli w genezie świądu mocznicowego. Sformułowane wnioski wskazują na możliwy kierunek dalszych badań dotyczących sprawdzenia, czy hamowanie interleukiny 31 może prowadzić do ustąpienia świądu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Clinical and pathogenetic aspects of uremic pruritus

The doctoral dissertation consists of a series of four monothematic articles. Three of them were published in international scientific journals indexed in the PubMed database and included in the Journal Citation Reports list by Web of Science, as well as listed in the Ministry of Education and Science (MEiN) list of scientific journals. One article was published in international scientific journal indexed in the PubMed database and listed in MEiN list of scientific journals. The total impact factor (IF) of the articles included in the doctoral dissertation is 12.3, and the MEiN score is 380 points. I am the first and lead author in all articles.

The first article in the series is a review of the literature regarding characteristics of uraemic pruritus. It summarizes the current knowledge about epidemiology, pathogenesis and possible therapeutic options in uraemic pruritus. The review was carried out in September 2021.

The next article concerning the creation and validation of a Polish language version of the Uraemic Pruritus in Dialysis Patient (UP-Dial) questionnaire. In accordance with international standards, a Polish language version was developed, and the questionnaire was validated. UP-dial questionnaire consists of 14 questions and comprehensively assesses and characterizes pruritus in dialysis patients. The questionnaire demonstrated high internal consistency (Cronbach's alpha), reproducibility, and very high intraclass correlation coefficients. Additionally, a strong correlation was shown between the results of the new tool and commonly used instruments assessing pruritus severity such as the Numerical Rating Scale (NRS), 4-Item Itch Questionnaire (4IIQ), as well as a questionnaire assessing quality of life in patients experiencing chronic pruritus - ItchyQoL.

The third and fourth publications are original research papers presenting the results of evaluating the interleukin 31 concentration and protein-bound uraemic toxins (free and total levels of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate) in dialysis patients and in a healthy control group. The studies were conducted between 2020 and 2023 in two clinical centers – Dialysis Centre of University Hospital in Wrocław and Dialysis Centre of University Hospital in Opole. The studies included a group of 175 and 174 chronic hemodialysis patients and 49 and 50 people in control groups, respectively. Demographic and clinical data were obtained from

all patients, and blood samples were collected. IL-31 concentration was assessed by ELISA using commercially available kits. Concentrations of protein-bound uraemic toxins (free and total indoxyl sulfate and p-cresol sulfate) were measured by liquid chromatography system. The worst itch intensity experienced over the last 3 days was assessed using NRS. Study participants also completed the UP-Dial questionnaire, which assesses the severity of pruritus and its impact on the quality of life of dialysis patients. Patients studied in the fourth article also completed the ItchyQoL questionnaire, designed to assess the quality of life in patients suffering from chronic itch, and 4IIQ. Statistical analysis was performed to assess the differences in concentrations of the studied molecules among the different groups (dialysis patients reporting pruritus, dialysis patients without pruritus, and a control group of healthy individuals), as well as to examine the correlation between the studied substances, the severity of pruritus and the quality of patients life.

The IL-31 serum level was significantly higher in the itchy group ($p < 0.001$) in comparison to the patients free from pruritus. Moreover, there was a significant difference ($p < 0.001$) in IL-31 serum levels between HD patients with and without pruritus and healthy controls ($p < 0.001$ and $p = 0.019$, respectively). Additionally, a marginal trend towards significance ($r = 0.242$, $p = 0.058$) was observed between the IL-31 serum level and the worst itch intensity during the last 3 days assessed by the NRS. The mean NRS score was 4.9 ± 2.2 points. According to the NRS cut-offs, mild pruritus was reported in 14.5% of the cases, moderate in 59.7%, severe in 22.6% and very severe in 3.2%. The mean UP-Dial score in the study assessing IL-31 levels was 14.2 ± 9.8 points. In 58% of the UP patients itch interfered with their sleep and only 29% did not report the influence of itch on the following activities: work or study, social interaction, mood, or any sexual activities.

The results regarding protein-bound uraemic toxins showed that serum concentrations of free and total IS and PCS were significantly higher in both HD patients with pruritus and HD patients without pruritus compared to healthy controls ($p < 0.001$). However, no significant difference was observed in the concentration of free and total IS or PCS in serum between patients reporting UP and patients without pruritus. There was also no correlation between the serum PBUTs concentration and the severity of itch assessed with the NRS scale. Likewise, the total score of other instruments used in this study (Up-Dial, 4IIQ, and ItchyQoL) also did not reveal significant relationships with serum concentrations of studied PBUTs. The mean intensity of pruritus assessed by NRS was 4.87 ± 2.21 points. According to the NRS cut-offs, moderate pruritus was reported most frequently—in 60.65% of the cases. The mean total UP-Dial score in the pruritus group was 14.31 ± 9.85 points. Additionally, the

mean score of the 4-item Itch Questionnaire and ItchyQoL in this group were 8.44 ± 3.64 and 36.84 ± 13.65 points, respectively.

In conclusion, the conducted research provided the creation of Polish-language versions of the UP-Dial questionnaire, which enables reliable assessment and characterization of uraemic pruritus in clinical practice and scientific research. The studies emphasize that it is necessary to continue research for new factors taking part in pathogenesis of uraemic pruritus to develop the new effective therapeutic options in this disease. The results of publications included in the dissertation confirmed the possible role of IL-31 in the pathogenesis of chronic pruritus in dialysis patients. It has also been shown that disturbances in PBUTs concentrations in the serum of dialysis patients do not play a role in the genesis of uraemic pruritus. The results indicate a possible direction for further research on whether interleukin-31 inhibition can lead to the resolution of pruritus in patients with end-stage renal disease.