



# Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

## KATEDRA I KLINIKA CHOROÓB SKÓRNYCH I WENERYCZNYCH

**Kierownik: prof. dr hab. n med. Mariola Marchlewicz**

Włdw  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
Zastępca przewodniczącego  
M. Podhorska-Okolok  
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okolok

Szczecin 26 sierpnia 2024r.

Ocena rozprawy doktorskiej

**Lek. Karolina Świerczyńska-Mróż**

Cykl publikacji powiązanych tematycznie

**Tytuł rozprawy „Kliniczne i patogenetyczne aspekty świądu mocznicowego”**

**Promotor: dr hab. n. med. Rafał Białynicki-Birula**

### Uwagi ogólne

Świąd to trudne do zniesienia uczucie, prowadzące do drapania, występuje zarówno w pierwotnych chorobach skóry, jak również w licznych schorzeniach ogólnoustrojowych. Jeżeli utrzymuje się ponad 6 miesięcy, jest to świąd przewlekły. Wyróżnia się sześć kategorii świądu: (I) świąd skórny, (II) świąd układowy, (III) świąd neurologiczny, (IV) świąd psychogeny, (V) świąd mieszany i (VI) świąd o nieznannej etiologii. Świąd występuje u ponad 1/3. dializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, znacznie pogarszając jakość ich życia. Według aktualnej wiedzy najważniejszymi czynnikami wpływającymi na odczuwanie świądu u pacjentów dializowanych są: dysfunkcja układu immunologicznego, neuropatia, dysregulacja transmisji opioidów, nagromadzenie toksyn mocznicowych, suchość skóry i zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Wykazano, że wzrost stężenia niektórych mediatorów prozapalnych (IL-31) może indukować świąd mocznicowy. Istnieje również hipoteza mówiąca o roli toksyn mocznicowych, głównie siarczanu indoksyli i siarczanu p-krezolu w wywoływaniu świądu. Mimo obecnego wielostopniowego podejścia do terapii świądu mocznicowego, nawracający i utrzymujący się charakter choroby powoduje częste niepowodzenia terapeutyczne.

Niestety, mimo badań przeprowadzanych w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat, etiopatogeneza świądu mocznicowego nadal nie została w pełni wyjaśniona i skuteczna terapia tego problemu pozostaje wyzwaniem w praktyce klinicznej.

**Stąd tematyka poruszana przez Doktorantkę jest szczególnie istotna ze względu na częstość występowania świądu mocznicowego, jego negatywny wpływ na jakość życia pacjentów oraz złożony charakter etiopatogenezy.**

### **Ocena struktury rozprawy i zgodności z tytułem**

Dysertacja doktorska jest zbiorem 4 publikacji, o łącznej punktacji MNiSW wynoszącej 380 punktów i IF: 12,255, z opracowaniem teoretycznym wszystkich artykułów. Rozprawa autorstwa lek. Karoliny Świerczyńskiej-Mróż, zatytułowana „Kliniczne i patogenetyczne aspekty świądu mocznicowego” obejmuje: Wykaz cyklu 4. publikacji uwzględniający tytuł, nazwę czasopisma, w którym opublikowano artykuł, rok, strony; następnie - Wykaz skrótów, Omówienie rozprawy doktorskiej: wstęp, cel badań, problemy badawcze, Podsumowanie wyników, Etyka, Wnioski; w dalszej kolejności - Cykl publikacji powiązanych tematycznie; Streszczenie w języku polskim i angielskim, Opinię Komisji Bioetycznej, CV, Dorobek naukowy (8 publikacji z IF = 23,755 + 1 publikacja bez IF, o łącznej punktacji ministerialnej – 775 pkt.) oraz Oświadczenia współautorów.

W opinii recenzenta, Doktorantka być może powinna, prezentując dzieło przedstawić również udział procentowy swój i każdego ze współautorów w tworzeniu każdej z publikacji obejmującej Cykl prac.

Piśmiennictwo, wykorzystane w cyklu prac, dobrane jest prawidłowo do poruszanej tematyki są to pozycje anglojęzyczne. Doktorantka prawidłowo cytowała poszczególne pozycje literaturowe.

### **Ocena zawartości treściowej**

Cześć pierwsza (Wstęp) napisana jest z dużą starannością. Doktorantka przedstawiła definicję i podział świądu. Szczególnie skupiła się na świądzie mocznicowym, podkreślając, że mimo trwających od wielu lat badań, jego etiologia nie została wyjaśniona i jego skuteczne leczenie nadal stanowi poważne wyzwanie zarówno dla nefrologów, jak i dermatologów.

Doktorantka wskazała również, że dermatolodzy nie mieli dotychczas polskojęzycznej skali dedykowanej ocenie świądu w przewlekłej chorobie nerek. Jednocześnie podkreśliła, że zwalidowanie polskojęzycznej wersji takiej skali mogłoby

wpłynąć na podejmowanie decyzji klinicznych, dobór terapii i ocenę jej skuteczności. Według aktualnej wiedzy najważniejsze czynniki patogenetyczne, które wpływają na odczuwanie świądu u pacjentów dializowanych to: dysfunkcja układu immunologicznego, neuropatia, dysregulacja transmisji opioidów, nagromadzenie toksyn mocznicowych, suchość skóry oraz zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Dodatkowo, w wielu badaniach wykazano, że wzrost stężenia mediatorów prozapalnych może indukować świąd mocznicowy, np. IL-31 jest cytokiną o udowodnionym wpływie na obecność i intensywność świądu w wielu zapalnych dermatozach. Poza tym istnieje hipoteza, że toksyny mocznicowe (siarczanu indoksyłu (IS) i siarczanu p-krezolu (PCS) ) zatrzymywane w organizmie pacjentów z niewydolnością nerek, mogą negatywnie oddziaływać na funkcje biologiczne organizmu. Doktorantka podkreśliła, że skuteczna terapia świądu u pacjentów z chorobami nerek, pozostaje wyzwaniem w praktyce klinicznej. Wskazała możliwe do zastosowania i rekomendowane metody terapeutyczne, jak: fototerapia UVB oraz terapie miejscowe, z wykorzystaniem inhibitorów kalcyneuryny, mocznika lub emolientów. W leczeniu ogólnym wymieniła: jedyny lek posiadający rejestrację: difelikefalinę, a także leki przeciwpadaczkowe: gabapentynę i pregabalinę.

Wobec faktu, że świąd mocznicowy jest bardzo trudny do leczenia, dlatego celowe i konieczne są dalsze badania patogenezy świądu, co może skutkować nowymi, bardziej skutecznymi metodami terapeutycznymi, które zapewniają pacjentom poprawę kliniczną.

**Dlatego też podjęcie tej tematyki badań uważam za bardzo aktualne i ważne zarówno z naukowego, jak i praktycznego punktu widzenia.**

**W dalszej części Doktorantka poprawnie sformułowała problemy badawcze, określiła główny cel pracy oraz cele szczegółowe.**

Celem głównym przeprowadzonych badań, było stworzenie nowego, zwalidowanego kwestionariusza - Uraemic Pruritus in Dialysis Patient (UP-Dial), służącego do oceny świądu mocznicowego w praktyce klinicznej, a także poszukiwanie nowych czynników patogenetycznych świądu mocznicowego poprzez oznaczenie stężenia interleukiny 31 oraz toksyn mocznicowych we krwi pacjentów poddawanych hemodializom.

Cele szczegółowe to:

1. Dokonanie przeglądu piśmiennictwa dotyczącego epidemiologii, patogenezы oraz możliwości terapeutycznych świądu mocznicowego.
2. Tłumaczenie i walidacja polskiej wersji językowej nowego kwestionariusza punktowej skali świądu mocznicowego u chorych dializowanych - Uraemic Pruritus in Dialysis Patient (UP-Dial), służącego do scharakteryzowania świądu mocznicowego u pacjentów dializowanych.
3. Zbadanie stężenia interleukiny 31 w surowicy krwi pacjentów dializowanych oraz pacjentów z grupy kontrolnej.
4. Zbadanie stężenia toksyn mocznicowych związanych z białkami (wolnego i całkowitego siarczanu indoksyłu i siarczanu p-krezolu) u pacjentów dializowanych oraz w grupie kontrolnej.
5. Analiza stężeń badanych substancji między poszczególnymi grupami pacjentów oraz zbadanie korelacji poziomu stężeń badanych substancji z nasileniem świądu mocznicowego oraz jakością życia pacjentów.

Do analizы statystycznej w dwóch ostatnich badaniach wykorzystano oprogramowanie IBM SPSS Statistics v. 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Zastosowano, w zależności od analizы, test U Manna–Whitneya, korelacje Spearmana lub Pearsona, test chi-kwadrat, jednokierunkową analizę wariancji rang Kruskala–Wallisa. **Dobór testów statystycznych i ich wykorzystanie uważam za prawidłowe.**

**Podsumowanie wyników** – w pracy poglądownej Doktorantka udowodniła, iż świąd mocznicowy (UP) to bardzo częsty, ale często lekceważony stan u pacjentów poddawanych hemodializom lub cierpiących na PChN, pogarszający ich jakość życia. Pomimo wielu badań etiopatogeneza UP nadal nie jest w pełni wyjaśniona. Przyszłe badania poszukujące nowych czynników odpowiedzialnych za UP mogą pomóc w opracowaniu nowych leków, skierowanych na konkretne molekuly biorące udział w patogenezie UP.

W badaniu dotyczącym walidacji kwestionariusza, wyniki potwierdziły bardzo dobrą spójność wewnętrzną, odtwarzalność oraz trafność zbieżną polskiej wersji kwestionariusza UP-Dial.

Doktorantka, w kolejnej pracy, wykazała że stężenie IL-31 w surowicy było znacząco wyższe w grupie pacjentów dializowanych zgłaszających świąd w porównaniu do pacjentów dializowanych nieodczuwających świądu. Ponadto istniała statystycznie istotna różnica w poziomach IL-31 między pacjentami poddawany dializie z i bez świądu oraz grupą kontrolną. Stężenia toksyn mocznicowych, związanych z białkami w surowicy, były istotnie wyższe zarówno u pacjentów hemodializowanych ze świądem, jak i u pacjentów hemodializowanych bez świądu w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. 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.

Doktorantka uzyskała **zgode Komisji Bioetycznej** Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu - Nr KB 253/2023 na przeprowadzenie badań.

Cykl prac rozpoczyna publikacja „Chronic Intractable Pruritus in Chronic Kidney Disease Patients: Prevalence, Impact, and Management Challenges - A Narrative Review” (*Ther Clin Risk Manag*, 2021, IF: 2,775, *Punktacja Ministerialna*: 70) o charakterze przeglądu systematycznego piśmiennictwa, które dotyczy charakterystyki świądu mocznicowego, epidemiologii, patogenety oraz możliwych dotychczas opcji terapeutycznych w leczeniu świądu mocznicowego. Przegląd dokonany przez Doktorantkę we wrześniu 2021 r. obejmował bazy danych takie jak: PubMed, ScienceDirect i Scholar Google, przy użyciu kluczowych słów: „świąd mocznicowy”, „świąd”, „przewlekła choroba nerek”, „hemodializa”. Doktorantka brała pod uwagę jedynie artykuły badawcze w języku angielskim. Do dalszej analizy włączyła manuskrypty pełnotekstowe dotyczące świądu mocznicowego, jego charakterystyki oraz terapii.

Kolejno, w drugiej publikacji, „Uraemic Pruritus in Dialysis Patient (UP-Dial) questionnaire: creation and validation of the Polish language version” (*Advances in Dermatology and Allergology*, 2022, IF – 1,4, MEiN – 70pkt.), dotyczącej zagadnień klinicznych przedstawiła wieloetapowy i złożony process tworzenia polskiej wersji językowej i walidacji kwestionariusza Uraemic Pruritus in Dialysis Patient (UP-Dial). Anglojęzyczną

wersję kwestionariusza Doktorantka otrzymała od autorów wersji oryginalnej. Za ich zgodą dokonała tłumaczenia i walidacji ankiety. została przeanalizowana pod kątem spójności i słownictwa przez dwujęzycznego eksperta. Po uzgodnieniu ostatecznej wersji Ankiety, została przeprowadzona walidacja na grupie 30 pacjentów przewlekle dializowanych, odczuwających świąd mocznicowy.

Trzecia, publikacja „The Serum Level of IL-31 in Patients with Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus: What Can We Expect?” (*Toxins*, 2022, IF - 4,2; MEiN - 100pkt.) i czwarta, również interesująca publikacja „Serum Level of Protein-Bound Uraemic Toxins in Haemodialysis Patients with Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus: Myths and Facts” (*J Clin Med*. 2023; IF-3,9; MEiN - 140pkt.), to oryginalne prace badawcze, w których Doktorantka oceniła stężenie interleukiny 31 oraz toksyn mocznicowych związanych z białkami (wolnego i całkowitego siarczanu indoksyłu i siarczanu p-krezolu) w surowicy pacjentów dializowanych. Badania przeprowadzono w latach 2020-2023 w Stacji Dializ Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu oraz w Stacji Dializ Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Opolu. Grupę badaną stanowili pełnoletni pacjenci poddawani hemodializie 2 lub 3 razy w tygodniu przez co najmniej 3 miesiące. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną, świadomą zgodę na udział w badaniu. Pacjentów podzielono na trzy grupy. Do grupy A włączono pacjentów hemodializowanych z UP, do grupy B włączono pacjentów hemodializowanych nie zgłaszających UP, a do grupy C osoby zdrowe stanowiące grupę kontrolną, które nie miały w przeszłości żadnych chorób związanych ze świądem. Zebrano od pacjentów szczegółowy wywiad (podstawowe dane demograficzne w tym płeć, wiek, przyczynę niewydolności nerek, czas trwania, rodzaj dostępu naczyniowego i historię dotyczącą wcześniejszego leczenia świądu). Wszyscy uczestnicy badania zostali poddani ogólnemu badaniu fizykalnemu i badaniu dermatologicznemu. Po przeprowadzeniu oznaczeń biochemicznych, Doktorantka dokonała analizy statystycznej różnic stężeń badanych substancji między poszczególnymi grupami (pacjenci dializowani odczuwający świąd, pacjenci dializowani bez świądu oraz grupa kontrolna osób zdrowych) a także zbadała korelacje pomiędzy stężeniami badanych substancji a nasileniem świądu i jakością życia pacjentów.

Ilościową analizę wolnego i całkowitego siarczanu indoksyłu i siarczanu p-krezolu przeprowadzono w systemie LC-QTOF-MS składającym się systemu ultra wysokosprawnego chromatografu cieczowego Acquity Ultra-Performance Liquid Chromatography System

(Waters, Milford, MA, USA) sprzężonego z hybrydowym spektrometrem mas typu kwadrupol-analizator czasu przelotu ( Xevo G2 Q-TOF MS, Waters, Milford, MA, USA).

W dwóch ostatnich badaniach przeprowadziła również ocenę nasilenia świądu, korzystając ze znanych wcześniej narzędzi (skala NRS) oraz nowo zwalidowanego kwestionariusza.

**Edytorsko praca, łącznie ze wszystkimi publikacjami jest staranna, czytelna, ilustrowana wieloma wykresami, rycinami i tabelami.**

**Podsumowując tę część pracy, stwierdzam, że napisana jest z dużym znawstwem zagadnień podjętej problematyki.**

#### **Podsumowanie**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Karoliny Świerczyńskiej-Mróż, zatytułowana „Kliniczne i patogenetyczne aspekty świądu mocznicowego”, stanowi **oryginalne rozwiązanie problemu naukowego**. Wskazuje również, że Doktorantka jest **bardzo dobrze przygotowana do prowadzenia badań naukowych, w sposób rzetelny przeprowadziła badania i krytycznie je przeanalizowała. Wartość naukową pracy oceniam bardzo wysoko**. Wybór podjętej problematyki badawczej uważam za **bardzo trafny i aktualny**. Uzyskane wyniki mają **duże znaczenie naukowe** (przyczyniają się do poszerzenia wiedzy) i **praktyczne**. Prace, które powstały na podstawie przeprowadzonych badań znalazły uznanie i zostały opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym. Przy przygotowywaniu publikacji oraz dysertacji Doktorantka wykazała się **bardzo dobrą znajomością literatury tematu oraz umiejętnością doboru i wykorzystania adekwatnej tematycznie, anglojęzycznej literatury**. Praca została przygotowana **bardzo poprawnie pod względem formalno-językowym, stylistycznym i interpunkcyjnym, ma poprawny układ i cechuje się prawidłową strukturą podziału treści**.

Rozprawa doktorska lek. Karoliny Świerczyńskiej-Mróż spełnia, w mojej ocenie, warunki określone w art. 187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (tj. Dz.U.2018 poz.1668), w związku z powyższym wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, o dopuszczenie lek.

Karoliny Świerczyńskiej-Mróż do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie **wnoszę o wyróżnienie pracy**, biorąc od uwagę: bardzo dobrze opracowany i przygotowany projekt badawczy, wykorzystanie różnorodnych metod i narzędzi badawczych, profesjonalnie opracowanie wyników badań, a także bardzo duże znaczenie praktyczne badań. Istotne jest również opublikowanie wyników projektu badawczego w czasopiśmie o wysokim współczynniku wpływu IF.

**KIEROWNIK**  
**Katedry i Kliniki Chorób Skórnych**  
**i Wenerycznych PUM**

prof. dr hab. n. med. Mariola Marchlewicz

**Prof. dr hab. n. med. Mariola Marchlewicz**