



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych PUM
70-111 Szczecin, al. Powstańców Wlkp. 72
Tel./fax: (91) 466-1196/ 466-1197

Szczecin 06.11.2019

Kierownik: prof. dr hab. Kazimierz Ciechanowski

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Marcina Madziarskiego pt.: „Rola badania ultrasonograficznego płuc w ocenie stanu pacjentów z chorobami nerek”

Przewlekła choroba nerek jest procesem chorobowym o złożonej etiologii, który w ostateczności doprowadza do schyłkowej niewydolności tego narządu. W efekcie, pacjenci wymagają leczenia nerkozastępczego pod postacią hemodializy, dializy otrzewnowej lub przeszczepienia tego narządu od dawcy żywego lub zmarłego. Choroby sercowo-naczyniowe są wiodącą przyczyną zgonów u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD). Problem retencji płynów dotyczy nie tylko pacjentów hemodializowanych i dializowanych otrzewnowo, ale również chorych z kłębuszkowym zapaleniem nerek i dużym białkomoczem. Postuluje się, że u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zachowanie odpowiedniego bilansu wodnego oraz zapobieganie przeciążeniu płynami stanowi fundamentalny cel terapii. Równie ważne jak aktualny stan nawodnienia jest masa mięśniowa i stan odżywienia pacjentów, gdyż mają one znaczenie rokownicze w tej grupie chorych. Spośród wielu dostępnych metod pomiaru, ultrasonografia płuc umożliwia ocenę nawodnienia w stanach nagłych oraz przewlekłych. Dotychczas przeprowadzono niewiele badań nad zastosowaniem tej metody w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Zatem przeprowadzenie badań ultrasonograficznych płuc w tej grupie pacjentów w populacji polskiej jest jak najbardziej potrzebne i zasadne. Autor założył, że uzyskane wyniki badań pozwolą na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy ultrasonograficzna ocena zastojów płucach może być przydatnym narzędziem w diagnostyce i monitorowaniu pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Praca ma typowy układ, na który składają się: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki badań, dyskusja, wnioski, streszczenie i piśmiennictwo. Materiał przedstawiony jest na 110 stronach, 33 rysunkach oraz w 47 tabelach.

Wstęp, liczący aż 32 strony, oparty o piśmiennictwo, podzielony został na sześć zasadniczych części. We wprowadzeniu Autor przedstawia aktualne dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, omawia problem niedożywienia i znaczenie przewodnienia w tej grupie chorych. Następnie, bardzo szczegółowo zostały opisane główne metody oceny stanu nawodnienia pacjentów, takie jak: klasyczne badanie kliniczne, ocena cech przewodnienia na podstawie zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej, omówiono także znaczenie prognostyczne peptydu natriuretycznego typu B, opisano metodę ultrasonograficzną oceny średnicy żyły głównej dolnej, znaczenie badania impedancji bioelektrycznej. Opisano z detalami rolę ultrasonografii płuc w ocenie nawodnienia u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek oraz po transplantacji nerki.

Cele pracy, określone zostały jako:

1. Określenie częstości i nasilenia zmian zastoinowych w płucach u pacjentów w różnych stadiach przewlekłej choroby nerek, ich zależności z parametrami klinicznymi i laboratoryjnymi.
2. Uzyskanie odpowiedzi na pytanie czy ultrasonograficzna ocena zastojów w płucach może być przydatnym narzędziem w diagnostyce i monitorowaniu pacjentów z chorobami nerek
3. Sprawdzenie, czy istnieje korelacja uzyskanych wyników pomiarów usg z innymi, powszechnie badanymi parametrami laboratoryjnymi m.in. związek obecności zmian zastoinowych w płucach z objawami zespołu MIA, laboratoryjnymi wskaźnikami odżywienia oraz pomiarem siły mięśniowej i grubości tkanki tłuszczowej.
4. Sprawdzona zostanie wartość rokownicza ultrasonografii płuc dla przewidywania długości hospitalizacji.

Cele te przedstawione w sposób jednoznaczny są konsekwentną próbą wyjaśnienia wątpliwości przedstawionych we Wstępie.

Materiał do badań stanowiła grupa 241 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w różnych stadiach, hemodializowanych oraz po przeszczepieniu nerki w tym 141 (59%) mężczyzn oraz 100 (41%) kobiet, w wieku $55,4 \pm 15,8$ lat, odpowiednio dobranych pod względem kryteriów włączenia i wyłączenia, które Autor rozprawy narzucił w swym badaniu. Pacjentów rekrutowano wśród chorych hospitalizowanych w Klinice Nefrologii i Medycyny

Transplantacyjnej w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu. Przed rozpoczęciem badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (nr zgody: KB-620/2018).

Badanie miało charakter prospektywny, a protokół został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną UM we Wrocławiu. Każdy z pacjentów wyraził pisemną zgodę na udział w badaniu.

Po zgromadzeniu danych pacjentów przypisano do grup zgodnie z przyczyną hospitalizacji i kryterium głównego rozpoznania:

Gr. I: Pacjenci z kłębuszkowym zapaleniem nerek (KZN) K 32, M 38, wiek $53 \pm 17,7$ lat

Gr. II: Pacjenci z jedną z chorób cywilizacyjnych (cukrzyca, nadciśnienie, zaawansowana miażdżyca) K 3, M 14, wiek $62 \pm 13,7$ lat

Gr. III: Pozostałe jednostki (głównie nefropatia śródmiąższowa) K 10, M 8, wiek $49 \pm 18,4$ lat

Gr. IV: Pacjenci z zaawansowaną przewlekłą niewydolnością nerek w trakcie przygotowań do leczenia nerkozastępczego K 15, M 17, wiek $56 \pm 14,3$ lat

Gr. V: Pacjenci dializowani K 9, M 30, wiek $63 \pm 11,7$ lat

Gr. VI: Pacjenci po przeszczepieniu nerki (KTx) K 31, M 34, wiek $54 \pm 13,9$ lat

Część doświadczalna pracy jest przedstawiona bardzo szczegółowo. Zastosowano prawidłowe, adekwatne do realizacji postawionego celu metody badawcze:

- zbierano dane dotyczące choroby nerek i chorób towarzyszących
- wykonywano pomiar ciśnienia tętniczego
- wykonywano pomiary antropometryczne (pomiar fałdów skórnych, pomiar obwodu łydki, pomiar obwodu pasa i bioder) oraz siły mięśniowej
- wykonywano badanie ultrasonograficzne płuc
- wykonywano pomiary ultrasonograficzne naczyń żylnych.

Bazę uzupełniono o dane zawarte w dokumentacji medycznej pacjentów oraz wyniki badań laboratoryjnych pobranych w trakcie pobytu szpitalnego. Większość testów przeprowadzono w pracowni ultrasonograficznej Kliniki Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej we Wrocławiu.

Liczebność badanej grupy oraz ilość powtórzeń analiz jest wystarczająca do wnioskowania statystycznego. Analiza statystyczna otrzymanych wyników, przeprowadzona jest prawidłowo w oparciu o odpowiednie testy statystyczne. Zmienne kategoriale scharakteryzowano za pomocą ilości obserwacji oraz wartości frekwencji. Zmienne ilościowe opisano za pomocą mediany i zakresu (minimum-maksimum). Wyszukiwano wartości odstające, które były usuwane z analiz. Normalność rozkładu weryfikowano testem Shapiro-

Wilka, natomiast jednorodność wariancji Testem Levene'a. Żadna zmienna ilościowa nie spełniała założeń niezbędnych do wykonania testów parametrycznych. Wykonano testy nieparametryczne – test UManna-Whitneya, ANOVĘ Kruskala-Wallisa. Korelację zmiennych opisano współczynnikiem rang Spearmana. Zmienne jakościowe opisano w tabelach liczości, następnie porównywano stosując test Chi-kwadrat. W analizach przyjęto graniczny poziom istotności $p = 0,05$.

Wyniki pracy zostały przedstawione w postaci 6 tabel oraz 39 rycin.

Omówienie wyników i Dyskusja licząca 11 stron jest próbą porównania dostępnych danych literaturowych, które są ograniczone, z własnymi założeniami a otrzymanymi zależnościami. Dyskusja nie jest inną formą przedstawienia wyników, a rzeczywistym sporem między danymi literaturowymi, własnymi założeniami a otrzymanymi zależnościami. Autor argumentuje, że badanie ultrasonograficzne płuc jest dość łatwe do nauczenia. Jego przeprowadzenie nie jest bardzo czasochłonne i jest dobrze tolerowane przez pacjenta. Ponieważ wnioski z badania uzyskiwane są od razu, to bezpośrednio po zakończeniu tej procedury można modyfikować terapię pacjenta. Na podstawie uzyskanych obserwacji Autor stwierdził, że ultrasonografia płuc może być przydatna do monitorowania przebiegu leczenia dializami i prowadzenia pacjentów ze współistniejącą chorobą serca i nerek.

Podsumowaniem pracy jest pięć **wniośków**, jasno sformułowanych i będących odpowiedzią na pytania zawarte w celu pracy.

1. Ultrasonografia płuc jest metodą łatwą do nauki, którą można z powodzeniem stosować u pacjentów leczonych w oddziale nefrologicznym.
2. Ultrasonografia płuc pozwala wykryć umiarkowany lub ciężki zastój u pacjentów bez objawów przewodnienia w badaniu przedmiotowym.
3. Wykazano związek liczby komet z powszechnie stosowanymi wskaźnikami laboratoryjnymi.
4. Zastosowanie ultrasonografii płuc może być przydatne do identyfikacji pacjentów z cechami zespołu MIA, niedożywieniem czy utratą masy mięśniowej.
5. Ultrasonografia płuc może być przydatna w prognozowaniu długości hospitalizacji.

Piśmiennictwo, na którym opierał się Autor rozprawy liczy 145 pozycji. W znacznej większości są to prace anglojęzyczne, pochodzące z ostatniego dziesięciolecia i zamieszczone w renomowanych czasopismach zagranicznych.

Uwagi:

1. W pracy nie uwzględniono metody oceny stanu nawodnienia pacjenta jaką jest badanie ośrodkowego ciśnienia żylnego (OCŻ). Mimo, że ta metoda ma pewne ograniczenia, gdyż można ją stosować jedynie u pacjentów z założonym czasowym

dojściem do dializ, bez choroby płuc, jest w pewnych warunkach przydatna do oceny stanu nawodnienia pacjentów poddawanych hemodializie.

2. Przydatnym narzędziem do monitorowania stanu nawodnienia pacjentów poddawanych hemodializie jest również ciągle monitorowanie hematokrytu, czego również brakuje w opracowaniu.
3. W opracowaniu zabrakło oceny diurezy/diurezy resztkowej w badanych grupach pacjentów (RFF). Wiadomo, że zachowanie RFF związane jest ze zmniejszeniem śmiertelności i chorób sercowo-naczyniowych oraz poprawą jakości życia wynikającą z mniejszych restrykcji płynowych oraz dietetycznych. Zachowana, nawet częściowo, funkcja nerek pozwala na usuwanie z organizmu w sposób fizjologiczny toksyn średnicząsteczkowych, które niestety nie są oddializowywane. Obecność resztkowej diurezy wiąże się z mniejszym nasileniem przewlekłej, ogólnoustrojowej reakcji zapalnej oraz rzadszym występowaniem zespołu zapalno-niedożywieniowego
4. Zwraca uwagę dysproporcja pomiędzy długością wstępu, liczącego 32 strony a dyskusją liczącą 10 stron, zawarte we wstępie sformułowania dotyczące badania stanu przedmiotowego pacjenta mają charakter bardzo podręcznikowy i wg opinii recenzent, powinny być bardziej skondensowane.
5. Praca jest wydrukowana dwustronnie, co nie jest rutynowe dla publikacji doktoratu. W opracowaniu są dość liczne błędy edytorskie: literówki, błędy gramatyczne, złe justowanie tekstu. Utrudnia to czytanie pracy.
6. Tabela 2 i dalszy podział na grupy pacjentów nie są tożsame.
7. W streszczeniu opisano: „U chorych, u których stwierdzano wszystkie 3 składowe zespołu liczba komet była istotnie większa niż u pacjentów bez objawów lub z 1 lub 2 składowymi zespołu” , pominięto że chodzi o zespół MIA, co jest ujęte w opisie wyników, ale powinno być również zawarte w streszczeniu.

Praca doktorska lekarza Marcina Madziarskiego jest dobrze zaplanowana, ambitna, poświęcona bardzo ciekawej tematyce. Cele rozprawy zostały w pełni zrealizowane. Zarówno zawartość merytoryczna pracy, jak i sposób przedstawienia wyników, świadczą o dojrzałości naukowej jej Autora. Praca stanowi samodzielny dorobek naukowy, a unikalne wyniki stanowią cenny wkład w badaniach wpływu przewlekłego przewodnienia na występowanie powikłań i prognozowania długości hospitalizacji w grupie chorych przewlekle hemodializowanych. Zastosowanie ultrasonografii płuc może być przydatne do identyfikacji pacjentów z cechami zespołu MIA, niedożywieniem czy utratą masy mięśniowej. Uzyskane

wyniki oraz wnioski z badań nadają się do stosowania w codziennej praktyce lekarza nefrologa, w celu poprawy jakości opieki nad chorymi hemodializowanymi. Przytoczone wyżej uwagi, wynikające z konieczności wypełnienia powierzonych mi funkcji, w najmniejszym stopniu nie wpływają na moją zdecydowanie pozytywną ocenę pracy.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia wymagania Ustawy z dnia 14 marca 2003r. „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki” (Dz. U nr 65, poz.595).

Wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Pana lek. Marcina Madziarskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Karolina Kędzińska-Kapuza

Dr hab. Karolina Kędzińska-Kapuza