

## Streszczenie

**Wstęp:** Rozprawa doktorska składa się z cyklu trzech publikacji dotyczących oceny dynamiki gospodarki wapniowo-fosforanowej ze szczególnym uwzględnieniem parathormonu u pacjentów krytycznie chorych poddanych ciągłej terapii nerkozastępczej. Celem podstawowym pracy była prospektywna ocena zmian stężeń parathormonu w czasie u pacjentów poddanych ciągłej terapii nerkozastępczej. Celami dodatkowymi były: prospektywna ocena zmian stężeń parathormonu i witaminy D w czasie w populacji ogólnej pacjentów intensywnej terapii oraz witaminy D u pacjentów poddanych ciągłej terapii nerkozastępczej.

**Materiał i Metody:** Do badań zakwalifikowano łącznie 70 pacjentów oddziału intensywnej terapii z cechami niewydolności wielonarządowej, w tym 50 z cechami ostrego uszkodzenia nerek z koniecznością zastosowania ciągłej terapii nerkozastępczej. Pomiary stężeń parathormonu i witaminy D w surowicy wykonywano w odstępach 12 godzinnych. Minimalna ilość pomiarów wynosiła 4, maksymalna – 8. Pierwszy pomiar stężenia parathormonu i witaminy D wykonywany był przed włączeniem ciągłej terapii nerkozastępczej. Stosowano ciągłą terapię nerkozastępczą metodą żyłno-żyłnej hemodiafiltracji z regionalną antykoagulacją cytrynianową. Poziomy wapnia zjonizowanego we krwi utrzymywano w granicach normy laboratoryjnej zgodnie z protokołem oddziału intensywnej terapii.

**Wyniki:** W grupie pacjentów poddanych ciągłej terapii nerkozastępczej mediana stężeń parathormonu dla pomiaru pierwszego wyniosła 180,5 pg/ml, dla pomiaru drugiego 166,5 pg/ml, dla pomiaru trzeciego 71 pg/ml, dla pomiaru czwartego 55,5 pg/ml, dla pomiaru piątego 57,5 pg/ml, dla pomiaru szóstego 64,5 pg/ml, dla pomiaru siódmego 57,5 pg/ml, dla pomiaru ósmego 62 pg/ml. Stwierdzono istotnie statystycznie zmiany stężenia parathormonu w czasie ( $p=0,0001$ ). Analiza post-hoc wykazała istotne statystycznie spadki stężenia parathormonu: w pomiarach 5-8 w stosunku do pomiaru 1 oraz w pomiarach 4-8 w stosunku do pomiaru 2 ( $p<0,05$ ). Nie wykazano istotnych korelacji między wartościami stężeń parathormonu w surowicy a rokowaniem pacjenta, ciężkim niedoborem witaminy D, wiekiem pacjentów, diagnozą, punktacją SOFA. U pacjentów, u których zdiagnozowano w czasie okresu monitorowania sepsę/wstrząs septyczny stężenia parathormonu w pomiarach

od 3 do 8 były istotnie większe ( $p < 0,05$ ). W grupie pacjentów niepoddanych ciągłej terapii nerkozastępczej dynamika zmian stężeń parathormonu nie była tak wyraźnie zaznaczona. U większości pacjentów tej grupy poziomy stężeń parathormonu były stabilne przez cały okres obserwacji. Jedynie u 6 pacjentów tej grupy obserwowano bardziej zaznaczone fluktuacje stężeń, aczkolwiek nie tak dynamiczne jak w grupie terapii nerkozastępczej oraz o charakterze nieuporządkowanym. W grupie niepoddanej ciągłej terapii nerkozastępczej mediana stężeń witaminy D obniżała się między pomiarem 1 i 4, następnie ulegała stabilizacji między pomiarami 4 i 5, a następnie wzrastała. W grupie poddanej ciągłej terapii nerkozastępczej mediana stężeń witaminy D obniżała się aż do osiągnięcia stabilizacji około pomiaru 3. Jednakże nie obserwowano tu wzrostów stężeń w końcowym okresie pomiarów, a raczej stabilizację stężeń. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami, jeśli chodzi o stężenie witaminy D w surowicy ( $p > 0,05$ ).

**Wnioski:** Krytycznie chorzy pacjenci z ostrym uszkodzeniem nerek, poddani ciągłej terapii nerkozastępczej mają początkowo znacznie podwyższone stężenia PTH w surowicy, które następnie ulegają gwałtownemu obniżeniu u większości pacjentów co ma najprawdopodobniej związek z eliminacją parathormonu w mechanizmie konwekcji. W sytuacji, kiedy przebieg leczenia wikłany jest sepsą/wstrząsem septycznym stężenia parathormonu w surowicy pozostają znacznie podwyższone co może mieć związek z nasiloną, ogólnoustrojową odpowiedzią zapalną, a wydaje się nie mieć związku z stężeniem wapnia zjonizowanego oraz witaminy D. Pacjenci poddani ciągłej terapii nerkozastępczej wykazują się tendencją niedoboru witaminy D oraz obniżania się jej stężenia w surowicy w trakcie przebiegu choroby krytycznej i procesu leczenia, aczkolwiek nie wykazano statystycznie istotnych różnic w porównaniu a grupą, u której terapii nerkozastępczej nie stosowano.

**Słowa kluczowe:** parathormon, witamina D, ciągła terapia nerkozastępcza, intensywne terapia, ostre uszkodzenie nerek, niewydolność wielonarządowa

## Summary

**Background:** The PhD thesis consists of 3 articles concerning calcium and phosphate metabolism dynamics with special emphasis on parathormone in critically ill patients undergoing renal replacement therapies. The primary objective of the PhD thesis was a prospective analysis of trends in parathormone serum concentration in patients undergoing renal replacement therapies. The secondary objectives were as follows: a prospective analysis of trends in parathormone and vitamin D serum concentration in a general intensive care population and trends in vitamin D serum concentration in patients undergoing renal replacement therapies.

**Material and Methods:** A total of 70 multi-organ failure, critically ill patients were included. In 50 of them the acute kidney injury was diagnosed and they were treated with continuous renal replacement therapy. The parathormone and vitamin D serum levels were measured in 12-hour time intervals. The minimum necessary number of measurements was 4 and the maximum was 8. The first serum PTH and vitamin D level was measured before the initiation of continuous renal replacement therapy. In every patient the continuous veno-venous hemodiafiltration mode of continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation was implemented. The phosphate and ionized calcium blood levels were kept within normal hospital laboratory reference values in line with the intensive care unit specific protocol.

**Results:** In the group of patients undergoing continuous renal replacement therapies the median serum concentration of parathormone (first measurement) was 180.5 pg/ml, for the second measurement was 166.5 pg/ml, for the third measurement was 71 pg/ml, for the fourth measurement was 55.5 pg/ml, for the fifth measurement was 57.5 pg/ml, for sixth measurement was 64.5 pg/ml, for the seventh measurement was 57.5 pg/ml, and finally for the eighth measurement was 62 pg/ml. The statistical test (Friedman ANOVA) showed a statistically significant change in parathormone over time ( $p=0.0001$ ). The post hoc test showed a statistically significant decrease in PTH: measurements 5-8 relative to measurement 1, and measurements 4-8 relative to measurement 2 ( $p<0.05$ ). The relationships between parathormone serum levels and outcomes, severe vitamin D deficiency, age, diagnosis, SOFA score did not reach statistical significance. In patients who

became or stayed septic during the measurement period the parathormone serum concentrations between measurements 3 and 8 were significantly higher ( $p < 0.05$ ). In patients not undergoing continuous renal replacement therapies changes in parathormone serum concentrations were not so marked. In the vast majority of patients in this group parathormone serum concentrations were stable during the measurement period. Only in 6 patients in this group minor fluctuations were observed, not so dynamic compare to continuous renal replacement therapy group and rather unordered. The median serum vitamin D concentrations in patients not undergoing continuous renal replacement therapies decreased until the fourth measurement, then stabilized around the fourth and the fifth measurements, and then increased unevenly. In the continuous renal replacement therapy group median serum vitamin D concentrations decreased considerably, and then stabilized around the third measurement. There was not subsequent increase in serum vitamin D concentrations in this group. The differences between both groups did not reach statistical significance ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** Critically ill patients with acute kidney injury undergoing continuous renal replacement therapies initially have elevated parathormone serum concentrations. The parathormone levels decrease rapidly during the course of continuous renal replacement therapy in the majority of patients, which can be linked with the convection mechanism of blood purification. When the course of the disease starts to be complicated by sepsis, parathormone serum levels then remain high. The most probable reason for this phenomenon could be the existence of the inflammatory state triggered by sepsis. However, this phenomenon seems not to be associated with ionized calcium and vitamin D concentration changes. Critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies are highly prone to severe vitamin D deficiency. The vitamin D serum concentrations decrease rapidly during the course of disease in these patients. However, we did not observe statistically significant differences between the continuous renal replacement therapy group and non-continuous renal replacement therapy group with respect to the serum levels of vitamin D.

**Key-words:** parathormone, vitamin D, continuous renal replacement therapy, intensive care, acute kidney injury, multiorgan failure