

Recenzja
rozprawy doktorskiej lek. Anety Czarnik
pt. „Ocena dynamiki gospodarki wapniowo-fosforanowej ze szczególnym
uwzględnieniem parathormonu u pacjentów krytycznie chorych poddanych
ciągłej terapii nerkozastępczej”

Podstawę opracowania recenzji stanowi pismo prof. dr hab. Agnieszki Hałoń, Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu RN-BM/1859/2021 oraz przekazana rozprawa doktorska.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska opiera się na trzech publikacjach:

1. Czarnik A, Czarnik T, Kapłon R, Bolanowski M. Trends in parathyroid hormone plasma concentration in critically ill patients: prospective observational study. *Wiad Lek* 2019;72:40-46.
Punktacja MEiN: 20
2. Czarnik T, Czarnik A, Gawda R, Piwoda M, Marszałski M, Czuczwar M. Vitamin D serum levels in multiorgan failure critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2020;52:359-365.
Punktacja MEiN: 70
3. Czarnik A, Gawda R, Piwoda M, Marszałski M, Pietka M, Bolanowski M, Czarnik T. Parathyroid hormone serum concentration kinetic profile in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapies: a prospective observational study. *Endokrynol Pol* 2021;72:329-335.
Punktacja MEiN: 40; IF: 1,582.

Zaliczone do rozprawy doktorskiej publikacje wykazują spójność tematyczną i dotyczą istotnego problemu medycznego nie tylko z punktu widzenia poznawczego ale również jego klinicznych implikacji. Pozycje nr 2 oraz 3 opublikowano w języku angielskim, pozycję nr 1 w języku polskim. Wszystkie przedstawione publikacje są uwzględnione na Liście czasopism MEiN, a w przypadku pozycji nr 3, czasopismo Endokrynologia Polska, otrzymało w grudniu 2021 roku wyższą niż podana punktację – 70 pkt.

W dwóch z wymienionych artykułach naukowych Doktorantka jest pierwszym, a w jednym drugim autorem, co wskazuje na istotny udział lek. Anety Czarnik w pracach badawczych i przygotowaniu tekstu publikacji. Potwierdzają to również złożone przez współautorów oświadczenia zamieszczone na końcu rozprawy.

Całość złożonej rozprawy doktorskiej (włącznie z tekstem artykułów naukowych oraz oświadczeń współautorów) liczy 69 stron. Tekst podzielono na 10 rozdziałów, z których trzy stanowią wprowadzenie do zagadnień stanowiących obszar badań, następne wskazują założenia i cele całego projektu badawczego oraz zawierają wnioski końcowe. Przygotowanie rozprawy doktorskiej w powyższym układzie uważam za właściwe i przedstawiające w przejrzysty sposób całość zrealizowanego projektu badawczego.

W rozdziale „Wprowadzenie” Doktorantka w sposób zwięzły i zgodny z aktualnym stanem wiedzy przedstawiła zagadnienia związane z regulacją gospodarki wapniowo-fosforanowej organizmu, ze szczególnym uwzględnieniem parathormonu (PTH) oraz aktywnych postaci witaminy D. Wskazała również na działanie plejotropowe aktywnych postaci witaminy D, co jest również istotne w aspekcie podjętych badań. W tym samym rozdziale zawarto także podstawowe informacje dotyczące wskazań do zastosowania i metod prowadzenia terapii nerkozastępczej u pacjentów krytycznie chorych ze stwierdzonym ostrym uszkodzeniem nerek (AKI).

W rozdziale „Założenia i cele projektu badawczego” przedstawiono zasadniczy cel przeprowadzonych badań, określony jako ocena trendów stężeń PTH oraz 25(OH)D w surowicy pacjentów krytycznie chorych z rozpoznaną niewydolnością wielonarządową, leczonych metodą CRRT w oddziale intensywnej terapii. Wskazano również dodatkowe cele, którymi były oszacowanie czy czynniki niezwiązane bezpośrednio z ostrym uszkodzeniem nerek, takie jak ciężkość choroby zasadniczej, diagnoza podstawowa, wiek pacjenta oraz przebieg choroby krytycznej mogą wpływać na zmiany stężeń PTH i 25(OH)D w surowicy krwi osób badanych. Zaplanowano również porównanie zmian stężeń PTH i 25(OH)D pomiędzy grupą osób poddanych CRRT i pacjentów krytycznie chorych, u których tej metody nie zastosowano.

Wybór obszaru badań wydaje się być interesujący i istotny z punktu widzenia zarówno poznawczego jak i klinicznego, szczególnie, że dotychczas nie publikowano danych uzyskanych w badaniach o podobnie określonym protokole. Oceniany projekt badawczy jest skoncentrowany na ewaluacji zmian stężenia PTH oraz 25(OH) witaminy D w krótkim okresie po rozpoczęciu terapii metodą CRRT. Znaczenie oceny monitorowania parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej w grupie pacjentów poddanych przewlekłej dializoterapii i poszukiwanie skutecznych metod jej normalizacji jest znaczącym problemem medycznym, czego dowodem są artykuły w czasopismach naukowych. Szczególnie istotna wydaje się publikacja w 2021 roku wyników międzynarodowych, wielośrodkowych badań opartych na długotrwałym monitorowaniu stężenia parathormonu u chorych przewlekle dializowanych (Tabibzadeh N, Karaboyas A, Robinson BM i wsp. The risk of medically uncontrolled secondary hyperparathyroidism depends on parathyroid hormone levels at haemodialysis initiation. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:160-169. doi: 10.1093/ndt/gfaa195).

Pierwsza część badań projektu, której wyniki opublikowano w czasopiśmie naukowym *Wiadomości Lekarskie*, może być zakwalifikowana jako wstępna ocena problemu badawczego. Do badania, w wyniku zastosowania jasno określonych kryteriów, zakwalifikowano 30 pacjentów spośród wstępnie obserwowanych 388 chorych leczonych w oddziale intensywnej terapii z powodu niewydolności wielonarządowej. Takie postępowanie zmniejszyło wprawdzie znacznie liczbę badanych, ale było uzasadnione celem uzyskania jednorodności grupy i uniknięcia wpływu licznych czynników na wyniki badań. Pomiarów stężenia PTH wykonywano w odstępach 12-godzinnych, liczba pomiarów u poszczególnych pacjentów wahała się od 4 do 8. W badanej grupie u 10 pacjentów, z powodu rozpoznania ostrego uszkodzenia nerek, stosowano ciągłą terapię nerkozastępczą. Obserwowano zmienne wahania stężenia parathormonu w surowicy krwi badanych chorych. W grupie leczonej metodą CRRT stwierdzano wysokie wyjściowe stężenia PTH z dynamicznym ich spadkiem po wdrożeniu terapii nerkozastępczej. Wśród chorych u których nie zastosowano leczenia nerkozastępczego metodą CRRT, obserwowano niższe stężenia parathormonu w surowicy krwi oraz mniejsze i mniej przewidywalne fluktuacje tej wartości. Niska liczebność badanej grupy należy uznać za ograniczenie omawianego badania.

Celem badań prezentowanych w kolejnej publikacji, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej, jest ocena stężeń formy 25(OH) witaminy D w surowicy pacjentów z cechami niewydolności wielonarządowej, hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii. Do badania kwalifikowano na podstawie analogicznych kryteriów do zastosowanych w badaniu poprzednio analizowanym. Pacjentów podzielono na grupę badaną, którą stanowiły osoby poddane terapii nerkozastępczej CRRT oraz grupę kontrolną, którą stanowili chorzy u których tej terapii nie stosowano. Pomiarów stężenia formy 25(OH) witaminy D dokonywano w odstępach 12-godzinnych, liczba pomiarów wahała się od 4 do 8. Z wstępnie obserwowanej grupy 1166 chorych do badania zakwalifikowano

w oparciu o przyjęte kryteria po 20 osób odpowiednio do grupy badanej i grupy kontrolnej. Wyniki przeprowadzonego badania doprowadziły autorów do wniosku, że chorzy z niewydolnością wielonarządową, leczeni w oddziałach intensywnej terapii, są narażeni na ciężkie niedobory witaminy D. Nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy w ocenianym parametrze pomiędzy grupą badaną a kontrolną.

W ostatnim projekcie badawczym, zaliczanym do rozprawy doktorskiej, oceniano trendy zmian stężenia parathormonu w surowicy krwi pacjentów krytycznie chorych, z cechami niewydolności wielonarządowej, poddanych na oddziale intensywnej terapii ciągłemu leczeniu nerkozastępczemu metodą CVVHDF. Analizowano, czy czynniki niezwiązane bezpośrednio z ostrym uszkodzeniem nerek (ciężkość choroby, rozpoznanie przy przyjęciu, stężenie 25(OH)D w surowicy krwi oraz przebieg choroby krytycznej), wpływają na zmiany stężenia PTH. Do kryteriów włączenia zaliczono: niewydolność oddychania, niewydolność krążenia, AKI leczone metodą CRRT oraz punktację w skali niewydolności narządowej SOFA ≥ 5 . Spośród obserwowanych pod kątem włączenia do badania 79 pacjentów 30 spełniło założone kryteria. Pomiar stężenia PTH wykonywano w odstępach 12-godzinnych w liczbie od 6 do 8 u poszczególnych pacjentów. W wyniku dokonanych pomiarów i ich analizy statystycznej stwierdzono znamienne spadki stężenia PTH w okresie obserwacji. Nie wykazano istotnych korelacji pomiędzy stężeniem parathormonu a rokowaniem, wiekiem pacjentów, rozpoznaniem przy przyjęciu oraz punktacją SOFA. U 21 pacjentów stwierdzono ciężki niedobór witaminy D, jednak bez korelacji ze stężeniem PTH. Stężenie parathormonu u chorych u których stwierdzono sepsę było znamienne wyższe w pomiarach 3-8 w porównaniu do pozostałych badanych. Doktorantka wskazuje na znaczne nasilenie odpowiedzi zapalnej w stanach septycznych, jako najbardziej prawdopodobną przyczynę zahamowania stopniowego spadku stężenia parathormonu w surowicy krwi, występującego zazwyczaj w przebiegu leczenia metodą CRRT.

Uważam, że całość przedstawionego projektu badawczego, stanowiącego rozprawę doktorską, wykazuje spójność w zakresie doboru obszaru badań, jednorodności stosowanych kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów oraz kierunków oceny uzyskanych wyników. Pewnym ograniczeniem realizowanego projektu jest relatywnie mała liczebność badanych grup, co wynika częściowo z dobrze wybranych i precyzyjnie określonych kryteriów kwalifikacyjnych, co jednak z kolei stanowi przecież zaletę projektu. Przedstawione wyniki i wnioski są interesujące i powinny zdecydowanie skłaniać do kontynuowania tego kierunku badawczego z uwzględnieniem zwiększenia liczebności badanych grup oraz oceny możliwości podejmowania działań terapeutycznych. Badania składające się na rozprawę doktorską charakteryzują się prawidłową metodyką, właściwym przedstawieniem wyników oraz merytoryczną dyskusją w oparciu o właściwie dobrane pozycje piśmiennictwa naukowego. Wnioski sformułowano

prawidłowo w oparciu o adekwatną analizę statystyczną. Stwierdzone minimalne uchybienia formalne nie pomniejszają wartości pracy.

Reasumując, przedstawiona do oceny rozprawa doktorska dowodzi opanowania przez Doktorantkę umiejętności właściwego wyboru obszaru badawczego, określenia celów głównych i dodatkowych prowadzonych badań oraz ustalenia i konsekwentnego stosowania kryteriów kwalifikacji pacjentów adekwatnych do obranych celów. Lek. Aneta Czarnik wykazała się również znajomością metod statystycznych oraz zdolnością precyzowania wniosków. Przedstawiona do ocena rozprawa doktorska wnosi elementy nowatorskie w zakresie monitorowania stanu pacjentów z niewydolnością wielonarządową poddanych ciągłej terapii nerkozastępczej.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Anety Czarnik spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

Wniosuję o wyróżnienie recenzowanej pracy.



Prof. dr hab. n. med. Filip Gołkowski