Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII
I MEDYCYNY TRANSPLANTACYJNEJ
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel.: 71/7332500/05, fax 71/7332509
e-mail: klinef@am.centrum.pl

Wrocław dn.04.06.2018

Recenzja rozprawy doktorskiej

Lek.med. Karoliny Rygasiewicz

Czynnik wzrostu fibroblastów 23 u pacjentów leczonych w Oddziale Intensywnej Terapii

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplina medycyna

Ostre uszkodzenie nerek (ang. Acute Kidney Injury- AKI) występuje u około 40% dorosłych pacjentów leczonych w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT). Pojawienie się ostrego uszkodzenia nerek w trakcie hospitalizacji zwiększa dziesięciokrotnie ryzyko zgonu. Szczególną grupą pacjentów OIT z najwyższym ryzykiem rozwoju niewydolności nerek są chorzy z sepsą, w wieku podeszłym, niewydolnością serca i wysokim indeksem chorobowości. Nawet jeśli z czasem udaje się przywrócić prawidłową funkcję filtracyjną nerek to samo przebycie AKI jest swego rodzaju 'udarem' pozostawiającym ślad w organizmie i na zawsze podnoszącym ryzyko rozwoju przewlekłej choroby nerek.

Szybka identyfikacja pacjentów zagrożonych rozwojem AKI (np. po zabiegach angio- lub kardio-chirurgicznych) wciąż stanowi istotny problem kliniczny. Nie wystarczają nam opracowane przed KDIGO kryteria rozpoznania AKI polegające na pomiarze diurezy i/lub stężenia kreatyniny, ponieważ na tym etapie nie można skutecznie przeciwdziałać rozwojowi niewydolności nerek. Potrzebne są czulsze biomarkery, które wcześnie zasygnalizują ryzyko rozwoju AKI.

Jednym z markerów uszkodzenia nerek, dość dobrze poznanym w zaawansowanych stadiach przewlekłej chorobie nerek jest czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23). FGF-23 ulega ekspresji głównie w osteocytach i osteoblastach. Po przyłączeniu do receptora aktywuje szlaku kinaz MAP, a końcowym skutkiem jest zwiększenie wydalania fosforanów z moczem oraz hamowanie wytwarzania i nasilenie katabolizmu 1,25(OH) 2D przez nerki. Na sekrecję FGF-23 wpływają czynniki miejscowe (jak PHEX , DMP1) i ogólnoustrojowe. Czynniki ogólnoustrojowe to: hiperfosfatemia, PTH oraz 1,25(OH)2D, erytropoetyna, stan zapalny, hipoksja i niedobór żelaza.

W 2012 roku opublikowano pracę wskazującą na wzrost stężenia FGF-23 również u pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek. W AKI stężenie FGF-23 oznaczone w surowicy wzrasta znacznie wcześniej niż stężenie klasycznego markera - kreatyniny. Pierwsze

doniesienia mówią o przydatności pomiaru FGF-23 w prognozowaniu przebiegu AKI, w czym przewyższają oznaczanie kreatyniny.

W kontekście wyżej przetoczonych danych Doktorantka sformułowała następujący cel swojej pracy: „ocena użyteczności FGF-23 jako czynnika prognostycznego i rokowniczego u pacjentów krytycznie chorych leczonych w oddziale intensywnej terapii".

Jest to bardzo trafny wybór tematu dotykający ważnego problemu klinicznego.

Przedstawiona do recenzji rozprawa składa się z rozdziałów:

- Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską
- Wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń
- Wstęp z podrozdziałami :

  Pacjenci leczeni w oddziale intensywnej terapii (OIT)

  Ostre uszkodzenie nerek u pacjentów w stanie zagrożenia życia

  Metabolizm mineralny /Wapń, Fsfor, Oś hormonalna PTH/kalcytriol/FGF-23/

  Fizjologiczne działanie i funkcje FGF-23

  Białko Klotho, swoistość tkankowa i działanie FGF-23

  FGF-23 w AKI
- Piśmiennictwo
- Omówienie prac składających się na rozprawę doktorską z podrozdziałami:

  Cel pracy

  Materiał i Metody

  Analiza statystyczna

  Wyniki

  Ostre uszkodzenie nerek

  Śmiertelność wewnątrzszpitalna

  Drugorzędowe punkty końcowe

  Wnioski
- Publikacje stanowiące rozprawę doktorską
- Streszczenie w języku polskim i angielskim
- Oświadczenia współautorów

Łącznie 50 stron.

Na wykonanie badań uzyskano zgodę komisji bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Wstęp zawiera współczesne dane o budowie fosfatoniny FGF-23 i czynnikach regulujących jej stężenie w organizmie. Przedstawiono także używane definicje i epidemiologię AKI w oddziale OIT. W podrozdziałach w logicznym układzie omówiono metabolizm mineralny oraz oś hormonalną PTH/kalcytriol/FGF-23. Załączono też schematyczną ilustrację przypominającą regulację gospodarki fosforanowej.

Cytowane pozycje piśmiennicze są dobrze dobrane i aktualne – 30% to prace z ostatnich 5 lat.

Analiza prac stanowiących rozprawę

Praca przeglądowa : **Karolina Rygasiewicz, Tomasz Hryszko, Andrzej Siemiątkowski, Beata Naumnik.: Czy warto oznaczać FGF-23 u chorych z ostrym uszkodzeniem nerek? Przegląd Lekarski. praca przyjęta do druku.**

Praca napisana poprawną polszczyzną i dobrym językiem medycznym. Wiedza o FGF-23 przedstawiona w artykule jest zbieżna z tą przedstawioną we wstępie rozprawy. Nowym bardzo cennym akapitem jest ten opisujący aspekty analityczne oznaczania FGF-23, co pokazuje duże doświadczenie laboratoryjne i umiejętność krytycznej analizy uzyskiwanych oznaczeń. Większość cytowanych prac ukazało się w ostatnich kilku latach.

Praca oryginalna: **Karolina Rygasiewicz, Tomasz Hryszko, Andrzej Siemiątkowski, Szymon Brzósko, Alicja Rydzewska-Rosołowska, Beata Naumnik. Tytuł oryginału: C-terminal and intact FGF23 in critical illness and their associations with acute kidney injury and in-hospital mortality. Cytokine 2018 : 103, s. 15-19** (IF: 3,488), MNiSW - 25

W publikacji przestawiono wyniki jednoośrodkowego badania kohortowego pacjentów hospitalizowanych w OIT. Zastosowano następujące kryteria wykluczające: stężenie kreatyniny >1,5 mg/dl w chwili przyjęcia, konieczność dializoterapii, ciąża oraz brak zgody pacjenta lub przedstawiciela prawnego na udział w badaniu. Stężenie FGF-23 w osoczu zostało oznaczone w ciągu 24 godzin od przyjęcia do OIT za pomocą zestawów ELISA.

Przyjęte punkty końcowe: a) pierwszorzędowy - wystąpienie AKI, zgon; b) drugorzędowy - długość hospitalizacji w OIT, czas trwania wentylacji mechanicznej i konieczność wdrożenia terapii nerkozastępczej. AKI rozpoznawano zgodnie z wytycznymi Kidney Disease: Improving Global Outcomes Acute Kidney Injury Work Group (KDIGO) .

Poprawnie przeprowadzono analizą statystyczną używając adekwatnych testów. Związki pomiędzy FGF-23 a ocenianymi zmiennymi oceniano stosując wieloczynnikową analizy regresji, co stanowi dużą wartość pracy. Pole pod krzywą (ROC) zostało wykorzystane do oszacowania wartości predykcyjnych.

Wyniki: w badaniu uczestniczyło 79 pacjentów (28 K, 35%); w czasie trwania badania u 12 (15%) pacjentów rozpoznano AKI, a 24 (30%) zmarło. Mediana czasu do wystąpienia AKI lub zgonu wynosiła odpowiednio 5 i 29 dni. Pacjenci, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy charakteryzowali się wyższym stężeniem cFGF-23 ($p < 0{,}001$). Przy pomocy analizy ROC ustalono stężenie cFGF-23 $\geq$ 135,9 RU/ml jako wartość predykcyjną AKI (AUC 0,81). Czułość i swoistość wyniosły odpowiednio 83% i 82%. Wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej po uwzględnieniu wieku, płci, wyjściowej funkcji nerek, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, przewlekłej niewydolności serca oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc wykazała, że **cFGF-23 i wyjściowa funkcja nerek są niezależnymi predyktorami wystąpienia AKI** (OR 1,80 i OR 0,95, odpowiednio).

Kolejna analiza krzywej ROC wykazała, że stężenie c-FGF-23 w momencie przyjęcia do OIT powyżej 72,59 RU/ml jest wartością predykcyjną **zgonu** z AUC wynoszącym 0,85. Wartość ta przekłada się na 96% czułość i 73% swoistość testu. Stężenie c-FGF-23 korelowało ze śmiertelnością wewnątrzszpitalną w analizie jednoczynnikowej (OR 2,48), natomiast w analizie wieloczynnikowej (korekta na wiek, płeć, punkty APACHE II, wyjściowa czynność nerek, wystąpienie AKI, choroby przewlekłe) wykazano, że stężenie c-FGF-23 w osoczu i klasyfikacja APACHE II są niezależnymi predyktorami zgonu w trakcie hospitalizacji w OIT (OR 2,85; i OR 1,14; odpowiednio). Nie stwierdzono istotnych powiązań pomiędzy koniecznością wdrożenia RRT lub długością pobytu w szpitalu.

Konkluzje z pracy są następujące: 1. Stężenie c-FGF-23 jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek oraz zgonu u pacjentów krytycznie chorych hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii. 2. Pomiar stężenia c-FGF-23 może być użytecznym biomarkierem służącym do identyfikacji chorych w OIT o niepomyślnym rokowaniu.

Obydwa **streszczenia** w języku polskim jak i angielskim maja układ strukturyzowany i zawierają najistotniejsze fragmenty wyników i wnioski.

W polskim streszczeniu zakradł się błąd w części metodologicznej, gdzie czytamy o „jednoośrodkowym badaniu kortowym" (prawdopodobnie tryb autokorekty WORD-a).

Uwagi i sugestie

Do moich obowiązków jako recenzenta należy wskazanie swoich uwag i sugestii odnośnie przedstawionej pracy. Pewnym mankamentem jest 1-krotne oznaczenie FGF-23 (statyczne ujęcie zmiennej) bez poglądu na dynamikę stężeń w kontekście: a) rozwoju uogólnionego stanu zapalnego i b) postępu/ustępowania niewydolności nerek. Warto by również uwzględnić obciążenie pojedynczego pacjenta wieloma schorzeniami używając w analizie wskaźnika chorobowości (np. CCI, Lee).

Doktorantka wypunktowała w ostatnim akapicie dyskusji (publikacja w *Cytokine*) na czym polegały ograniczenia metodologiczne i analityczne oznaczeń FGF-23. Tu wykazała się dużą dojrzałością jako doświadczony badacz posiadający zdolność krytycznej analizy problemu.

Wniosek końcowy recenzji

Cel pracy został osiągnięty a wyniki opublikowano w czasopiśmie z listy JCR o wysokim IF. Zatem praca po rygorystycznej ocenie merytorycznej kilku recenzentów zagranicznych została uznana za wartościową. Posiada ona walory pracy pionierskiej, oryginalnej i ważnej w praktyce klinicznej (wartość prognostyczna).

Rozprawa doktorska lek.med. Karoliny Rygasiewicz spełnia ustawowe wymogi uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych. Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczeni lek.med. Karoliny Rygasiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z uwagi na pionierskość i wysoką wartość poznawczą dla praktyki klinicznej wnoszę o wyróżnienie przedstawionej rozprawy.

Wrocław 04.06.2018

dr hab. n.med. Mariusz Kusztal

Dr hab. n. med. Mariusz Kusztal
specjalista chorób wewnętrznych
nefrolog
4560154 tel. 71 733 25 43