

OCENA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

lek. med. Agnieszki Gajdowskiej

pt. Analiza zmian narządu wzroku u chorych poddawanych przewlekłej hemodializie

Przewlekła choroba nerek (PChN) stanowi wielobjawowy zespół chorobowy, który jest następstwem zmniejszenia się liczby czynnych nefronów wskutek procesu toczącego się w miąższu nerki. Szacuje się że dotyka ona nawet 600 milionów ludzi na całym świecie, w tym około 4,3 mln w Polsce, można więc uznać, że jest to choroba cywilizacyjna. Według definicji *Kidney Disease Improving Global KDIGO* 2012 diagnozę przewlekłej choroby nerek stawia się, gdy uszkodzenie w budowie i/lub funkcji nerek trwa co najmniej 3 miesiące.

Kryteria rozpoznania przewlekłej choroby nerek opierają się na dwóch składowych: wskaźnikach uszkodzenia nerek i upośledzeniu funkcji wydalniczej. Wskaźniki uszkodzenia nerek obejmują albuminurię, nieprawidłowy osad moczu, nieprawidłowości w zakresie elektrolitów lub inne będące wynikiem zaburzeń czynności cewek nerkowych, nieprawidłowości histopatologiczne znane, np. biopsja nerki lub uzasadnione podejrzenia, takie jak glomerulopatie, choroby naczyniowe, choroby cewkowo-śródmiaższowe, choroby z obecnością trobieli, nieprawidłowości budowy ujawnione w badaniach obrazowych oraz stan po przeszczepieniu nerki. Upośledzenie funkcji wydalniczej odnosi się do pomiaru filtracji kłębuszkowej (GFR) $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. W oparciu o pomiar GFR chorobę, zależnie od jej zaawansowania dzieli się na pięć stadiów: G1- uszkodzenie nerek z prawidłową lub podwyższoną filtracją, G2- uszkodzenie nerek z łagodnym obniżeniem filtracji, G3- z umiarkowanym obniżeniem filtracji, G4- z ciężkim obniżeniem filtracji, G5- schyłkowa niewydolność nerek.

Pacjenci w 5-tym stadium PChN zazwyczaj wymagają rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego, które pozwala na zastąpienie czynności uszkodzonych nerek. Zaliczamy do niego metody dializacyjne (hemodializa i dializa otrzewnowa) oraz zabieg przeszczepienia nerki. Kwalifikacja do leczenia nerkozastępczego powinna być przeprowadzona odpowiednio wcześniej, a w G5 stadium choroby wymagają go wszyscy pacjenci. Ostateczna decyzja podejmowana jest indywidualnie, nie tylko na podstawie wyników badań biochemicznych, ale przede wszystkim w oparciu o natężenie i uciążliwość objawów choroby. Szacuje się, że na świecie 3,2 mln pacjentów jest leczonych z powodu schyłkowej choroby nerek, w tym 2,2 mln jest hemodializowanych. Wynalezienie hemodializy i jej zastosowanie w leczeniu ostrej i przewlekłej niewydolności nerek pozwoliło uratować lub znacznie wydłużyć życie chorych, którzy przejściowo bądź trwale utracili czynność nerek. W przebiegu PChN dochodzi bowiem do istotnych zmian wielonarządowych. Obserwuje się rozwój nadciśnienia tętniczego, niedokrwistości, dyslipidemii oraz zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, gospodarki mineralnej i wodnoelektrolitowej. Ponadto w zaawansowanym stadium PChN w organizmie narasta stężenie tak zwanych toksyn mocznicowych. Przewlekła hemodializoterapia pozwala jedynie na usunięcie związków o stosunkowo małej masie cząsteczkowej. Z tego powodu zwraca się uwagę na coraz istotniejszy problem akumulacji większych cząsteczek toksyn mocznicowych. Do tej grupy między innymi zaliczane są AGE, np. karboksymetylolizyna czy pyralina. Ponadto uważa się, iż sama procedura dializy, generując stres oksydacyjny, może prowadzić do powstania niekorzystnych zmian w organizmie człowieka np. poprzez dysfunkcję śródbłonna naczyń krwionośnych i przyspieszenie rozwoju zmian miażdżycowych. Badania ostatnich lat wskazują, że procesy zachodzące w ustroju w przebiegu PChN i prowadzonej hemodializoterapii mają istotny wpływ na stan narządu wzroku. Brak jest jednak szczegółowych danych na temat tych zmian, szczególnie w odniesieniu do oddziaływania na narząd wzroku produktów zaawansowanej glikacji.

Z powyższych względów uważam, że podjęcie przez lek. Agnieszkę Gajdowską badań nad kompleksową oceną zmian w narządzie wzroku w przebiegu PChN i prowadzonej hemodializoterapii jako tematu pracy doktorskiej jest oryginalnym, trafnym i w pełni uzasadnionym wyborem.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska posiada klasyczny układ obejmujący 148 stron maszynopisu i zawiera 14 rycin, 49 tabel oraz 222 pozycje piśmiennictwa.

W pierwszej części obszernego, liczącego 34 strony wstępu lek. Agnieszka Gajdowska omówiła definicję, stadia i diagnostykę przewlekłej choroby nerek. Następnie przedstawiła dane epidemiologiczne, przyczyny i zagrożenia związane z tą jednostką chorobową. Omówiła również wskazania i metodykę hemodializoterapii, elementy składowe hemodializy i zagadnienia dotyczące jakości życia chorych hemodializowanych. Zwróciła też uwagę na oddziaływanie produktów zaawansowanej glikacji na organizm, ze szczególnym uwzględnieniem przewlekłej choroby nerek. Kolejno wskazała na wpływ PChN, przewlekłej hemodializy i produktów zaawansowanej glikacji na powstawanie zmian w narządzie wzroku. Dobór zagadnień poruszanych we wstępie przez Doktorantkę ściśle wiąże się z tematem pracy i w znakomity sposób wprowadza czytelnika w sferę prowadzonych badań. Tekst tego rozdziału jest napisany przejrzysto i świadczy o dużej praktycznej wiedzy medycznej i dobrym przygotowaniu teoretycznym Doktorantki.

Cel pracy sformułowany jest precyzyjnie i jasno i dotyczy ocena zmian występujących w narządzie wzroku u chorych leczonych przewlekłą hemodializą i chorych z zaawansowaną PChN, z uwzględnieniem oceny stężenia w surowicy produktu zaawansowanej glikacji karboksymetylolizyny.

W podrozdziale pracy Materiał Badawczy lek. Agnieszka Gajdowska opisała kryteria włączenia pacjentów do badania i wykluczające ich udział w badaniu.

W części Metodycznej Autorka opisała szczegółowo procedurę badania podmiotowego i przedmiotowego, z uwzględnieniem badania ostrości wzroku, poczucia kontrastu, widzenia barw, badania odcinka przedniego i tylnego, testów oceniających powierzchnię oka, pomiaru ciśnienia śródgałkowego oraz badania perymetrycznego, co wskazuje na dobre przygotowanie teoretyczne jak i praktyczne do realizacji zaplanowanych badań. Niewątpliwą zaletą pracy jest uzupełnienie dokumentacji o badanie optycznej koherentnej tomografii siatkówki, ocenę autofluorescencji dna oka oraz oznaczanie karboksymetylolizyny w surowicy. Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Analiza statystyczna danych została oparta o prawidłowo dobrane testy i nie budzi wątpliwości.

Wyniki badań stanowią z pewnością najbardziej wartościową częścią pracy. Doktorantka obszernie i szczegółowo przedstawia wyniki swojej analizy we wszystkich możliwych aspektach. Uzyskane wyniki badań zostały przedstawione zarówno opisowo, jak i w formie graficznej na rycinach i tabelach, co bardzo ułatwia analizę danych.

W dalszej części rozprawy doktorantka dogłębnie i w sposób krytyczny omawia własne wyniki badań, porównując je z rezultatami uzyskanymi przez innych autorów. Sprawnie prowadzona dyskusja świadczy zarówno o ugruntowanej wiedzy medycznej Doktorantki, jak również o dojrzałości naukowej. Rozprawę kończy 5 wniosków, które są odpowiedzią na postawione cele badawcze. Doktorantka udowodniła, że przewlekła choroba nerek ma istotny wpływ na stan czynnościowy i morfologiczny narządu wzroku. W przypadku tych chorych zaobserwowała obniżenie poczucia kontrastu, zaburzenia widzenia barw, zwiększenie współczynnika defektu wzorca w perymetrii, a także zmiany w nabłonku spojówki gałkowej oraz zmiany jakości i ilości filmu łzowego. Stwierdziła również niższy poziom ciśnienia wewnątrzgałkowego i wzrost średnicy światła naczyń żylnych. W

przewlekłej chorobie nerek z większą częstością występowały zmiany w obrębie nabłonka barwnikowego obwodowej części siatkówki. Zastosowanie przewlekłej hemodializy dla normalizacji parametrów biochemicznych i poprawy funkcji ustroju osób z przewlekłą chorobą nerek nie zmieniło istotnie poziomu niektórych końcowych produktów zaawansowanej glikacji, jak np. karboksymetylolizyny. Wyższe stężenie karboksymetylolizyny korelowało z wyższą wartością ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych w zaawansowanych stadiach przewlekłej choroby nerek. Doktorantka wykazała, że przewlekła hemodializa wiąże się ze zmniejszeniem wrażliwości siatkówki na światło oraz wpływa na poprawę wyników widzenia barw. Ponadto ta forma terapii nerkozastępczej przyczynia się do pogorszenia jakości warstwy lipidowej filmu łzowego, zwiększenia częstości występowania zaćmy i rozwoju zmian miażdżycowych naczyń tętniczych siatkówki. Biorąc pod uwagę fakt częstszego występowania u chorych w zaawansowanym i schyłkowym stadium PChN zaburzeń narządu wzroku, w tym zaćmy wymagającej leczenia chirurgicznego oraz zmian naczyniowych siatkówki o charakterze sklerotyzacji tętnic, istotne jest objęcie tej grupy chorych regularnymi kontrolami okulistycznymi.

Należy podkreślić, że wnioski z pewnością będą przydatne zarówno w klinicznym podejściu do kompleksowej oceny stanu narządu wzroku pacjentów z PChN, jak i praktycznym aspekcie związanym z jakością życia pacjentów dializowanych. Wnoszą również istotną i nowatorską wiedzę dotyczącą roli karboksymetylolizyny w patogenezie zmian ocznych u chorych z zaawansowanym i schyłkowym stadium PChN, leczonych hemodializą.


Piśmiennictwo zostało dobrane właściwie i napisane w kolejności cytowania, co znacznie ułatwia czytanie pracy. Większość cytowanych prac jest napisana po angielsku i pochodzi z ostatnich 5 lat. W tej części rozprawy zauważyłam drobne błędy edytorskie w redagowaniu piśmiennictwa, które w żaden sposób nie wpływają na całościową bardzo pozytywną ocenę pracy.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że przedstawiona mi do oceny rozprawa została wykonana rzetelnie, o czym świadczy bardzo szczegółowa analiza danych i umiejętność samodzielnego rozwiązania problemu naukowego. Praca jest napisana poprawnym, zrozumiałym i precyzyjnym językiem.

Stwierdzam, że przedstawiona do oceny praca spełnia wszelkie warunki ustawowe stawiane rozprawom doktorskim. W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Radzie Wydziału Wojskowo- Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lekarz Agnieszki Gajdowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Białystok, 14 listopada 2016 roku

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Mrugacz


Prof. dr hab. n. med.
Małgorzata Mrugacz
specjalista chorób oczu
5044334