

**Recenzja rozprawy doktorskiej pani lek med. Beaty Strempskiej „Obraz kliniczny i morfologiczny polineuropatii mocznicowej ocena terapeutycznego oddziaływania prądów wysokiej częstotliwości”**

Dziękując Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za okazane mi zaufanie pragnę rozpocząć moje rozważania na temat przedstawionej mi do oceny pracy od refleksji na temat dość oszczędnego, żeby nie powiedzieć niechętnego traktowania polineuropatii przez sztukę.

Pewien wyjątek stanowi jedno z najbardziej rozpoznawalnych dzieł sztuki amerykańskiej, obraz Świat Christiny, autorstwa Andrew Wyetha ukazujący kobietę z polineuropatią, która nie może chodzić i pełznie w stronę odległego, stojącego na wzgórzu domu. Kobieta, którą widzimy na obrazie odpowiada rzeczywistej postaci Anny Christiny Olson dotkniętej postępującą polineuropatią czuciowo-ruchową prawdopodobnie w przebiegu genetycznie uwarunkowanej choroby Charcot-Marie-Tootha<sup>1</sup>. Jeżeli wierzyć komentarzom do obrazu, przyczyną dla której, wówczas 53 letnia Christine Olson, czołgała się, aby dotrzeć do celu, oprócz postępującej choroby było dumne odrzucenie pomocy innych osób. Dlatego nie jeździła na wózku, a cel jaki stanowił dom na wzgórzu stawał dla niej się bardzo odległy.

Autorka przedstawionej mi do recenzji pracy, sądząc z zamieszczonych w niej podziękowań, umiejętnie skorzystała z pomocy wielu osób i cel osiągnęła.

Tematem dysertacji jest polineuropatia mocznicowa, według ICD 10 sklasyfikowana jako G 63.8 czyli polineuropatia w chorobach sklasyfikowanych gdzie indziej, z dopiskiem neuropatia mocznicowa N18.8. Choroba badana przez doktorantkę znajduje się tam w bliskim sąsiedztwie wielu innych postaci polineuropatii wtórnych, jak cukrzycowa, czy polineuropatia w przebiegu chorób nowotworowych. Współcześnie, mimo, że coraz lepiej potrafi-

---

<sup>1</sup> Świat Christiny [online]. Wikipedia : wolna encyklopedia, 2017-04-17 21:17Z [dostęp: 2017-08-05 03:24Z].

my leczyć te choroby, to nie umiemy ich wyleczyć, ani całkowicie wyeliminować towarzyszących im powikłań i cierpienia.

Autorka odnosi się do tego problemu w, wartkim językiem napisanym, wstępie, zdając sobie sprawę, że zajmując się dość wąskim tematem jakim jest polineuropatia mocznicowa i ocena terapeutycznego oddziaływania prądów wysokiej częstotliwości w leczeniu tejże polineuropatii u hemodializowanych, dotyka jednocześnie bardzo szerokiego problemu polineuropatii wtórnych, a przez nie istotnego, również z punktu widzenia zdrowia publicznego, problemu leczenia powikłań chorób przewlekłych.

**Dlatego wybór tematu pracy uważam za zasadny.**

Praca licząca 90 stron ma układ typowy dla prac doktorskich.

**We wstępie** Autorka przedstawia znaczenie epidemiologiczne polineuropatii mocznicowej i tło historyczne jej poznania i prób leczenia, z których do dziś najbardziej efektywną pozostaje przeszczepienie nerki, co zaobserwowano już w roku 1965. Jeżeli mogę sobie pozwolić na pewien krytycyzm wobec tej części pracy, to byłbym chyba mniej kategoryczny w sformułowaniach opartych na własnych poszukiwaniach literaturowych. Aczkolwiek jest to uwaga bardziej z zakresu filozofii medycyny. Aby wyrazić się jaśniej posłużę się przykładem. Autorka pisze, że „ Nie przeprowadzono badań, które mogłyby wyjaśnić wpływ uwarunkowań rasowych na występowanie i przebieg polineuropatii mocznicowej”, co jednak oznacza raczej, że z takimi badaniami się nie spotkała, czy też nie znalazła ich w dostępnych bazach danych. Niestety część badań, w tym prawdopodobnie również dotyczących uwarunkowań rasowych, z różnych przyczyn, np. zamiaru uzyskania patentu, lub opacznie rozumianej poprawności politycznej, nie jest publikowana, co nie oznacza, że nie zostały wykonane.

Druga uwaga dotyczy braku lub niedostatecznego wyeksponowania, bo nie potrafiłbym jej znaleźć, definicji polineuropatii mocznicowej, na podstawie której potrafilibyśmy oddzielić osoby nią dotknięte od zdrowych.

Przy czym chcę wyraźnie zaznaczyć, że ta uwaga nie oznacza braku uznania dla ciekawie opisanej patofizjologii i symptomatologii. Wydaje mi się jednak, że polineuropatia mocznicowa jest pewnym procesem chorobowym, w którym granice normy i patologii są z konieczności arbitralne. Zarówno, jeżeli dotyczy to objawów subiektywnych jak drętwienie kończyn, jak i wyników badań siły mięśniowej, czy przewodnictwa nerwowego. W tym wypadku z definicji musi to dotyczyć co najmniej dwóch nerwów. Jednak opisywane są

rownież postaciach subklinicznych polineuropatii, a nasi chorzy mają „lepsze i gorsze dni”, i to nie tylko, w przebiegu choroby opisanej przez najslawniejszego wrocławskiego lekarza.

Być może te trudności definicyjne stanowią wytłumaczenie znacznych różnic w częstości występowania np. zespołu niespokojnych nóg według różnych pozycji piśmienictwa, o czym czytamy w dysertacji. Pytania, jakie w związku z tym, będę chciał zadać w czasie obrony dotyczą naturalnej zmienności objawów polineuropatii mocznicowej, możliwości samoistnych remisji oraz efektów placebo i nocebo w leczeniu polineuropatii metodami medycyny fizykalnej. Oczywiście także w odniesieniu do uzyskanych przez Doktorantkę wyników interwencji terapeutycznej.

**Cel pracy, który w sposób logiczny wynika z rozważań zawartych w części teoretycznej, został jasno określony.**

Na pochwałę zasługuje dostosowanie planu badań do realiów leczenia chorych hemodializowanych, co zmniejszyło inwazyjność interwencji. Jako geriatrzy, a najmłodszy uczestnik badania miał 57 lat, brakowało mi trochę odniesienia do elementów całkowitej oceny geriatrycznej, w tym skali VES 13, geriatrycznej skali oceny depresji czy testu „wstań i chodź”. Są one chyba znacznie łatwiejsze do wykonania niż np. ocena przewodnictwa nerwowego, a odnoszą się bardziej bezpośrednio do odczuć chorego, jego sprawności a chyba także i rokowania, niż np. stężenie LDL cholesterolu. Oczywiście rozumiem, że z przyczyn organizacyjnych nie można było wykonać wszystkich badań. Mam jednak nadzieję, że o ile Autorka zechce te badania kontynuować, do czego bardzo ja zachęcam, znajdzie również trochę miejsce dla „arsenału” geriatrycznego. A czynię tą uwagę tym śmieiej, że Doktorantka słusznie opisała polineuropatie mocznicową jako obraz przyspieszonego starzenia się.

**Metody jakie stosowano w pracy są dość wyczerpująco opisane i bogato ilustrowane.**

Trzeba podkreślić troskę o bezpieczeństwo pacjenta i konsekwencje w minimalizacji jego nieprzyjemnych doznań podczas zabiegu stymulacji mięśni, aczkolwiek może się nasuwać pytanie czy gdyby stosowano bardziej intensywne stymulacje, poza granicą nieprzyjemnych doznań, efekty nie byłyby lepsze<sup>2</sup>. Zabrakło mi natomiast bardziej szczegółowych informacji o samej dializoterapii, np. rodzaju sztucznych nerek.

---

<sup>2</sup> W czasach studenckich sam byłem tak leczony: „Zwiększamy ból do granicy wytrzymałości i ... tak 15 minut!”, z dobrym skutkiem.

**Do analizy wyników zastosowano nowoczesne metody statystyczne.** Autorka nie oparła się jednak pokusie utrzymania tradycyjnej, arbitralnej granicy  $p < 0,05$  dla odróżnienia zależności istotnych od nieistotnych, czym nieco zubożyła piękny obraz dynamicznych zależności jaki rysuje się z wyników jej pracy. Podanie dokładnych wartości  $p$  zamiast informacji, że jest  $p$  jest większe niż 0,05 byłoby pomocne w określaniu kierunków dalszych badań. O potrzebie takiego podejścia w nefrologii wspominał także prof. Hernan w swoim wykładzie plenarnym na kongresie ERA-EDTA w Madrycie<sup>3</sup>.

**Wyniki zostały przedstawione jasno i zilustrowane czytelnymi rycinami,** co jednak, jako skutek uboczny ułatwia piszącemu recenzję zdawanie pytań i czynienie uwag. Pierwsza z nich dotyczy stosunkowo małej liczebności grup przy której, można mówić tylko o nie znalezieniu zależności, a nie o tym, że nie istnieje. Budzi to także pokusę pytania o losy poszczególnych chorych, szczególnie pacjenta nr. 3, z objawami polineuropatii bez potwierdzenia w badaniach przewodnictwa nerwowego.

Dla ułatwienia czytelnikowi analizy warto chyba podawać również wartości brzegowe. Doktorantka czyni tak w większości tabel, ale nie we wszystkich. Tak np. w tabeli nr 7, dotyczącej różnic między czasem dializoterapii pacjentów z polineuropatią z zajęciem tylko kończyn dolnych i pacjentów z polineuropatią z zajęciem kończyn dolnych i górnych możemy odczytać tylko czas leczenia (średnie, mediany?) w obu grupach. Tymczasem z tabeli nr 2 i ryciny 4 wynika, że czas dializoterapii w całej grupie wahał się od 3 aż do 187 miesięcy.

Myślę, że podanie takich wartości w tabeli nr 7 uczyniłoby ją bardziej ilustratywną. Podobnie w komentarzu do tabeli 10 warto chyba zauważyć, że maksymalne ciśnienie skurczowe było znacznie niższe w czasie zabiegu HTEMS, przynajmniej u jednego pacjenta. Podobnie w tabeli 12, minimalna szybkość przewodnictwa ruchowego w nerwie strzałkowym wzrosła z 0 do 28 m/s, co prawdopodobnie przełożyło się na istotną poprawę kliniczną przynajmniej u jednego pacjenta. Natomiast z tabeli 17 wynika chyba, że przynajmniej jeden pacjent odczuł pogorszenie (minimum skali VES przed HTEMS wyniosło 13 mm a po zabiegach 26). W tym kontekście bardzo interesujące byłyby dla, mnie odczucia chorego z objawami polineuropatii nie potwierdzonymi w badaniu przewodnictwa (pacjent nr. 3). Znaczenie kazuistyki dla rozwoju medycyny, warto podkreślać, zwłaszcza w czasach quasi religijnej wiary w EBM.

<sup>3</sup> Comparative effectiveness research in nephrology: using electronic health records to emulate randomized trials. Miguel Hernan, Boston, U.S.A. [www.era-edta2017.org/en-US/preliminary-scientific-programme-1](http://www.era-edta2017.org/en-US/preliminary-scientific-programme-1)

**W dyskusji, która dowodzi erudycji Doktorantki**, dość wyczerpująco odniosła się ona do uzyskanych wyników. Może pewien niedosyt odczuwam w odniesieniu do doboru czasu trwania i ilości zabiegów HTEMS, które jak wiemy u innych pacjentów opisywanych przez innych autorów, były wykonywane dłużej<sup>4</sup>. Może wówczas skuteczność byłaby większa. Oczywiście ciekawe jest także dlaczego Doktorantka wybrała HTEMS a nie TENS, lub inną formę stymulacji nerwowo-mięśniowej. Mam nadzieję, usłyszeć odpowiedź na to pytanie podczas obrony.

Pozwolę sobie również na wskazanie potrzeby dookreślenia użytego w dyskusji wyrażenia, „czynniki wieku”, którego wyraźny wpływ został przez Autorkę dostrzeżony. Nie negując oczywiście tej obserwacji, chciałbym podkreślić znaczenie raczej tzw. wieku biologicznego, czy też po prostu sprawności fizycznej i umysłowej, którego najważniejszym kryterium jest zachowanie samodzielności, czyli stopnia niezależności od pomocy innych osób w codziennych czynnościach. To właśnie badają wspomniane już przeze mnie skale geriatryczne. Nie do końca podzielam fascynację Autorki możliwością obiektywizacji polineuropatii przez badanie elektrofizjologiczne i oddzielenia w ten sposób wpływu wieku i samej choroby. Nieco przypomina to relacje między densytometrią, osteoporozą i ryzykiem złamania. Dla pacjenta prawdopodobnie najważniejsze są jednak odczucia subiektywne, czy go nie boli lub piecze i czy potrafi samodzielnie chodzić, tak jak w wypadku osteoporozy, czy nie złamie sobie kości. Aczkolwiek badanie elektrofizjologiczne, na co wskazuje Autorka, prawdopodobnie znajdzie swoje miejsce, w wykrywaniu wczesnych form polineuropatii i kontroli efektywności leczenia.

Bardzo ważne wydaje mi się zwrócenie uwagi na problem niedożywienia w polineuropatii mocznicowej, choć określenie kierunku związku przyczynowo-skutkowego nie jest wcale oczywiste. Wreszcie trudne do przecenienia jest udokumentowanie bezpieczeństwa zabiegów stymulacji mięśniowej w czasie trwania hemodializy. Potwierdza to możliwość jeszcze lepszego wykorzystania 600 lub więcej godzin jakie spędzają rocznie dodatkowo w pozycji leżącej hemodializowani. Niestety nie udało mi się znaleźć informacji odnośnie rodzaju sztucznych nerek i stosowanych schematów dializacyjnych, ale prawdopodobnie efekt bezpieczeństwa zabiegu nie jest od nich zależny. Natomiast za bardzo ważne uważam, określenie kierunków dalszych badań, do których przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi znakomite wprowadzenie.

---

<sup>4</sup>Di Micco L, Marzocco S, Adesso S, De Blasio A, Autore G, Sirico ML, Di Iorio B. Muscle stimulation in elderly patients with CKD and sarcopenia. *G Ital Nefrol.* 2015 Sep-Oct;32(5).

## Dyskusję wieńczy 7 trafnie i dość ostrożnie wyciągniętych wniosków.

Aczkolwiek wniosek 3, w którym cukrzyca została określona jako niemodyfikowalny czynnik ryzyka, wymaga pewnego komentarza. Cukrzyca, a właściwie cukrzyce, podobnie jak polineuropatia, a właściwie polineuropatie, jest w większości wypadków chorobą o dość powolnym i podstępny przebiegu. Na szczęście możliwe jest nie tylko „wyzdrowienie” z cukrzycy, w początkowym okresie cukrzycy typu 2 np. przez bardzo radykalną dietę, czy po operacjach bariatrycznych, ale przede wszystkim wpływanie na wyrównanie glikemii i innych zaburzeń metabolicznych. To prawdopodobnie nie pozostanie bez wpływu na przebieg polineuropatii mocznicowej, być może zarówno jeżeli cukrzyca stała się przyczyną niewydolności nerek jak i jeżeli rozwinęła się później. Szczególnie cenne wydają mi się wnioski 5 i 6 dotyczące bezpieczeństwa metody HTEMs i możliwości jej stosowania podczas zabiegu hemodializy.

**Piśmiennictwo** obejmuje 116 pozycji, w znakomitej większości w języku angielskim. Autorka sięgnęła zarówno pod starsze już klasyczne pozycje literatury jak i pozycje z ostatnich lat. Z przyczyn oczywistych nie mogła jednak zacytować pracy z czerwca 2017, z której wynika, że podczas leczenia dializami otrzewnowymi nie obserwuje się progresji neuropatii<sup>5</sup>. Może jest to ważna opcja terapeutyczna, którą zechce uwzględnić w dalszych badaniach i codziennej pracy z chorymi.

Przedstawione z obowiązku recenzenta, drobne niedociągnięcia nie przekreślają oczywiście pozytywnej oceny pracy, dlatego **wnoszę do Wysokiej Rady o dopuszczenie pani lek med Beaty Strempskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

prof. dr hab. med. Krzysztof Marczewski  
 specjalista chorób wewnętrznych, nefrologii,  
 endokrynologii, hipertensjologii, geriatрії,  
 kinezyterapii i medycyny fizykalnej  
 nr prawa wyk. zawodu 9243677  
 tel. kom. 603 326 169

<sup>5</sup> Basturk T, Koc Y, Kayalar AO, Yilmaz F, Hasbal NB, Sakaci T, Ahbap E, Unsal A. Frequency of Polyneuropathy in Patients on Long Term Peritoneal Dialysis Treatment. J Clin Diagn Res. 2017 Jun;11(6):OC37-OC40.