

AUTOREFERAT

ppłk dr n. med. ARKADIUSZ LUBAS

KLINIKA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH NEFROLOGII I DIALIZOTERAPII
WOJSKOWEGO INSTYTUTU MEDYCZNEGO
W WARSZAWIE

Kierownik Kliniki:
Profesor dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

Warszawa, 2018

1. Imię i Nazwisko: Arkadiusz Lubas

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- 1999 r. dyplom (z wyróżnieniem) ukończenia Wydziału Lekarskiego Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi
- 2001 r. certyfikat Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego (Warszawa) uprawniający do samodzielnego wykonywania badań ultrasonograficznych.
- 2006 r. stopień doktora nauk medycznych, tytuł rozprawy doktorskiej: „*Ocena ultrasonograficzna nerkowego współczynnika oporowego w teście kaptoprylowym u chorych z nadciśnieniem tętniczym*”; Wojskowy Instytut Medyczny CSK MON w Warszawie, Klinika Nefrologii ze Stacją Dializ, promotor: prof. dr hab. med. Zofia Wańkowicz; recenzenci: prof. dr hab. med. Stanisław Czekalski, prof. dr hab. med. Eugeniusz Dziuk.
- 2007 r. dyplom specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych.
- 2010 r. dyplom specjalisty w dziedzinie nefrologii
- 2013 r. dyplom ukończenia studiów podyplomowych „*Zarządzanie innowacją w sektorze zdrowia*”; Akademia im. Leona Koźmińskiego w Warszawie).
- 2014 r. dyplom specjalisty w dziedzinie hipertensjologii.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych.

- 1993 – 1999 r. studia na Wydziale Lekarskim Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi;
- 1999–2000 r. staż podyplomowy w Wojskowym Instytucie Medycznym w Warszawie;
- 2000–2004 r. wolontariat w Wojskowym Instytucie Medycznym w Warszawie i rozpoczęcie specjalizacji z zakresu chorób wewnętrznych w Klinice Chorób Wewnętrznych Nefrologii i Dializoterapii;
- 2004 r. Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, Klinika Chorób Wewnętrznych Nefrologii i Dializoterapii - asystent;
- 2008 – starszy asystent;
- 2014 – adiunkt.

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego

Cykl 3 publikacji zatytułowany:

„Zastosowanie ultrasonograficznej oceny perfuzji kory nerek w diagnostyce interakcji sercowo-nerkowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i nadciśnieniem tętniczym“

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy),

1. **Lubas A.**, Ryczek R., Kade G., Smoszna J., Niemczyk S. Impact of cardiovascular organ damage on cortical renal perfusion in patients with chronic renal failure. Biomed Res. Int. 2013: Vol. 2013, Article ID 137868, s. 1-5. (IF 2,706; MNiSW 30)
2. **Lubas A.**, Ryczek R., Kade G., Niemczyk S. Renal perfusion index reflects cardiac systolic function in chronic cardio-renal syndrome. Med. Sci. Monit. 2015 : Vol. 21, s. 1089-1096. (IF 1,405; MNiSW 15)
3. **Lubas A.**, Kade G., Saracyn M., Niemczyk S., Dyrła P. Dynamic tissue perfusion assessment reflects associations between antihypertensive treatment and renal cortical perfusion in patients with chronic kidney disease and hypertension. Int. Urol. Nephrol. 2018 : Vol. 50, nr 3, s. 509-516. (IF 1,564; MNiSW 20)

We wszystkich pracach mój udział polegał na opracowaniu założeń, gromadzeniu danych, wykonywaniu badań, analizie statystycznej, opracowywaniu manuskryptu, odpowiedzi na pytania recenzentów i zatwierdzaniu ostatecznej wersji do druku. Wkład własny we wszystkich pracach oceniam na co najmniej 55 %.

Sumaryczny IF: 5,675; MNiSW 65pkt.

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

I. Omówienie celu naukowego

Wzrastająca częstość rozpoznawania niewydolności serca oraz przewlekłej choroby nerek stanowi poważny problem diagnostyczny i leczniczy na świecie. Funkcje serca i nerek są ze sobą ściśle powiązane, a uszkodzenia tych narządów łączą wspólne czynniki ryzyka. W warunkach fizjologicznych wzajemne interakcje serca i nerek zapewniają równowagę hemodynamiczną i adekwatną perfuzję narządową. Identyfikacja zaburzeń w osi serce-nerki, gdzie nieprawidłowa funkcja jednego z narządów powoduje dysfunkcję drugiego jest podstawą do rozpoznania zespołu sercowo-nerkowego, o typie zależnym od przewlekłości procesu i pierwotnej przyczyny zaburzeń. O ile objawowa dysfunkcja serca lub nerek nie stwarza istotnych trudności diagnostycznych, to możliwości terapeutyczne są ograniczone tym bardziej im większa jest przewlekłość choroby i zaawansowanie

zmian narządowych. Stąd, wczesna identyfikacja zaburzeń w osi serce-nerki stwarza większe możliwości leczenia i zapobiegania dalszej progresji choroby.

Perfuzja narządowa definiowana jako wielkość przepływu krwi w jednostce czasu przez określoną objętość narządu, wynika więc między innymi z funkcji serca jako pompy, warunków wolemicznych, właściwości naczyń i zaopatrywanego narządu. Prawidłowo zachowana perfuzja nerkowa jest głównym czynnikiem warunkującym odpowiednie utlenowanie, a tym samym zachowanie funkcji i struktury nerek. Sugeruje się, iż zaburzenia oxygenacji nerek są wspólną drogą dla ostrych i przewlekłych procesów patologicznych tego narządu. W warunkach fizjologicznych przez korę nerek przepływa ok. 20% rzutu serca, a dzięki sprawnej autoregulacji utlenowanie nerek jest częściowo niezależne od ciśnienia tętniczego. Z drugiej strony, w przewlekłej chorobie nerek (PChN), w wyniku uszkodzenia autoregulacji nawet mierny wzrost ciśnienia tętniczego jest przenoszony do kłębuszka nerkowego. Zaburzenia w postaci znacznego zwiększenia, jak również zmniejszenia perfuzji nerek, powodują istotne zmniejszenie utlenowania mięszu nerkowego. Wynikiem utrzymującej się przewlekle hipoksji jest uszkodzenie tkanek, włóknienie śródmiąższowe i dalsze ograniczanie perfuzji. W przypadkach niedokrwiennej etiologii choroby nerek, zmniejszenie perfuzji tkankowej wyprzedza pojawienie się biochemicznych wykładników ograniczenia funkcji narządu, stąd wykrycie zaburzeń perfuzji jest czulszą metodą uszkodzenia nerek niż dostępne standardowe markery biochemiczne. Zaburzenia perfuzji mogą być więc zarówno przyczyną jak i skutkiem procesów patologicznych mięszu nerek.

Dotychczas wykazano przydatność oceny perfuzji mięszu nerek w diagnostyce m.in. torbieli, guzów i ropni nerek, nacieków zapalnych, ziarniniaków oraz ognisk zawałowych. Uogólnione cechy hipoperfuzji są charakterystyczne m.in. dla ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, nadostrego odrzucania przeszczepu nerki i zatoru tętnicy nerkowej, podczas gdy ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, ropnie, nacieki chłoniaka lub przerzuty nowotworowe charakteryzują się zmianami wielogniskowymi. Ostrej martwicy cewek nerkowych towarzyszy upośledzenie ukrwienia głębszych warstw kory. W wyżej wymienionych przypadkach nawet jakościowa, wizualna ocena ukrwienia ma wartość diagnostyczną. W ocenie progresji choroby nerek, stopnia uszkodzenia mięszu, czy monitorowania skuteczności leczenia niezbędne są metody ilościowe, mniej uzależnione od doświadczenia badacza.

Do najczęściej wykorzystywanych diagnostycznych metod obrazowych pozwalających na ilościową ocenę perfuzji nerek należą scyntygrafia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny oraz kontrastowa metoda badania ultrasonograficznego, które są badaniami inwazyjnymi. Dopplerowska ocena perfuzji wykorzystująca techniki laserowe umożliwia tylko diagnostykę tkanek powierzchniowych, dlatego jest również wykonywana w sposób inwazyjny, bądź śródoperacyjnie. Z uwagi na nieinwazyjność, powszechną dostępność oraz niski koszt najczęściej wykonywanym badaniem oceniającym perfuzję mięszu nerki są metody ultrasonograficzne, najbardziej adekwatne dla perfuzji regionalnej. Ultrasonograficzna opcja Dopplera pulsacyjnego umożliwia ilościową ocenę przepływu w pojedynczym naczyniu. Natomiast metody dopplerowskiego lub niedopplerowskiego

kolorowego odwzorowania przepływu w określonym obszarze lub objętości umożliwiającą na ilościową ocenę perfuzji narządowej.

II. Cele pracy

1. Identyfikacja i ocena istotności związku wielkości perfuzji nerkowej ocenionej w dynamicznym dopplerowskim badaniu ultrasonograficznym z wykładnikami funkcji serca i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.
2. Ocena możliwości wykorzystanie dopplerowskiej oceny perfuzji nerkowej w diagnostyce i monitorowaniu leczenia zaburzeń w osi sercowo-nerkowej.

III. Omówienie wyników

Badania dotyczące związku z perfuzji nerkowej z wykładnikami funkcji serca i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą chorobą nerek wykonywano w ramach dwóch projektów statutowych własnych, w latach 2012-2014 i 2015-2017. Do badań kwalifikowani byli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i stabilną przewlekłą chorobą nerek, z wykluczeniem krążenia hiperkinetycznego, ostrych stanów kardiologicznych, istotnych zaburzeń rytmu serca, aktywnych stanów zapalnych i innych, rozpoznanych wcześniej, chorób przewlekłych. Perfuzja nerkowa oceniana była podczas badania ultrasonograficznego metodą dynamicznego pomiaru, polegającą na odwzorowaniu przepływu w opcji Color Doppler, w wyznaczonym regionie kory nerek i następnie oceny zapisanych podczas badania 3-5 sekundowych sekwencji filmowych w zewnętrznym programie komputerowym, z wyliczeniem wielkości perfuzji. W dostępnej literaturze nie znaleziono danych dotyczących powiązania funkcji serca z perfuzją nerek w badaniu ultrasonograficznym, stąd wyniki wykonanych badań okazały się pionierskie.

W pierwszej, należącej do osiągnięcia, pracy (**Lubas A.**, Ryzek R., Kade G., Smoszna J., Niemczyk S. ***Impact of cardiovascular organ damage on cortical renal perfusion in patients with chronic renal failure.*** *Biomed Res. Int.* 2013: Vol. 2013, Article ID 137868, s. 1-5. **IF 2,706; MNiSW 30**) wykazano, iż wielkość perfuzji kory nerek była istotnie ($p < 0,05$) negatywnie związana z wiekiem ($r = -0,581$), funkcją nerek ocenianą na podstawie stężenia cystatyny C ($r = -0,583$) i wykładnikami uszkodzenia naczyniowego w postaci grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej wspólnej ($r = -0,618$). Przeprowadzona analiza wykazała również znamienne niższe wartości perfuzji w dalszym regionie kory nerek w porównaniu do warstwy bliższej (mediana 0,084 [zakres 0,012–1,020] vs. $0,439 \pm 0,365$; $p = 0,004$). Ważnym odkryciem było stwierdzenie zróżnicowania powiązań pomiędzy perfuzją kory bliższej i dalszej pod względem biochemicznych wykładników pracy serca. W odróżnieniu od ukrwienia kory bliższej, wielkość perfuzji kory dalszej była istotnie związana z Troponiną I ($r = -0,535$) i N-końcowym propeptydem natriuretycznym typu B ($r = -$

0,607). W badaniu tym, nie wykazano znamiennej zależności parametrów perfuzji kory nerek od ciśnienia skurczowego, rozkurczowego, średniego i ciśnienia tętna w pomiarze całodobowym. Fakt ten prawdopodobnie przemawia za względnie zachowaną sprawnością autoregulacji nerkowej w badanej grupie. Zróżnicowanie zależności parametrów perfuzji nerkowej pomiędzy korą bliższą i dalszą było powodem kontynuacji badań i próby znalezienia czynnika różnicującego nefropatię nadciśnieniową, czyli sercowo-nerkowego kierunku uszkodzenia (przewlekły zespół sercowo-nerkowy) od pierwotnej glomerulopatii z wtórnym nadciśnieniem tętniczym (nerkowo-sercowy kierunek uszkodzenia, przewlekły zespół nerkowo-sercowy).

W drugiej pracy (Lubas A., Ryczek R., Kade G., Niemczyk S. **Renal perfusion index reflects cardiac systolic function in chronic cardio-renal syndrome.** *Med. Sci. Monit.* 2015 : Vol. 21, s. 1089-1096. **IF 1,405; MNiSW 15**), na podstawie zmierzonej perfuzji kory bliższej i dalszej nerek zaproponowano wyliczenie nerkowego wskaźnika perfuzji, jako parametru pomocnego w różnicowaniu nefropatii nadciśnieniowej od przewlekłej choroby nerek spowodowanej zapaleniem kłębuszków nerkowych. Obraz kliniczny tych dwóch jednostek chorobowych, w okresie stabilnej przewlekłej choroby nerek często jest identyczny (obniżenie filtracji kłębuszkowej, nadciśnienie tętnicze, niewielki białkomocz) i nawet obecność innych uznanych objawów charakterystycznych dla etiologii uszkodzenia nadciśnieniowego (np. retinopatia nadciśnieniowa, przerost lewej komory serca, pogrubienie kompleksu błony środkowej wewnętrznej tętnicy szyjnej) może być mylący i dla postawienia właściwego rozpoznania wymagana jest ocena histopatologiczna bioptatu nerki. Hipoteza dotycząca możliwości różnicowania tych dwóch chorób o wspólnym punkcie końcowym w postaci niewydolności nerek, jeszcze w stosunkowo wczesnym stopniu zaawansowania, na podstawie parametrów perfuzji kory nerek opiera się na różnicach mechanizmów uszkodzenia narządowego. W pierwotnym nadciśnieniu tętniczym, początkowo sprawna autoregulacja nerkowa powoduje oszczędzanie kapilar kłębuszkowych, a uraz ciśnieniowy dotyczy naczyń przedkłębuszkowych (tętnice łukowate i międzypłacikowe zlokalizowane w większości w warstwie bliższej kory nerek). Z drugiej strony, już we wczesnych etapach pierwotnego kłębuszkowego zapalenia nerek dochodzi do uszkodzenia autoregulacji nerkowej i przeniesienia urazu ciśnieniowego w przebiegu wikłającego chorobę nadciśnienia tętniczego do drobnych tętnic przykłębuszkowych i kapilar kłębuszka (większość naczyń w regionie warstwy dalszej kory nerek). Kolejną przesłanką przemawiającą za możliwością diagnostyki różnicowej tych dwóch nefropatii za pomocą nerkowego wskaźnika perfuzji było zróżnicowanie powiązań pomiędzy perfuzją kory bliższej i dalszej pod względem biochemicznych wykładników pracy serca, stwierdzone w poprzedniej pracy. W wyniku przeprowadzonych analiz stwierdzono istotny związek nerkowego współczynnika perfuzji z hemodynamicznymi wykładnikami pracy serca pod postacią objętości wyrzutowej lewej komory serca ($r = 0,687$; $p < 0,05$) i wskaźnikiem sercowym ($r = 0,576$; $p < 0,05$), bez istotnej zależności od funkcji nerek i rodzaju stosowanej terapii hipotensyjnej. W wykonanej, w całej populacji badanych, analizie regresji wieloczynnikowej zarówno wyliczona na podstawie stężeń cystatyny C i kreatyniny filtracja kłębuszkowa ($b = -0,360$), średnie ciśnienie tętnicze ($b = 0,376$) i objętość wyrzutowa lewej komory serca ($b = 0,924$) były niezależnymi czynnikami wpływającymi na wartość nerkowego współczynnika

perfuzji ($R^2 = 0,74$; $p < 0,001$). Analiza regresji w grupie pacjentów z glomerulopatiami wykazała, iż objętość wyrzutowa lewej komory jest jedynym niezależnym czynnikiem modyfikującym nerkowy współczynnik perfuzji. W wykonanej analizie dyskryminacji wartość nerkowego współczynnika perfuzji $\leq 0,567$ umożliwiała rozpoznanie nadciśnieniowej etiologii uszkodzenia nerek z dużą specyficznością sięgającą 83% (pole pod krzywą $0,597 \pm 0,122$; $p < 0,05$). Przy założeniu oznaczonej filtracji kłębuszkowej = 45 l/min/1,73m^2 , średniego ciśnienia tętniczego = 93 mmHg oraz objętości wyrzutowej lewej komory serca = 70 ml , predykcja wartości nerkowego wskaźnika perfuzji = $0,475$ (95% przedział ufności: $0,349 - 0,600$) wskazywała na rozpoznanie nefropatii nadciśnieniowej. Przy tych samych wartościach filtracji kłębuszkowej i średniego ciśnienia tętniczego oraz objętości wyrzutowej lewej komory serca = 130 ml przewidywany nerkowy wskaźnik perfuzji był równy $0,895$ (95% przedział ufności: $0,799 - 0,991$), a więc charakterystyczny dla przewlekłego uszkodzenia nerek w przebiegu zapalenia kłębuszków. Relatywnie niska czułość (42%) nerkowego wskaźnika perfuzji w odróżnianiu nefropatii nadciśnieniowej od tej, spowodowanej glomerulopatią, mogła wynikać z braku istotnych różnic pomiędzy grupami o różnej etiologii zarówno w zakresie oznaczonej filtracji kłębuszkowej ($47,7 \pm 21,1$ vs. $46,7 \pm 22,4 \text{ ml/min/1,73m}^2$; $p = 0,844$), średniego ciśnienia tętniczego ($91,7 \pm 10,9$ vs. $94,5 \pm 8,9$; $p = 0,141$), jak i wykładników hemodynamicznych serca (objętość wyrzutowa lewej komory serca $116,2 \pm 48,4$ vs. $106,2 \pm 48,3$; $p = 0,992$), co tym samym potwierdza trudności diagnostyczne w badanej grupie chorych. Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, wyniki przeprowadzonych badań sugerują przydatność nerkowego wskaźnika perfuzji w diagnostyce zaburzeń w osi sercowo-nerkowej.

W trzeciej pracy omawianego cyklu (Lubas A., Kade G., Saracyn M., Niemczyk S., Dyrła P. *Dynamic tissue perfusion assessment reflects associations between antihypertensive treatment and renal cortical perfusion in patients with chronic kidney disease and hypertension. Int. Urol. Nephrol. 2018: Vol. 50, nr 3, s. 509-516; IF 1,564; MNiSW 20*) dokonano analizy wpływu przewlekłej farmakoterapii nadciśnienia tętniczego na parametry perfuzji kory nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą chorobą nerek. Ilość przyjmowanych przez pacjentów leków hipotensyjnych wahała się od jednego do sześciu i średnio wynosiła $2,7 \pm 1,4$ leku/osobę, z czego diuretyki stanowiły 25%, leki oddziałujące na angiotensynę (inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę lub blokery receptora dla angiotensyny) 24%, β -adrenolityki 23%, blokery kanału wapniowego 16%; α_1 -adrenolityki 9% i leki oddziałujące na centralny układ nerwowy ok. 3%. W pracy, metodą ultrasonograficzną, oceniono średnią perfuzję kory bliższej i dalszej nerek, oraz osobno perfuzję żylną i tętniczą w tych samych regionach narządu. Nie stwierdzono istotnego związku wyliczonych parametrów perfuzji kory nerek z płcią, wskaźnikiem masy ciała i częstością pracy serca, natomiast wszystkie oznaczenia perfuzji korelowały negatywnie z wiekiem. W analizie korelacji nieparametrycznej Spearmana wykazano istotny związek wszystkich grup leków hipotensyjnych, z co najmniej jednym parametrem perfuzji kory nerek. Tylko stosowanie leków oddziałujących na angiotensynę było związane z wyższymi wartościami perfuzji nerkowej. Wykonana w odniesieniu do wieku analiza regresji wieloczynnikowej dowiodła niezależnego istotnego związku stosowania inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę lub blokerów receptora dla angiotensyny z

wyższymi wartościami średniej perfuzji kory nerek ($b = 0,39$; $p < 0,01$), szczególnie w zakresie warstwy kory bliższej ($b = 0,38$; $p < 0,01$), z czego istotnej poprawie uległa tylko składowa żylna. Jest to zgodne z mechanizmem działania tych leków, które powodują rozkurcz głównie tętniczki odprowadzającej kłębuszka, przez to zmniejszają ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe i zwiększają nerkowy przepływ krwi. W omawianej pracy, leczenie najczęściej stosowanymi diuretykami (>56% diuretyków pętlowych) było niezależnie związane z niższymi wartościami perfuzji żylną ($b = -0,369$; $p < 0,01$), tętniczej ($b = -0,471$; $p < 0,001$) i całkowitej ($b = -0,473$; $p < 0,001$) ocenianej w warstwie bliższej i na całym obszarze kory nerek. Diuretyki pętlowe blokują autoregulację nerkową poprzez rozkurcz tętniczki doprowadzającej i zmniejszają objętość wody pozakomórkowej, tym samym mogą przyczynić się do obniżenia perfuzji nerkowej. W przedstawianej pracy średnia perfuzja kory nerek była istotnie wyższa u pacjentów przyjmujących leki oddziałujące na angiotensynę, ale nie diuretyki, od grupy leczonej diuretykami, z wyłączeniem osób przyjmujących leki oddziałujące na angiotensynę ($0,277 \pm 0,194$ vs. $0,116 \pm 0,058$, $p < 0,05$). Oszacowany w analizie regresji wieloczynnikowej łączny wpływ stosowania leków oddziałujących na angiotensynę i diuretyków na zmienność perfuzji nerkowej wyniósł ok. 28% ($p < 0,001$, przy mocy testu = 0,95). Stosowanie blokerów kanału wapniowego było związane z niższą perfuzją tętniczą kory bliżej, a leków α_1 - i β -adrenolitycznych z obniżeniem perfuzji tętniczej w warstwie dalszej kory nerek ($R^2 = 0,24$; $p < 0,001$). Uzyskane w omawianej pracy wyniki związane z wpływem stosowanych leków hipotensyjnych na perfuzję kory nerek oznaczoną w badaniu ultrasonograficznym są zgodne z mechanizmami działania tych leków i wynikami inwazyjnych badań doświadczalnych, jak również przeprowadzonych pomiarów z wykorzystaniem obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. Wobec powyższego, ultrasonograficzny dynamiczny pomiar perfuzji kory nerek może być wykorzystany do monitorowania wpływu leków hipotensyjnych działających w osi sercowo-naczyniowo-nerkowej na ukrwienie i funkcję nerek.

III. Wnioski

1. Perfuzja kory nerek oceniana w dynamicznym dopplerowskim badaniu ultrasonograficznym jest istotnie związana z czynnością nerek, wykładnikami funkcji serca oraz z wielkością uszkodzenia naczyniowego w przebiegu nadciśnienia tętniczego.
2. Wyliczony na podstawie pomiaru ultrasonograficznego współczynnik perfuzji nerkowej jest istotnie i niezależnie związany z hemodynamicznymi wykładnikami pracy serca i może być wykorzystany w diagnostyce zaburzeń w osi sercowo-nerkowej.
3. Ultrasonograficzna ocena perfuzji kory nerek jest adekwatną metodą monitorowania wpływu leków hipotensyjnych na ukrwienie i funkcję nerek, przez co może być pomocna w indywidualizacji leczenia hipotensyjnego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą chorobą nerek.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

5.1 Analiza bibliometryczna dorobku, po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych:

	Rodzaj publikacji	Razem	Impact Factor	Punktacja MNiSW
1	Publikacje oryginalne w piśmiennictwie posiadającym „impact factor”	9	15,7	200
	Publikacje oryginalne bez "impact factor”	6	-	59
2	Opisy przypadków z „impact factor”	6	7,827	125
	Opisy przypadków bez „impact factor”	4	-	27
3	Prace poglądowe z „impact factor”	4	5,475	80
	Prace poglądowe bez „impact factor”	6	-	28
4	Rozdziały w podręcznikach	4	-	10
5	Prace popularno - naukowe	1	-	-
6	Streszczenia ze zjazdów międzynarodowych	11	-	-
	Streszczenia ze zjazdów krajowych	6	-	-
Razem		56	29,002	529

Liczba cytowań: Web of Science: Core Collection - 95, Indeks Hirscha - 6 (2018-05-15);
SCOPUS: - 118, Indeks Hirscha - 7 (2018-10-10).

5.2 Pozostałe kierunki badań

Poza badaniami dotyczącymi możliwości wykorzystania ultrasonograficznego dynamicznego pomiaru perfuzji nerkowej w diagnostyce zaburzeń sercowo-nerkowych pozostałe moje osiągnięcia koncentrowały się wokół diagnostyki i powikłań związanych z leczeniem raka nerki, skuteczności ciągłych metod dializacyjnych, ultrasonograficznej diagnostyki guzów trzustki, oraz diagnostyki nefrologicznej.

a) Metody diagnostyki i ocena powikłań związanych z leczeniem raka nerki

Zwiększająca się rozpoznawalność i skuteczność leczenia raków nerkowokomórkowych (RNK) wobec pojawiających nefrologicznych powikłań chemioterapii była powodem współpracy z zespołem Kliniki Onkologii WIM i retrospektywnej analizy piśmiennictwa. W pracy (*Semieniuk-Wojtaś A., Lubas A., Stec R., Szczylik C., Niemczyk S. Influence of tyrosine kinase inhibitors on hypertension and nephrotoxicity in metastatic renal cell cancer patients. Int. J. Mol. Sci. 2016: Vol. 17, nr 12, s. pii: E2073, 1-16; IF 3,226; MNiSW 30*) na podstawie dostępnej literatury przedstawiono częstość

występowania i potencjalne mechanizmy powikłań nefrologicznych chemioterapii inhibitorami kinaz tyrozynowych (IKT) raka nerkowokomórkowego. W wykonanej analizie leczenie IKT było powikłane wystąpieniem ciężkiego nadciśnienia z częstością 17-50%, białkomoczem 8-73% i progresji uszkodzenia nerek z częstością 5-66%. W kolejnej pracy (Semenuk-Wojtaś A., **Lubas A.**, Stec R., Syryło T., Niemczyk S., Szczylik C. *Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and C-reactive protein as new and simple prognostic factors in patients with metastatic renal cell cancer treated with tyrosine kinase inhibitors: a systemic review and meta-analysis. Clin. Genitourin. Cancer* 2018 Feb 2. pii: S1558-7673(18)30037-5, s. 1-9. doi: 10.1016/j.clgc.2018.01.010; **IF 2,535; MNiSW 25**) wykonano metaanalizę z metaregresją i oceną jakości dowodów dla nowych markerów prognostycznych u pacjentów z przerzutami RNK leczonych IKT. W pracy wykazano istotną przydatność wyjściowej oceny nowych markerów w postaci ilorazu liczby neutrofilów do liczby limfocytów we krwi, liczby płytek do liczby limfocytów we krwi oraz białka C-reaktywnego w prognozowaniu przeżywalności tych pacjentów. Zagadnienie odrębności interpretacji stężenia markerów nowotworowych u pacjentów w przewlekłej chorobie nerek przedstawiono w oddzielnej pracy przeglądowej (Semenuk-Wojtaś A., **Lubas A.**, Semenuk A., Niemczyk S. *Wartość diagnostyczna wybranych markerów nowotworowych u pacjentów z chorobami nerek. Personalized Oncology* 2018: T. 2, nr 1, s. 21-34).

b) Ocena skuteczności ciągłych metod dializacyjnych

Badania dotyczyły skuteczności ciągłej żylna-żylniej hemodializy z zastosowaniem filtrów o wysokim punkcie odcięcia u pacjentów we wstrząsie septycznym z ostrym uszkodzeniem nerek. W pierwszej pracy (Kade G., **Lubas A.**, Rzeszotarska A., Korsak J., Niemczyk S. *Effectiveness of high cut-off hemofilters in the removal of selected cytokines in patients during septic shock accompanied by acute kidney injury-preliminary study. Med. Sci. Monit.* 2016: Vol. 22, s. 4338-4344; **IF 1,585; MNiSW 25**) wykazano istotny wpływ wykonywanego zabiegu na usuwanie i zmniejszenie stężenia wybranych cytokin z surowicy krwi. W badaniu tym stwierdzenie wzrostu stężenia prozapalnej interleukiny 6 związane było ze zwiększeniem śmiertelności leczonych pacjentów. Kontynuacja badań była powodem drugiej publikacji (Kade G., Literacki S., Rzeszotarska A., Niemczyk S., **Lubas A.** *Removal of procalcitonin and selected cytokines during continuous veno-venous hemodialysis using high cutoff hemofilters in patients with sepsis and acute kidney injury. Blood Purif.* 2018: Vol. 46, nr 2, s. 153-159. **IF 1,535; MNiSW 30**), w której wykazano zależność skuteczności usuwania cytokin od masy atomowej cząsteczki. Z uwagi na wykazany związek stężenia prokalcytoniny od klirensu własnego i usuwania cytokin prozapalnych w trakcie zabiegu ciągłej hemodializy, wykazano większą adekwatność monitorowania stanu zapalnego przy użyciu białka C-reaktywnego.

c) Ultrasonograficzna diagnostyka guzów trzustki

Problematykę diagnostyki ultrasonograficznej zmian ogniskowych przewodu pokarmowego rozważano we współpracy z zespołem Kliniki Gastroenterologii WIM. Wstępne badania skupiały się na możliwości diagnostyki i różnicowania zmian ogniskowych w obrębie górnego docinka przewodu pokarmowego na podstawie ultrasonografii endoskopowej (Dyrla P., Gil J., Niemczyk S., Saracyn M., Kosik K., Czarkowski S., **Lubas A.** *The use of endoscopic ultrasonography in the detection and differentiation of pathology in the wall of the upper gastrointestinal tract. Przegl. Gastroenterol.* 2018: Vol. 13, nr 1, s. 30-34. **MNiSW 14**). W pracy tej, metoda endosonograficzna okazała się bardziej przydatna w rozpoznawaniu zmian ogniskowych, niż kontrastowa tomografia komputerowa. Wykorzystując ultrasonograficzną dynamiczną ocenę perfuzji narządowej, w pracy dotyczącej pacjentów z guzami trzustki (Dyrla P., **Lubas A.**, Gil J., Niemczyk S. *Doppler tissue perfusion parameters in recognizing pancreatic malignant tumors. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016: Vol. 31, nr 3, s. 691-695. **IF 3,452; MNiSW 35**) podjęto próbę różnicowania zmian złośliwych od łagodnych (litych zapalnych i torbielowatych). W badaniu tym jeden z parametrów perfuzji narządowej tj. prędkość przepływu $\leq 2,38$ cm/s umożliwiła rozpoznanie guzów złośliwych z czułością 92% i specyficznością 90% ($p < 0,001$). Z uwagi na innowacyjną metodę, prezentacje pozostałych wyników tego badania były nagradzane podczas zjazdów naukowych: pierwsza nagroda za najlepszą pracę oryginalną za plakat na spotkaniu Polskiego Klubu Trzustkowego (Dyrla P., **Lubas A.**, Gil J., Niemczyk S., Saracyn M., Kosik K., Czarkowski S.: *Ocena przydatności perfuzji tkankowej w różnicowaniu zmian ogniskowych trzustki.*, 23-25.06.2016, Ossa k. Warszawy) oraz nagroda Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii podczas XVII Kongres Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (Dyrla P., **Lubas A.**, Gil J., Niemczyk S., Kosik K., Saracyn M., Czarkowski S.: *Przydatność parametrów elastografii w różnicowaniu litych zmian ogniskowych trzustki.*, 22-24.09.2016, Poznań).

d) Diagnostyka chorób nerek

Wstępnie badania skupiały się nad wykorzystaniem ocenianego ultrasonograficznie, metodą Dopplerowską nerkowego współczynnika oporowego (NWO) w diagnostyce skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego (**Lubas A.**, Żelichowski A., Próchnicka A., Wiśniewska M., Saracyn M., Wańkowicz Z. *Renal vascular response to angiotensin II inhibition in intensive antihypertensive treatment of essential hypertension. Arch. Med. Sci.* 2010: Vol. 6, nr 4, s. 533-538. **IF 1,199; MNiSW 20**), jak i odrębnych patologii nerkowych tj. glomerulopatii (**Lubas A.**, Żelichowski A., Obroniecka I., Wańkowicz Z. *Wpływ kontrolowanej terapii hipotensyjnej na sprawność autoregulacji nerkowej w dopplerowskim teście kaptoprylowym u chorych na przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek. Pol. Merk. Lek.* 2008: Vol. 24, nr 142, s. 289-292.) i zwężeniu tętnicy nerkowej (**Lubas A.**, Żelichowski A., Próchnicka A., Wiśniewska M., Wańkowicz Z. *Renal autoregulation in medical therapy of renovascular hypertension. Arch. Med. Sci.* 2010: Vol. 6, nr 6, s. 912-918. **IF 1,199; MNiSW 20**). W

pracach tych intensywne leczenie hipotensyjne i zarazem nefroprotekcyjne powodowało zmniejszenie nerkowego NWO, co sugerowało regresję zmian śródmiąższowo-naczyniowych nerek. Badania nad przydatnością NWO częściowo zostały podsumowane w pracy przeglądowej (**Lubas A., Kade G., Niemczyk S. Renal resistive index as a marker of vascular damage in cardiovascular diseases. Int. Urol. Nephrol. 2014: Vol. 46, nr 2, s. 395-402. IF 1,293; MNiSW 20**), gdzie na podstawie badań własnych i dostępnych publikacji naukowych podkreślono brak specyficzności tego markera w odniesieniu do poszczególnych jednostek chorobowych i większe powinowactwo do szeroko ujmowanego uszkodzenia naczyniowego w przebiegu chorób sercowo-naczyniowych.

Wyniki badań dotyczące bezpieczeństwa zabiegu diagnostycznej biopsji nerki własnej (**Lubas A., Wojtecka A., Smoszna J., Kosiński P., Frankowska E., Niemczyk S. Hemodynamic characteristics and the occurrence of renal biopsy-related arteriovenous fistulas in native kidneys. Int. Urol. Nephrol. 2016: Vol. 46, nr 10, s. 1667-1673. IF 1,564; MNiSW 20**) obejmujące ponad 4 letnią obserwację z autorską modyfikacją badania ultrasonograficznego dowiodły znacznie większej niż dotychczas uważano, bo sięgającej aż 98,5%, częstotliwości występowania powikłań krwotocznych w postaci krwiaków podtorebkowych i przynerkowych. Stwierdzono również większą częstość występowania jatrogennej wewnątrznerkowej przetoki tętniczo-żylniej (16,7%), porównywalną do powikłań biopsji w nerkach przeszczepionych. W pracy tej rozszerzono, dotychczas skąpą i opartą o pojedyncze doniesienia, charakterystykę ultrasonograficzną jatrogennych przetok tętniczo-żylnych oraz zaproponowano autorską metodę diagnostyki tych powikłań biopsyjnych. W opisie przypadku krwotoku zaotrzewnowego wikłającego zabieg biopsji nerki przedstawiono postępowanie diagnostyczne i możliwości leczenia tego ciężkiego powikłania (**Leśniak K., Lubas A., Brzozowski K., Smoszna J., Niemczyk S. Ciężkie powikłanie diagnostycznej biopsji nerki nakładające się na ostrą fazę tocznia rumieniowatego układu - opis przypadku. Lek. Wojsk. 2017: T. 95, nr 2, s. 168-172.**).

Badania nad możliwościami diagnostycznymi ultrasonograficznej oceny perfuzji nerkowej rozpoczęto od przeglądu dostępnej literatury naukowej. Problematykę wyboru metody oceny obrazowej perfuzji nerek i wynikające z tego korzyści diagnostyczne przedstawiono w oddzielnej pracy przeglądowej (**Lubas A., Kade G. Obrazowe metody ilościowej oceny perfuzji nerkowej. Lek. Wojsk. 2010: Vol. 88, nr 4, s. 403-407. MNiSW 6**). Natomiast w badaniu wykorzystującym już metodę dynamicznej oceny perfuzji nerkowej (**Lubas A., Kade G., Ryczek R., Banasiak P., Dyrła P., Szamotulska K., Schneditz D., Niemczyk S. Ultrasonic evaluation of renal cortex arterial area enables differentiation between hypertensive and glomerulonephritis-related chronic kidney disease. Int. Urol. Nephrol. 2017: Vol. 49, nr 9, s. 1627-1635. IF 1,546; MNiSW 20**) wykazano, iż redukcja powierzchni naczyń tętniczych w zakresie kory bliższej nerki była pomocna w różnicowaniu nefropatii nadciśnieniowej od glomerulopatii.

Trwające prace nad diagnostyką zespołu sercowo-nerkowego były powodem publikacji dwóch opisów przypadku. W pierwszym (**Lubas A., Ryczek R., Kade G., Smoszna J., Jasik M., Niemczyk S. Unsuccessful treatment of accelerated hypertension and persistent hyperkinetic state in a haemodialysed patient with high-output arteriovenous fistula. Kardiolog. Pol. 2013: Vol. 71, nr 12, s.**

1326. **IF 0,519; MNiSW 15**), pokazano kardiotoksyczny wpływ wysokoprzepływowej przetoki dializacyjnej, z propozycją daignostyki i zapobiegania podobnym zdarzeniom. W drugiej pracy (**Lubas A., Próchnicka A., Syta U., Niemczyk S. Ostry zespół sercowo-nerkowy: powrót funkcji nerek po leczeniu nerkozastępczym. Kardiologia Pol. 2013: Vol. 71, nr 1, s. 61-62. IF 0,519; MNiSW 15**) zastosowanie przejściowego leczenia nerkozastępczego, pozwoliło na poprawę funkcji serca i nerek.

Wyniki z zakresu przedstawionej tematyki nefrologicznej przedstawiałem również w postaci wystąpień zjazdowych krajowych i zagranicznych, w których jestem pierwszym autorem. Zestawienie opublikowanych prac przedstawiam w załączeniu („Wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych...”).

Warszawa, 2018-10-10

Arkadiusz Lubas