

Lublin, 10.02.2026

dr hab. n. med. Paweł Piwowarczyk, prof. KUL

Wydział Medyczny Katolickiego Uniwersytetu Lubelskiego Jana Pawła II

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Pauliny Walczak-Wieteski

pt. „Zastosowanie nowych biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek w okresie okołoperacyjnym”.

Promotor: dr hab. n. med. Paweł Andruszkiewicz

Rozprawa doktorska lek. med. Pauliny Walczak-Wieteski dotyczy istotnego problemu klinicznego, jakim jest ostre uszkodzenie nerek (ang. Acute Kidney Injury, AKI) u pacjentów w okresie okołoperacyjnym.. W zaprezentowanym cyklu prac Autorka przeprowadziła analizę zastosowania nowych biomarkerów uszkodzenia nerek w populacji pacjentów poddawanych wewnątrznaczyniowym zabiegom naprawczym aorty, które są związane z niezwykle wysoką występowalnością AKI.

Rozprawa składa się typowo z czterech rozdziałów (wstępu, założeń i celu pracy, podsumowania wyników oraz wniosków), streszczenia w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwa wraz z cyklem publikacji własnych Autorki. Praca liczy 64 strony, zawiera trzy publikacje. Artykuły zostały opublikowane w czasopismach *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, *Perioperative Medicine* oraz *Diagnostics*. Dwie prace mają charakter oryginalny, jedna jest pracą przeglądową. Łączna wartość IF opublikowanych artykułów to 12,2, a sumaryczna punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki powyższego cyklu to 310 punktów. W każdej z publikacji Doktorantka jest pierwszą z Autorów, co podkreśla osobisty dorobek i dominujący wkład w przeprowadzenie badań i przygotowanie publikacji.

We wstępie rozprawy doktorskiej Autorka w sposób spójny i metodologicznie uporządkowany nakreśla problematykę AKI jako istotnego oraz niedostatecznie wcześnie rozpoznawanego powikłania okresu okołoperacyjnego, szczególnie w populacji pacjentów poddawanych wewnątrznaczyniowym zabiegom naprawczym aorty. Doktorantka przedstawia

AKI jako zdarzenie o istotnych konsekwencjach prognostycznych, wpływające na śmiertelność, długość hospitalizacji oraz ryzyko progresji do przewlekłej choroby nerek. Autorka trafnie identyfikuje ograniczenia klasycznych kryteriów diagnostycznych opartych na stężeniu kreatyniny i diurezie godzinowej oraz dokonuje krytycznego przeglądu literatury dotyczącego nowych biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek. Doktorantka szczególne miejsce poświęca proenkefalinie A 119–159, przedstawiając jej właściwości farmakokinetyczne oraz potencjalną przewagę nad tradycyjnymi markerami laboratoryjnymi. Następnie Autorka przedstawia cele rozprawy oraz ich realizację wraz z wnioskami wynikającymi z poszczególnych publikacji.

1. Walczak-Wieteska P, Zuzda K, Małyszko J, Andruszkiewicz P. Proenkephalin A 119-159 in Perioperative and Intensive Care-A Promising Biomarker or Merely Another Option? *Diagnostics* (Basel). 2024 Oct 23;14(21):2364. doi: 10.3390/diagnostics14212364. PMID: 39518330; PMCID: PMC11545452.

Artykuł ma charakter narracyjnego przeglądu piśmiennictwa, którego celem jest omówienie roli proenkefaliny A 119–159 (PENK) jako biomarkera AKI. Zakres powyższej pracy przeglądowej jest szeroki i obejmuje: podstawy molekularne i fizjologiczne PENK, rolę PENK jako funkcjonalnego markera filtracji kłębuszkowej, prezentację możliwości predykcji AKI w różnych populacjach klinicznych, zastosowanie PENK w przewidywaniu możliwości zakończenia terapii nerkozastępczej, znaczenie prognostyczne markera dla śmiertelności i powrotu prawidłowej funkcji nerek, rolę PENK w populacji pediatrycznej, omówienie możliwości łączenia PENK z innymi biomarkerami AKI.

Jedną z największych zalet artykułu jest klarowne i logiczne przedstawienie biologicznych podstaw zastosowania PENK jako markera AKI. Autorzy przekonująco wykazują, że PENK spełnia wiele pożądaných kryteriów biomarkera funkcjonalnego nerek: jest eliminowana niemal wyłącznie przez filtrację kłębuszkową, nie podlega istotnej sekrecji ani reabsorpcji kanalikowej, jest niezależna od masy mięśniowej, płci i wieku, charakteryzuje się wysoką stabilnością. Kolejnym atutem powyższego artykułu jest szerokie i wnikliwe omówienie roli PENK w poszczególnych subpopulacjach i sytuacjach klinicznych. Autorzy podjęli również szczegółową dyskusję dotyczącą ograniczeń interpretacyjnych cytowanej literatury związanych z heterogenicznością badanych populacji oraz małymi próbami

badawczymi. Niewątpliwą zaletą artykułu jest omówienie roli PENK w subklinicznym AKI oraz jako narzędzia stratyfikacji ryzyka AKI.

Do ograniczeń metodologicznych powyższej pracy przeglądowej należy brak charakteru systematycznego: brak opisu strategii wyszukiwania, brak kryteriów włączenia i wykluczenia, brak oceny jakości badań. Powyższe ograniczenia metodologiczne mogą wpływać na ryzyko selektywności interpretacyjnej.

2. Walczak-Wieteska P, Zuzda K, Szczesna K, Ziętalewicz J, Andruszkiewicz P, Małyszko J. Proenkephalin A 119-159, a Possible Early Biomarker of Acute Kidney Injury in Complex Endovascular Aortic Repair: a Single Centre Observational, Cross Sectional Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2024 Jun;67(6):1023-1024. doi: 10.1016/j.ejvs.2024.01.084. Epub 2024 Mar 12. PMID: 38480104.

Dru ga praca wchodząca w skład rozprawy doktorskiej ma charakter prospektywnego, jednoośrodkowego badania obserwacyjnego. Celem powyższej publikacji było określenie przydatności proenkefaliny A 119–159 we wczesnym wykrywaniu AKI w okresie okołoperacyjnym u pacjentów poddawanych endowaskularnym zabiegom naprawczym aorty. Autorka dokonała trafnego wyboru populacji badanej, koncentrując się na chorych poddawanych procedurom BEVAR (ang. branched endovascular aortic repair), które należą do zabiegów obarczonych najwyższym ryzykiem okołoperacyjnego uszkodzenia nerek. Do badania włączonych zostało 34 pacjentów.

Zastosowanie seryjnych oznaczeń PENK oraz kreatyniny w kilku punktach czasowych stanowi istotną zaletę metodologiczną, umożliwiając analizę trendów, a nie jedynie punktowych zależności. Wyniki pracy wykazują istotnie wyższe stężenia PENK u pacjentów z AKI oraz umiarkowaną korelację stężenia PENK ze stężeniem kreatyniny ($r \approx 0,6$). Ponadto, Autorka wykazała wysoką wartość pola pod krzywą ROC opartej na formule zawierającej stężenie PENK w predykcji AKI. Doktorantka zachowuje daleko idącą ostrożność interpretacyjną, nie formułując wniosków wykraczających poza ograniczenia metodologiczne związane z badaniami obserwacyjnymi, co należy uznać za przejaw wysokiej dojrzałości naukowej. Warto w tym miejscu podkreślić, że recenzowana publikacja została nominowana do nagrody nadawanej przez prestiżowe czasopismo z kategorii Q1, w którym została opublikowana.

Do ograniczeń powyższej pracy należy niewielka liczebność próby badanej oraz dominacja pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, co utrudnia jednoznaczne rozróżnienie pomiędzy ostrym pogorszeniem funkcji nerek i dekompensacją o charakterze przewlekłym. Brak wieloczynnikowej analizy regresji nie pozwala również na ocenę niezależnej roli predykcyjnej PENK po uwzględnieniu przedoperacyjnych czynników ryzyka AKI.

3. Walczak-Wieteska P, Zuzda K, Małyszko J, Andruszkiewicz P. Proenkephalin A 119-159 as an early biomarker of acute kidney injury in complex endovascular aortic repair: an explorative single-center cross-sectional study with the utilization of two measurement methods. *Perioper Med (Lond)*. 2025 Jul 4;14(1):66. doi: 10.1186/s13741-025-00553-5. PMID: 40616122; PMCID: PMC12228180.

Trzecia publikacja stanowi centralny element rozprawy doktorskiej i jest najbardziej rozbudowaną metodologicznie pracą naukową w całym cyklu. Autorka przeprowadziła prospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne na populacji 66 pacjentów poddawanych wewnątrznaczyniowym zabiegom naprawczym aorty (ang. endovascular aortic repair, EVAR). Doktorantka podjęła próbę wielowymiarowej oceny przydatności PENK w diagnostyce i stratyfikacji ryzyka okołoperacyjnego AKI. Na szczególną uwagę zasługuje nowatorskie porównanie oznaczeń wykonywanych metodą przyłózkową (penKid) z laboratoryjną metodą ELISA, co pozwala na ocenę nie tylko wartości prognostycznej biomarkera, lecz również jego potencjalnej użyteczności klinicznej w warunkach okołoperacyjnych. Wyniki pracy wskazują na umiarkowaną zgodność oznaczeń PENK z rozpoznaniem AKI według kryteriów KDIGO oraz na bardzo wysoką ujemną wartość predykcyjną biomarkera. Autorka słusznie wnioskuje, że największa wartość PENK polega na identyfikacji pacjentów o niskim ryzyku rozwoju AKI. Ciekawym elementem powyższej publikacji jest również aspekt praktyczny oceny nowego markera jakim jest brak przewagi czasowej w wykrywaniu AKI przy oznaczaniu PENK w porównaniu do kreatyniny.

Na szczególne podkreślenie zasługuje uwzględnienie 6-miesięcznego okresu obserwacji, co istotnie podnosi wartość poznawczą pracy. Podczas gdy duża część badań okołoperacyjnych ogranicza się do obserwacji śmiertelności wewnątrzszpitalnej lub 30-dniowej, Autorka wykazała świadomość, że kliniczne konsekwencje okołoperacyjnego AKI ujawniają się często dopiero w odległej obserwacji. Takie podejście Doktorantki świadczy o dojrzałości metodologicznej.

Do ograniczeń badania należy zaliczyć umiarkowaną liczebność próby i niewielką liczbę zdarzeń końcowych (18 przypadków wystąpienia AKI), co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy regresji oraz ocenę niezależnej wartości prognostycznej PENK w populacji pacjentów poddawanej zabiegom EVAR. Ponadto, porównania pomiędzy badanymi grupami mają charakter jednoczynnikowy, pomimo że pacjenci, u których wystąpiło AKI różnili się również istotnie od kontrolnej populacji pod względem: wieku, wyjściowego stężenia kreatyniny, punktacji w skalach SAPS i SOFA oraz częstości transfuzji. Bez usunięcia wpływu powyższych czynników zakłócających (ang. confounders), możliwość wnioskowania na temat niezależnego związku wzrostu PENK i AKI w badanej populacji pozostaje ograniczona.

Na podstawie przedstawionych publikacji Autorka dochodzi do następujących wniosków:

1. W badanej grupie pacjentów poddawanych złożonym zabiegom wewnątrznaczyniowym, stężenie proenkefaliny A 119-159 (penKid) wykazywało dynamikę korelującą ze zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, jednak nie wyprzedzało ich w czasie. Oznacza to, że penKid nie potwierdził swojej wyższości nad standardowymi biomarkerami jako narzędzie do wcześniejszego (wyprzedzającego) rozpoznania AKI.
2. Wykazano istotne rozbieżności pomiędzy metodami oznaczania biomarkera. PenKid wykazał umiarkowaną zgodność z kryteriami rozpoznania AKI według KDIGO, co przy wąskim przedziale ufności i wysokiej czułości metody wskazuje na jego przydatność jako markera w rozpoznawaniu istniejącego AKI. Metoda laboratoryjna (PENK/ELISA) okazała się nieprzydatna diagnostycznie w badanym kontekście klinicznym, wykazując minimalną zgodność ze standardem rozpoznawania AKI.
3. Stężenie penKid, pozwalające rozpoznać subkliniczne ostre uszkodzenie nerek, prawdopodobnie przeszacowywało ryzyko rozwoju AKI według definicji KDIGO 2012. Ze względu na umiarkowaną swoistość i tendencję do przeszacowywania ryzyka AKI, penKid powinien być stosowany jako element szerszego algorytmu postępowania (AKI Care Bundle), a nie jako jedyny wyznacznik diagnostyczny. Jego główną rolą jest wsparcie decyzji o deeskalacji monitorowania u pacjentów z wynikami ujemnymi.
4. Niezależnymi czynnikami predysponującymi do wystąpienia AKI po zabiegach wewnątrznaczyniowych w badanej grupie były zaawansowany wiek oraz okołooperacyjna

podaż preparatów krwiopochodnych. Rozwój pooperacyjnego ostrego uszkodzenia nerek był silnym predyktorem niekorzystnego rokowania odległego, istotnie zwiększając śmiertelność sześciomiesięczną.

Wnioski prezentowane w rozprawie są adekwatne, ostrożnie sformułowane i w pełni uprawnione na podstawie uzyskanych wyników. Autorka konsekwentnie unika nadmiernych uogólnień i jasno wskazuje ograniczenia interpretacyjne, co spełnia wysokie standardy metodologiczne stawiane rozprawom doktorskim.

Pytania do Doktorantki:

1. Jakie są potencjalne ograniczenia interpretacji stężenia proenkefaliny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek?
2. Jak widzi Pani miejsce proenkefaliny w praktycznym algorytmie okołoperacyjnym?

Autorka prezentuje spójny, logiczny cykl publikacyjny. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Oceniając pozytywnie, tak pod względem formalnym jak i merytorycznym pracę doktorską lek. *Pauliny Walczak-Wieteski* mam zaszczyt zwrócić się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o przyjęcie pracy i dopuszczenie Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. W związku z niezwykle aktualną oraz istotną klinicznie tematyką rozprawy oraz publikacją jednego z artykułów w czasopiśmie z kategorii Q1, wnioskuję o przyznanie Autorce wyróżnienia za powyższy cykl publikacyjny.

dr hab. n. med. Paweł Piwowarczyk, prof. KUL