

**Załącznik nr 3**  
do Wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

**AUTOREFERAT**  
(w języku polskim)

---

**dr inż. Małgorzata Dębowska**

**Warszawa, kwiecień 2019**



## **1. Dane osobowe i przebieg zatrudnienia**

### **1.1. Imię i nazwisko**

Małgorzata Dębowska

### **1.2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe**

2009 doktor nauk technicznych (wyróżnienie), w dyscyplinie biocybernetyka i inżynieria biomedyczna nadany uchwałą Rady Naukowej Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN, rozprawa pt. „Zintegrowany system współczynników adekwatności dla różnych typów dializ”

Promotor: prof. Jacek Waniewski

Recenzenci: prof. Zbigniew Nahorski, prof. Jacek A. Pietrzyk

2001 magister inżynier elektroniki - elektroniki medycznej (wynik celujący), Politechnika Warszawska, Wydział Elektroniki i Technik Informacyjnych, Instytut Radioelektroniki, Zakład Elektroniki Jądrowej i Medycznej, praca pt. „System ekspercki dla potrzeb diagnostyki niestabilności elektrycznej serca”

Promotor: prof. Adam Piątkowski

### **1.3. Przebieg zatrudnienia**

2010 - obecnie, adiunkt w Instytucie Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęcz, Polskiej Akademii Nauk (IBIB PAN), Warszawa, Zakład Modelowania i Wspomagania Funkcji Narządów Wewnętrznych

2003 - 2010, asystent w IBIB PAN

1998 - 2003, wykładowca kursów komputerowych w ośrodkach szkoleniowych: Hanakom, Informatyczne Centrum Szkoleniowe, EduSoft oraz w siedzibach firm dla m. in. Polskie Linie Lotnicze LOT, Orlen, Komenda Główna Policji

#### ***Pełnione funkcje podczas pracy w jednostce naukowej***

2014 - 2017, kierownik, a w latach 2010 - 2012 pełniący obowiązki kierownika Pracowni Modelowania Matematycznego Systemów Biomedycznych IBIB PAN

2011 - 2014, członek Rady Naukowej IBIB PAN

#### ***Staż zagraniczny***

2011 - 2012, roczny pobyt w Divisions of Renal Medicine and Baxter Novum, Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Karolinska Institute, Sztokholm, Szwecja, w celu realizacji projektu “Mathematical modeling and risk assessment based on genetic, epigenetic and phenotypic biomarkers in patients with chronic kidney disease”



## 2. Wskazanie osiągnięcia naukowego

### 2.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

**„Badania kinetyczne, wydajność i modelowanie matematyczne dializy u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek”**

- cykl publikacji powiązanych tematycznie

### 2.2. Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe w dyscyplinie biocybernetyka i inżynieria biomedyczna wraz ze współczynnikiem wpływu (ang. impact factor, IF) i liczbą punktów MNiSW (zgodnie z rokiem opublikowania)

**Art. 1.** Debowska M, Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M, Prado-Uribe C, Mora C, García-López E, Qureshi AR, Lindholm B, Waniewski J: Dialysis adequacy indices and body composition in male and female patients on peritoneal dialysis. *Peritoneal Dialysis International* 2014; 34(4):417-25.

(IF = 1,527; 30 pkt. MNiSW; szacowany udział: 75%)

**Art. 2.** Debowska M, Wojcik-Zaluska A, Ksiazek A, Zaluska W, Waniewski J: Phosphate, urea and creatinine clearances: Haemodialysis adequacy assessed by weekly monitoring. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015; 30:129–136.

(IF = 4,085; 35 pkt. MNiSW; szacowany udział: 80%)

**Art. 3.** Debowska M, Poleszczuk J, Wojcik-Zaluska A, Ksiazek A, Zaluska W: Phosphate kinetics during weekly cycle of hemodialysis sessions: Application of mathematical modeling. *Artificial Organs* 2015; 39: 1005-1014.

(IF = 1,993; 20 pkt. MNiSW; szacowany udział: 65%)

**Art. 4.** Poleszczuk J, Debowska M, Wojcik-Zaluska A, Ksiazek A, Zaluska W: Phosphate kinetics in hemodialysis: Application of delayed pseudo one-compartment model. *Blood Purification* 2016; 42:177-185.

(IF = 1,535; 25 pkt. MNiSW; szacowany udział: 45%)

**Art. 5.** Waniewski J, Debowska M, Wojcik-Zaluska A, Ksiazek A, Zaluska W: Quantification of dialytic removal and extracellular calcium mass balance during a weekly cycle of hemodialysis. *PLoS One* 2016; 11:e0153285.

(IF = 2,806; 35 pkt. MNiSW; szacowany udział: 40%)



## 2.3. Omówienie celu naukowego prac i osiągniętych wyników

### WPROWADZENIE

Pracując naukowo można przekonać się o słuszności słów Rutherforda D. Rogersa „We are drowning in information and starving for knowledge”. Ten autoreferat stanowi próbę podsumowania wiedzy zdobytej przeze mnie podczas kilku ostatnich lat pracy naukowej oraz moich osiągnięć, a w szczególności mojej aktywności i wkładu w rozwój dyscypliny naukowej *biocybernetyka i inżynieria biomedyczna*.

Moje prace badawcze skupiają się wokół problemów leczenia pacjentów z niewydolnością nerek, u których przeprowadzana jest dializa – terapia ratująca życie. Problem jest o tyle poważny, iż szacunkowo u co dziesiątego dorosłego na świecie nerki nie pracują prawidłowo [1–3]. W Polsce u ponad 4 mln osób nerki znajdują się w jednym z pięciu stadiów niewydolności. W przypadku schyłkowej niewydolności nerek (tj. w piątym stopniu przewlekłej choroby nerek) pacjenci są kierowani na terapię nerkozastępczą (dializę lub transplantację nerki).

Dwa podstawowe typy dializy, to hemodializa i dializa otrzewnowa. W hemodializie krew jest oczyszczana w krążeniu pozaustrojowym w dializatorze, w którym po drugiej stronie półprzepuszczalnej membrany przepływa płyn dializacyjny o odpowiednim składzie. Dochodzi do wymiany substancji (głównie poprzez dyfuzję). Transport wody przez membranę dializatora (ultrafiltracja) jest wymuszany głównie różnicą ciśnień hydrostatycznych. Oczyszczona w dializatorze krew wraca do pacjenta. Standardowa hemodializa trwa około 4 godzin i jest przeprowadzana 3 razy w tygodniu. Czynnikiem wpływającym na efektywność dializy jest klirens dializatora – parametr opisujący wydajność urządzenia membranowego znajdującego się w ‘sztucznej nerce’. Zabieg dializy otrzewnowej polega na wprowadzeniu do przestrzeni otrzewnowej płynu dializacyjnego (przeciętnie 2 L) optymalnie o składzie, który powinien zapewnić jak najefektywniejsze przejście z krwi do dializatu zbędnych, toksycznych substancji i wody. W dializie otrzewnowej rolę półprzepuszczalnej membrany pełnią tkanki wyścielające jamę otrzewnową. W *ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej* wymiany płynu dokonuje pacjent (wylewa zanieczyszczony dializat i wlewa świeży płyn dializacyjny) średnio 4 razy na dobę.

W Polsce na koniec roku 2016 łącznie 20 144 pacjentów było leczonych dializą z czego 19 192 (95%) hemodializą, a 952 (5%) dializą otrzewnową [4]. W Europie w 2015 roku ponad 81 tys. pacjentów rozpoczęło terapię nerkozastępczą, a na koniec 2015 roku w sumie prawie 550 tys. pacjentów było poddawanych terapii nerkozastępczej [5]. W Europie, w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie nerkozastępcze w latach 2006 – 2010, 5-letnia przeżywalność w przypadku pacjentów po przeszczepie nerki od żywego dawcy wyniosła 94,1%, a u pacjentów na dializie 41,8% [5]. Bardzo ważnym elementem, poprawiającym przeżywalność i jakość życia pacjentów jest dobór parametrów dializy i ocena jej efektywności. W początkach terapii nerkozastępczej ocena adekwatności dializy była jakościowa, definiowana jako brak klinicznych skutków mocznicy u pacjenta [6]. Obecnie - badania kinetyczne oraz modelowanie matematyczne dializy pozwalają na dokładny opis transportu substancji i rzetelną ocenę dawki dializy.

Pierwszym ilościowym wskaźnikiem opisującym efektywność hemodializy było  $KT/V$  wyznaczone dla mocznika, gdzie  $K$  - klirens dializatora,  $T$  – czas dializy,  $V$  – objętość dystrybucji mocznika w organizmie pacjenta [7]. Analogicznie wprowadzono  $KT/V$  dla dializy otrzewnowej, szacowane jako stosunek usuniętej masy mocznika do masy mocznika w organizmie pacjenta. Należy nadmienić, że  $KT/V$  stosowane w hemodializie i w dializie otrzewnowej to dwa różne parametry, które mają różne definicje, w związku z czym porównywanie obu terapii za pomocą tego wskaźnika może budzić zastrzeżenia [8]. Innym mankamentem  $KT/V$  jest to, że  $K$  i  $V$  są dwoma niezależnymi predyktorami umieralności i używanie  $KT/V$  jako wskaźnika wyniku klinicznego może być kwestionowane, gdyż jest on stosunkiem dwóch niezależnych czynników prognostycznych [8–10].

Obecnie, według wytycznych międzynarodowych (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI) rekomenduje się  $spKT/V$  (tj.  $KT/V$  obliczane na podstawie kinetycznego modelowania mocznika, gdzie zakłada się, że objętość dystrybucji mocznika w organizmie pacjenta stanowi całkowita woda organizmu) równy 1,4 dla hemodializy przeprowadzanej 3 razy w tygodniu [11]. Według zaleceń europejskich (European Best Practice Guidelines) dla hemodializy przeprowadzanej 3 razy w tygodniu 'zrównoważony'  $KT/V$  (ang. equilibrated,  $eqKT/V$ ) powinien wynosić co najmniej 1,2, a dla pacjentów z resztkową funkcją nerek dawka dializy powinna być szacowana za pomocą *indeksu usuwania substancji* (ang. solute removal index, SRI), który ma wynieść co najmniej 2 [12]. Dla dializy otrzewnowej europejskie



wytyczne zalecają minimalne KT/V równe 1,7/tydzień i ultrafiltrację równą 1 litr/dzień [13]. Efektywność dializy otrzewnowej oceniana jest również na podstawie tygodniowego klirensu kreatyniny, a typ transportu przezotrzewnowego jako stosunek stężenia kreatyniny w dializacie do stężenia w surowicy w 4 godz. od rozpoczęcia wlewu, tzw. PET test [14]. Podsumowując, obecnie w ocenie efektywności hemodializy i dializy otrzewnowej uwzględnia się mocznik i kreatyninę wykorzystując różne wskaźniki opisujące wydajność dializy lub różne definicje tego samego wskaźnika.

### OKRES PRZED DOKTOREM

W latach 2004-2009 wraz z prof. Jackiem Waniewskim oraz prof. Bengtem Lindholmem zajmowałam się analizą teoretyczną współczynników adekwatności dializy oraz symulacjami numerycznymi różnych typów dializy [15–18]. Wykorzystując modele matematyczne kinetyki mocznika symulowałam hemodializę przeprowadzaną 3 razy w tygodniu, hemodializę przeprowadzaną 6 razy na tydzień, ciągłą ambulatoryjną i automatyczną dializę otrzewnową oraz połączenie (u jednego pacjenta) hemodializy i dializy otrzewnowej. W symulacjach wykorzystywałam średnie kliniczne wartości parametrów pacjenta i dializy. Na podstawie symulacji wyznaczałam wartości współczynników adekwatności dializy [15–18]. Analiza teoretyczna oraz symulacje numeryczne uwzględniały w szczególności dwa wskaźniki adekwatności dializy [15–18]:

- *równoważny ciągły klirens* (ang. equivalent continuous clearance, ECC, np. mL/min) oraz
- *współczynnik względnego usuwania substancji* (ang. fractional solute removal, FSR, bezwymiarowy).

ECC jest wyznaczone jako szybkość usuwania substancji ( $M_R/T_c$ ) odniesiona do jej stężenia w surowicy ( $C_{ref}$ ):

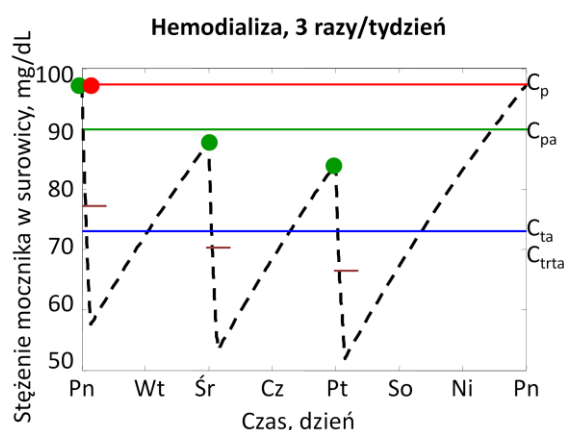
$$ECC_{ref} = \frac{M_R / T_c}{C_{ref}} \quad (1)$$

$ECC_{ref}$  to hipotetyczny, ciągły klirens, który usunąłby masę substancji  $M_R$  – usuwaną często przez terapię przerywaną, w czasie  $T_c$ , przy założeniu stałej wartości stężenia referencyjnego  $C_{ref}$  w organizmie.

FSR jest definiowane jako całkowita masa usuniętej substancji ( $M_R$ ) podzielona przez masę substancji w organizmie pacjenta ( $M_{ref}$ ):

$$FSR_{ref} = \frac{M_R}{M_{ref}} \quad (2)$$

W przypadku terapii przerywanych należy uwzględnić fluktuacje stężenia i masy substancji w organizmie pacjenta. Rys. 1 pokazuje przykład wahania stężenia mocznika w surowicy dla hemodializy przeprowadzanej 3 razy w tygodniu przy długości sesji wynoszącej 4 godziny. Standardowo, sesje hemodializy nie są rozłożone równomiernie w czasie tygodnia z czasem międzodializacyjnym wynoszącym 2-2-3 dni.



**Rys. 1.** Przykład pokazujący stężenie mocznika podczas tygodniowego cyklu 3 sesji hemodializy.

W ogólności można wyróżnić 4 warianty definicji współczynników ECC i FSR związanych z nierównomiernym rozłożeniem dializ w czasie. ECC i FSR mogą się odnosić odpowiednio do 1) maksymalnej, przeddializacyjnej (peak, 'p'), 2) średniej przeddializacyjnej (peak average, 'pa'), 3) średniej dla całego tygodnia (time average, 'ta') lub 4) średniej liczonej dla czasu dializy (treatment time average, 'trta') wielkości stężenia ( $C_{ref}$ ) i masy ( $M_{ref}$ ) substancji w organizmie pacjenta, 'ref' = 'p', 'pa', 'ta' lub 'trta', Rys. 1. Pewne warianty ECC i FSR zostały zaproponowane niezależnie wcześniej przez innych badaczy [10,19–21]. W przypadku terapii ciągłych, np. dla ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej, wahania stężenia i masy substancji w organizmie pacjenta mogą zostać pominięte. We wcześniejszych pracach wykazaliśmy również zależności między FSR i ECC, ECC i K oraz FSR i KT/V [15,16]:

$$FSR_{ref} = \frac{T_c}{V_{ref}} ECC_{ref} \quad (3)$$

$$ECC_{ref} = \frac{C_{trta}}{C_{ref}} \frac{T}{T_c} K + \frac{C_{ta}}{C_{ref}} K_r \quad (4)$$

$$FSR_{ref} = \frac{C_{trta}}{C_{ref}} \frac{K \cdot T}{V_{ref}} + \frac{C_{ta}}{C_{ref}} \frac{K_r \cdot T_c}{V_{ref}} \quad (5)$$

T to czas dializy, natomiast  $T_c$  składa się z czasu dializy (T) i przerw między dializami. Często efektywność leczenia dializami określa się dla czasu tygodnia ( $T_c = 1$  tydzień).  $K_r$  to klirens nerkowy uwzględniany u pacjentów z zachowaną częściową funkcją nerek. Objętość  $V_{ref}$  wyznacza się dzieląc masę przez stężenie ( $V_{ref} = M_{ref}/C_{ref}$ ). K we wzorach (4) - (5) to efektywny klirens zabiegu, definiowany jako masa substancji usunięta przez dializę ( $M_{R,D}$ ) podzielona przez czas zabiegu (T), podzielona przez średnie stężenie tej substancji w surowicy w czasie dializy ( $C_{trta}$ ):

$$K = \frac{M_{R,D}}{T \cdot C_{trta}} \quad (6)$$

U pacjentów anurycznych (bezmoczowych) dla ciągłych terapii dializacyjnych ( $T = T_c$ ), u których dodatkowo można pominąć fluktuacje stężeń substancji w organizmie pacjenta:  $FSR = KT/V$ , a  $ECC = K$ .

ECC oraz FSR mogą posłużyć do oceny adekwatności różnych rodzajów dializy (hemodializy i dializy otrzewnowej), połączenia tych dwóch modalności, dla zabiegów przeprowadzanych z różną częstotliwością oraz do oceny funkcji nerek [15–18].

W okresie przed doktoratem zajmowałam się również analizą transportu wody i substancji w dializie otrzewnowej [22–25]. W szczególności badaliśmy problem utraty ultrafiltracji u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [22,25]. W analizie danych klinicznych wykorzystywaliśmy model membranowy oraz model trójporowy zakładający istnienie trzech rodzajów porów (w ściankach kapilar), przez które zachodzi transport wody i substancji między przedziałem krwi, a dializatem [23–25]. Badania dotyczyły jednak tylko czasu pojedynczego wlewu dializatu do przestrzeni otrzewnowej [22–25].

## OKRES PO DOKTORACIE

W cyklu prac przedstawianym przeze mnie jako 'osiągnięcie naukowe' (**Art. 1 - Art. 5**) badania kinetyczne, ocena wydajności dializy oraz modelowanie matematyczne zostały wykorzystane do analizy oryginalnych danych klinicznych. Ocena efektywności terapii dializacyjnej została rozszerzona na czas jednego tygodnia. I nie była to analiza teoretyczna i symulacje numeryczne, jak w wielu pracach wcześniejszych, ale wykorzystanie opanowanego przeze mnie aparatu do oceny efektywności dializy u pacjentów, u których wykonano szczegółowe pomiary stężeń substancji oraz objętości wody w organizmie. Takie podejście może prowadzić do implikacji klinicznych, ponieważ pokazuje jak ilościowo ocenić efektywność konkretnych terapii. Badania dotyczyły dializy otrzewnowej (**Art. 1**) oraz hemodializy (**Art. 2 - Art. 5**). W analizie hemodializy oprócz standardowo rozważanych substancji (mocznika i kreatyniny) uwzględniono również fosfor i wapń, dla których po raz pierwszy zaproponowano i zastosowano *równoważny ciągły klirens* (ECC) w ocenie wydajności ich usuwania (**Art. 2 – Art. 3 i Art. 5**). Ponadto w analizie kinetyki fosforu zastosowano model matematyczny opisujący przepływy fosforu między wewnętrznym rezerwuarem fosforu, przestrzenią organizmu dostępną dla dializy oraz dializatem (**Art. 3 - Art. 4**). Poniżej omawiam cykl prac (**Art. 1 - Art. 5**) wskazując ważniejsze i ciekawsze aspekty przeprowadzonych badań.

### ***Ocena efektywności dializy otrzewnowej***

W artykule „Dialysis adequacy indices and body composition in male and female patients on peritoneal dialysis” analizujemy efektywność usuwania mocznika i kreatyniny dla oryginalnych danych klinicznych pochodzących od 99 pacjentów (56 mężczyzn) poddawanych *ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej* (**Art. 1**). Badania zostały przeprowadzone w Hospital de Especialidades, Centro Medico Nacional Siglo XXI w Meksyku przez zespół kierowany przez prof. Ramona Paniaguę. U każdego pacjenta wykonano 24-godzinną zbiórkę moczu (w przypadku pacjentów z zachowaną resztkową funkcją nerek) i 4 całodzienne zbiórki dializatu przy następujących schematach dializy: trzy dniowe wymiany z glukozą 1,36% i nocna wymiana z jednym z następujących płynów: 1) glukozą 1,36%, 2) glukozą 2,27%, 3) glukozą 3,86% i 4) ikodekstryną 7,5%. U każdego pacjenta wykonano pomiary antropometryczne oraz oszacowano skład organizmu (m.in. całkowitą objętość

wody, masę tkanki beztłuszczowej i tłuszczowej) metodą bioimpedancyjną (QuadScan 4000, Bodystat, Douglas, Wielka Brytania). Głównym celem **Art. 1** było porównanie wskaźników wydajności dializy dla mężczyzn i kobiet oraz zbadanie wpływu parametrów organizmu pacjenta na wydajność dializy.

Wyznaczono otrzewnowe, indeks (D), i całkowite wskaźniki: KT/V (bezwymiarowy) i KT (L/tydzień) jako:

$$\text{otrzewnowy: } KT / V_{(D)} = 7 \frac{M_{R,D}}{M} = 7 \frac{C_D}{C} \cdot \frac{V_D}{TBW}, \quad (7)$$

$$\text{otrzewnowy: } KT_{(D)} = 7 \frac{M_{R,D}}{C} = 7 \frac{C_D}{C} V_D, \quad (8)$$

$$\text{całkowity: } KT / V = 7 \left( \frac{M_{R,D}}{M} + \frac{M_{R,Urine}}{M} \right) = 7 \left( \frac{C_D}{C} \cdot \frac{V_D}{TBW} + \frac{C_{Urine}}{C} \cdot \frac{V_{Urine}}{TBW} \right), \quad (9)$$

$$\text{całkowity: } KT = 7 \left( \frac{M_{R,D}}{C} + \frac{M_{R,Urine}}{C} \right) = 7 \left( \frac{C_D}{C} V_D + \frac{C_{Urine}}{C} V_{Urine} \right). \quad (10)$$

$M_{R,D}$ , i  $M_{R,Urine}$  to odpowiednio masy substancji w 24-godz. zbiórce dializatu i moczu. M to masa substancji w organizmie pacjenta równa iloczynowi stężenia tej substancji C i jej objętości dystrybucji w organizmie ( $M = C \cdot TBW$ ). W przypadku mocznika i kreatyniny zakłada się objętość dystrybucji równą całkowitej wodzie organizmu (ang. total body water, TBW).  $C_D$  i  $C_{Urine}$  oznaczają odpowiednio stężenia substancji w dializacie i w moczu.  $V_D$  i  $V_{Urine}$  to odpowiednio objętości 24-godz. zbiórki dializatu i moczu. W praktyce klinicznej indeks KT/V jest rutynowo liczony dla mocznika, natomiast dla kreatyniny liczony jest tygodniowy klirens  $Cl_{(1.73/BSA)}$  z normalizacją do powierzchni ciała (ang. body surface area, BSA):

$$\text{całkowity: } Cl_{(1.73/BSA)} = 7 \left( \frac{M_{R,D}}{C} + \frac{M_{R,Urine}}{C} \right) \frac{1,73}{BSA} = 7 \left( \frac{C_D}{C} V_D + \frac{C_{Urine}}{C} V_{Urine} \right) \frac{1,73}{BSA}. \quad (11)$$

W **Art. 1** wskaźniki (7) - (11) policzono zarówno dla mocznika jak i kreatyniny. KT i stosunek stężenia substancji w dializacie do stężenia w osoczu ( $C_D/C$ , dla mocznika i kreatyniny) były podobne dla mężczyzn i kobiet i ogólnie nie zależały od parametrów wielkości ciała, w tym objętości dystrybucji (= TBW), co oznacza, że całkowita wydajność 'systemu transportu otrzewnowego' dla kobiet i mężczyzn jest podobna. Jednak po normalizacji KT do V ( $V = TBW$ ) i klirensu do BSA oba wskaźniki, KT/V i  $Cl_{(1.73/BSA)}$ , były istotnie wyższe u kobiet niż u

mężczyzn. W wieloczynnikowym modelu regresyjnym parametry opisujące rozmiar i skład organizmu pacjenta miały większy wpływ na przewidywane współczynniki wydajności dializy (KT/V, KT i  $Cl_{(1.73/BSA)}$ ) u mężczyzn niż u kobiet.

Główny wniosek płynący z **Art. 1.** jest taki, że ponieważ KT/V zależy w dużym stopniu od wielkości ciała, to sugerowane wartości docelowe powinny uwzględniać rozmiar pacjenta, a zatem również płeć. Obecne wytyczne są jednolite dla wszystkich pacjentów - minimalne tygodniowe KT/V dla mocznika w dializie otrzewnowej powinno wynosić 1,7/tydzień [13]. Takie podejście może skutkować zbyt małą dawką dializy u pacjentów o mniejszych rozmiarach (np. kobiet). W **Art. 1** proponujemy jednocześnie KT jako alternatywny wskaźnik oceniający efektywność dializy otrzewnowej, gdyż mniej zależy od wielkości i składu organizmu oraz płci pacjenta. Z definicji KT (wyznaczane w L na tydzień) jest tym samym, co *równoważny ciągły klirens*.

### ***Fosfor i wapń w niewydolności nerek***

Mocznik i kreatynina są standardowo, od początku terapii dializacyjnych, używane jako markery substancji małocząsteczkowych w ocenie dawki dializy, podczas gdy zidentyfikowano jak dotąd około 100 toksyn mocznicowych podlegających retencji u pacjentów z niewydolnością nerek [26]. Dodatkowym mankamentem używania mocznika i kreatyniny jako 'reprezentantów' innych substancji jest ich mała toksyczność [26]. W ostatnich latach zwraca się szczególną uwagę na fosfor (występujący w płynach ustrojowych w postaci fosforanów), którego wysoki poziom w surowicy, u osób bez i z niewydolnością nerek, został powiązany z podwyższonym ryzykiem zachorowalności na choroby sercowo-naczyniowe [27–30]. Wyższe stężenie fosforu w surowicy prowadzi do dysfunkcji śródbłonna i zwapnień naczyń krwionośnych [27,28]. Z każdym wzrostem stężenia fosforu o 1 mg/dL ryzyko zgonu wzrasta o 18% [31]. Problem jest szczególnie poważny u pacjentów z niewydolnością nerek, gdyż u tych pacjentów nie zachodzi regulacja bilansu fosforu i wapnia poprzez regulację ich wydalania przez nerki [32]. Wielu pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (50% rozpoczynających dializy) ma pozaszkieletowe depozyty wapnia w naczyniach krwionośnych i innych tkankach miękkich, a jednocześnie pacjenci z niewydolnością nerek mają niską gęstość mineralną kości i kilkakrotnie podwyższone ryzyko złamań kości w odniesieniu do ogólnej populacji [33–35].

Osiągnięcie odpowiedniego bilansu masy wapnia i fosforu, co jest kluczowe w kontrolowaniu zaburzeń mineralnych i kostnych u pacjentów poddawanych dializie, wciąż stanowi duże wyzwanie [36]. Jednym z problemów jest to, że skuteczność usuwania fosforu przez standardową hemodializę, przeprowadzaną trzy razy w tygodniu, jest niewystarczająca do zrównoważenia ich spożycia z pokarmem [37–39]. Czynione są wysiłki mające na celu kontrolowanie spożycia fosforu – poprzez ograniczenie żywności zawierającej fosfor, a ponadto większość pacjentów dializowanych przyjmuje doustne środki wiążące fosfor w przewodzie pokarmowym, co zwiększa wydalanie fosforu z kałem [40,41]. W przypadku fosforu obecne wytyczne zalecają u pacjentów dializowanych utrzymanie ‘normalnego stężenia fosforu’ w surowicy (bez definiowania jego wartości) [42,43]. Bilans masy wapnia u pacjentów dializowanych odbywa się głównie poprzez dobór stężenia wapnia w płynie dializacyjnym [44,45]. Obecnie zaleca się stosowanie płynu dializacyjnego o stężeniu wapnia (1,25 mmol/L lub 1,5 mmol/L); uprzednio dopuszczano również stężenie 1,75 mmol/L [43]. O ile zawartość wapnia w płynie dializacyjnym można dostosować do jego poziomu w surowicy, to ogólny bilans masy wapnia nie jest łatwy do oszacowania [37,46–48]. Modyfikacja stężenia wapnia w płynie dializacyjnym wywołuje zmiany nie tylko w stężeniu wapnia w krwi, ale również wpływa na poziom parathormonu, witaminy D i fosforu [49]. Ujemny bilans wapnia podczas dializy może prowadzić do arytmii, hipotensji oraz w dłuższym czasie do nadczynności przytarczyc i obniżonej gęstości mineralnej kości [50]. Długotrwałe wysokie stężenie wapnia w płynie dializacyjnym powoduje, że wapń jest absorbowany do organizmu, co może zwiększać ryzyko zwapnień naczyń krwionośnych i tkanek miękkich. Badanie kinetyki fosforu i wapnia podczas hemodializy daje lepszy wgląd w ogólny bilans tych substancji.

W latach 2011 – 2014 kierowałam projektem “Ocena zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów leczonych dializami” (projekt badawczy własny, Narodowe Centrum Nauki, nr N N518 289840), w którym bardzo szczegółowy protokół pomiarowy pozwolił na dokładne prześledzenie kinetyki mocznika, kreatyniny, fosforu i wapnia, oszacowanie usuwanej masy oraz wyznaczenie wskaźników wydajności dializy dla tych substancji. Badania kliniczne zostały przeprowadzone w Klinice Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie przez zespół kierowany przez prof. Wojciecha Załuskę. Badaniem objęto 25 bezmoczowych pacjentów leczonych za pomocą standardowej hemodializy.

Stężenia mocznika, kreatyniny, fosforu, wapnia i wapnia zjonizowanego w surowicy były oznaczane przed dializą, co godzinę w trakcie trwania dializy, po dializie i 45 min po zakończeniu dializy i co pół godziny w dializacie dla 3 kolejnych sesji hemodializy. W sumie monitorowano 75 sesji hemodializy (3 sesje u 25 pacjentów). Przed każdą z 3 hemodializ, po, i 45 min po zakończeniu przeprowadzano również pomiar bioimpedancyjny (Body Composition Monitor, Fresenius, Niemcy) pozwalający m.in. na oszacowanie całkowitej, zewnątrzkomórkowej i wewnątrzkomórkowej wody organizmu, masy tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej. Czas sesji dializacyjnych został ustalony na 4 godz. i wyniósł średnio  $239 \pm 11$  min.

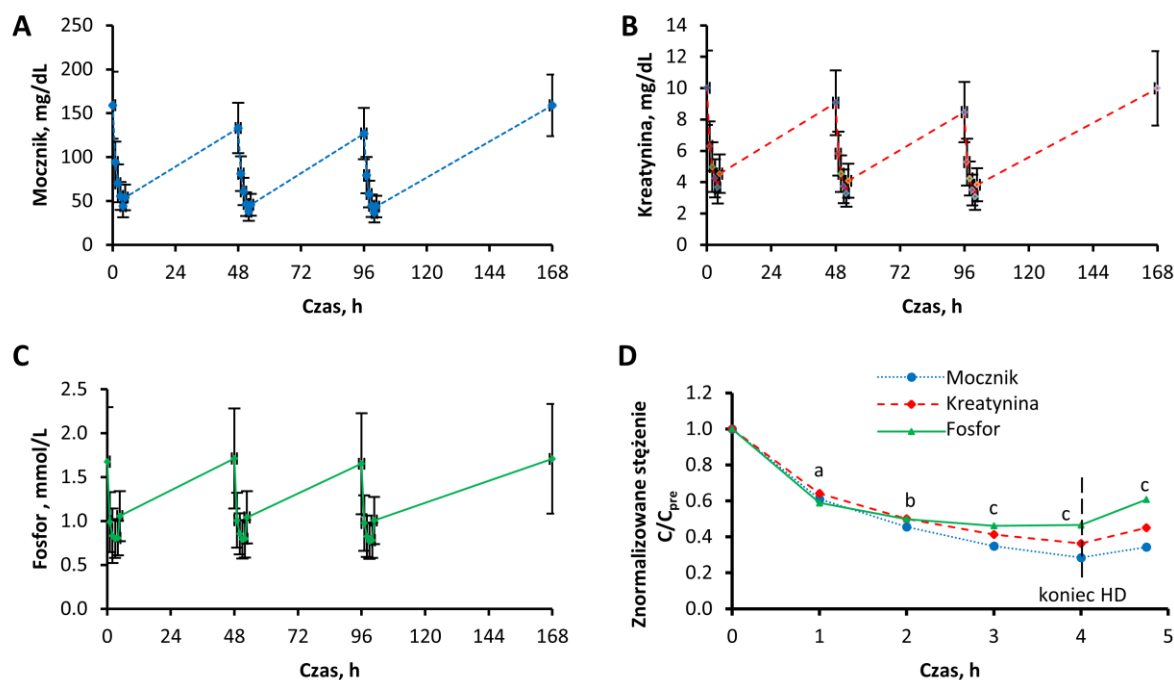
Badania kliniczne przeprowadzone w ramach projektu zostały przeanalizowane w czterech kolejnych pracach (**Art. 2 - Art. 5**).

### ***Kinetyka oraz efektywność usuwania mocznika, kreatyniny i fosforu w hemodializie***

W pracy „Phosphate, urea and creatinine clearances: Haemodialysis adequacy assessed by weekly monitoring” (**Art. 2**) na podstawie pełnego tygodniowego cyklu hemodializ prezentujemy kinetykę mocznika, kreatyniny i fosforu, porównujemy transport tych trzech substancji oraz oceniamy efektywność ich usuwania przez dializę. Rys. 2ABC przedstawia pomierzone stężenia (średnia  $\pm$  SD) mocznika, kreatyniny oraz fosforu w surowicy.

W ocenie wydajności dializy zastosowaliśmy *równoważny ciągły klirens* (ECC), który okazuje się szczególnie przydatny w ocenie usuwania fosforu, ponieważ nie wymaga definiowania przestrzeni dystrybucji fosforu w organizmie pacjenta. Ustalony protokół pomiarowy pozwolił na wyznaczenie wszystkich wariantów ECC (równanie (1), 'ref' = 'p', 'pa', 'ta' lub 'trta', Rys. 1) oraz na porównanie wyników środkowej sesji z wynikami liczonymi dla całego tygodnia.





**Rys. 2.** Stężenia mocznika (panel A), kreatyniny (panel B) oraz fosforu (panel C) w surowicy dla hemodializy przeprowadzanej 3 razy w tygodniu. Panel D przedstawia znormalizowane (do stężenia początkowego) stężenia mocznika, kreatyniny i fosforu dla dializy środkowej. P-wartość <0.05 dla wszystkich par porównań z wyjątkiem (a) dla mocznika vs. fosfor, (b) kreatyniny vs. fosfor i (c) bez wyjątków. Na podstawie Art. 2.

Efektywny klirens dializatora, równanie (6), dla mocznika, fosforu i kreatyniny wyniósł odpowiednio  $191,9 \pm 21,5$ ,  $127,3 \pm 19,8$  i  $116,8 \pm 24,4$  mL/min (**Art. 2**). Tygodniowe ECC<sub>pa</sub> dla mocznika, fosforu i kreatyniny wyniosło odpowiednio  $7,0 \pm 1,0$ ,  $5,4 \pm 1,0$  i  $4,7 \pm 1,0$  mL/min (**Art. 2**). ECC (wszystkie warianty) dla mocznika i kreatyniny było wysoko skorelowane ( $0,73 < R^2 < 0,90$ ,  $p < 0,001$ ) natomiast ECC dla fosforu nie korelowało w ogóle lub słabo z ECC dla mocznika i kreatyniny (**Art. 2**). Wartości ECC obliczane dla dializy środkowej były wyższe od ECC dla całego tygodnia ( $p < 0,01$ ), a dla mocznika i kreatyniny te wielkości były skorelowane przy  $0,70 < R^2 < 0,83$ ,  $p < 0,001$  (**Art. 2**). W przypadku fosforu ECC obliczane dla dializy środkowej było mniej skorelowane z wartościami ECC liczonymi dla całego tygodnia,  $0,38 < R^2 < 0,45$ ,  $p < 0,001$  (**Art. 2**). Nasze badania pokazały, jak bardzo kinetyka fosforu różni się od kinetyki mocznika i kreatyniny (Rys. 2D, **Art. 2**). O ile stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy spada monotonicznie w czasie dializy, to stężenie fosforu stabilizuje się po drugiej godzinie od rozpoczęcia sesji, a u niektórych pacjentów wzrasta przed jej zakończeniem (Rys. 2D, **Art. 2**).

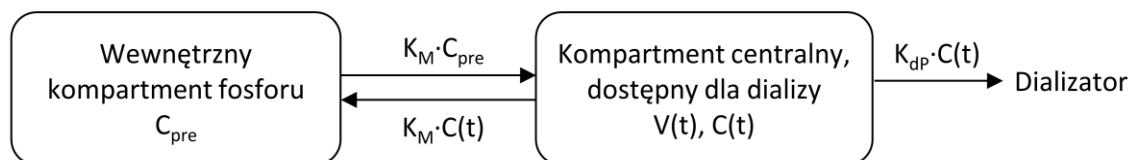
Główny wniosek płynący z **Art. 2** jest taki, że mocznik czy kreatynina nie mogą reprezentować zachowania się fosforu, gdyż ich kinetyka podczas hemodializy znacznie się różni. W **Art. 2** po raz pierwszy zaproponowaliśmy użycie *równowaznego ciągłego klirensu*, ECC, do oceny efektywności tygodniowej dawki dializy pod kątem usuwania fosforu. W **Art. 2** wykazaliśmy również, że wartości ECC liczone dla sesji środkowej (zwykle traktowanej jako reprezentatywną dla całego tygodniowego cyklu dializ) dla mocznika, kreatyniny i fosforu są statystycznie istotnie różne od wartości liczonych dla całego tygodnia; wartości te korelują dobrze dla mocznika i kreatyniny, ale słabiej dla fosforu.

### ***Modelowanie matematyczne kinetyki fosforu w hemodializie***

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek często dochodzi do akumulacji fosforu w organizmie, a całkowity bilans fosforu jest głównie regulowany przez dializę. Modelowanie matematyczne kinetyki fosforu ma na celu oszacowanie całkowitego bilansu masy fosforu w organizmie oraz pogłębienie zrozumienia procesów, które wpływają na jego transport [50]. Dotychczas w literaturze zaproponowano kilka modeli matematycznych do opisu kinetyki fosforu podczas dializy; w niektórych pracach rozpatrywano również czas po dializie [51–57]. Proponowane modele kinetyki fosforu zakładały istnienie jednej [51,52], dwu [53–56] lub czterech [57] przestrzeni dystrybucji (kompartamentów) fosforu w organizmie. O ile w przypadku mocznika i kreatyniny zakłada się, że ich przestrzenią dystrybucji jest całkowita woda organizmu, to dla fosforu nie można w łatwy sposób określić przestrzeni organizmu w jakich występuje, z jaką ilością i jakie są przepływy między tymi przestrzeniami. Szacunkowo 85% całkowitego fosforu organizmu jest w kościach (w postaci hydroksyapatytów), 14-15% znajduje się w komórkach, a mniej niż 1% jest w płynie pozakomórkowym [58,59].

W pracy „Phosphate kinetics during weekly cycle of hemodialysis sessions: Application of mathematical modeling” (**Art. 3**) wraz z dr Janem Poleszczukiem zastosowaliśmy model pseudo-jednokompartamentowy do opisu kinetyki fosforu dla trzech kolejnych sesji hemodializy. Model pseudo-jednokompartamentowy został zaproponowany wcześniej przez Agara i in. do opisu kinetyki fosforu podczas dializy i czasu 1 godz. po jej zakończeniu dla 4-godzinnej, standardowej i krótkiej 2-godzinnej hemodializy [51]. Późniejsze publikacje dostarczyły dalszych interpretacji i walidacji tego modelu [60–64].

W pseudo-jednokompartментowym modelu fosforu zakłada się występowanie ‘dużego’ (bez określania jego wielkości) *wewnętrzny* kompartментu fosforu, który prezentuje zbiorczo rezerwuary fosforu niedostępne bezpośrednio dla dializy, Rys. 3.



**Rys. 3.** Schemat modelu pseudo-jednokompartментowego.

Stężenie w *wewnętrznym* kompartmencie fosforu jest stałe i równe przeddializacyjnemu stężeniu fosforu w surowicy  $C_{pre}$ . Fosfor jest usuwany przez dializator z klirensem  $K_{dp}$  z kompartmentu dostępnego dla dializy, który nazywany jest również *centralnym* kompartmentem fosforu, Rys. 3. Do kompartmentu *centralnego* o objętości  $V$  i stężeniu fosforu  $C$  następuje napływ fosforu z kompartmentu *wewnętrznego* z szybkością  $K_M \cdot C_{pre}$ , gdzie  $K_M$  to klirens mobilizacji fosforu. Fosfor jest deponowany w *wewnętrznym* kompartmencie z szybkością  $K_M \cdot C(t)$ . Zmiana masy w kompartmencie *centralnym*  $d(C \cdot V)$ , to wypadkowa usuwania przez dializator i wymiany fosforu z kompartmentem *wewnętrznym* (**Art. 3**):

$$\frac{d(C \cdot V)}{dt} = K_M (C_{pre} - C(t)) - K_{dp} \cdot C(t). \quad (12)$$

Podczas dializy usuwanie wody zachodzi tylko z kompartmentu *centralnego*, a zmiana jego objętości ( $dV/dt$ ) to różnica między szybkością przyjmowania płynów ( $G_w$ ), a szybkością ultrafiltracji podczas dializy  $Q_{UF}$ :

$$\frac{d(V)}{dt} = G_w - Q_{UF}. \quad (13)$$

$K_{dp}$  i  $Q_{UF}$  mają wartości niezerowe tylko dla czasu dializy. Zakłada się, że objętość  $V$  jest równa lub mniejsza objętości wody pozakomórkowej (w naszym przypadku mierzonej za pomocą bioimpedancji).

Model pseudo-jednokompartментowy może opisać tylko spadek stężenia fosforu w surowicy podczas hemodializy, ale już nie jego powolny wzrost, który jest widoczny pod koniec sesji dializacyjnej. W pracy „Phosphate kinetics in hemodialysis: Application of delayed pseudo one-compartment model” (**Art. 4**) zaproponowaliśmy dodanie opóźnienia  $\tau$ ,

które pozwoliło na odzwierciedlenie obserwowanego klinicznie wzrostu stężenia fosforu w surowicy przed końcem dializy:

$$\frac{d(C \cdot V)}{dt} = K_M (C_{pre} - C(t - \tau)) - K_{dP} \cdot C(t). \quad (14)$$

W modelu pseudo-jednokompartментowym estymowaliśmy 3 parametry: wewnętrzny klirens fosforu  $K_M$  (taki sam dla trzech sesji hemodializy, różny dla każdego pacjenta), początkową objętość kompartментu centralnego  $V_0$  oraz klirens dializatora, który założyliśmy, że może się różnić maksymalnie o 10% od klirensu wyznaczanego z danych eksperymentalnych. Dla modelu z opóźnieniem również było estymowane  $\tau$ . Klirens dializatora  $K_{dP}$  wyznaczano wykorzystując częste pomiary stężeń fosforu  $C_d$  w dializacie:

$$K_{dP} = \frac{1}{T \cdot C_{trta}} \int_0^T (Q_d + Q_{UF}) C_d(t) dt, \quad (15)$$

gdzie  $T$  to czas hemodializy,  $C_{trta}$  - średnie stężenie fosforu w surowicy w czasie zabiegu,  $Q_d$  - szybkość przepływu dializatu.

Do minimalizacji błędu między modelem, a danymi eksperymentalnymi użyliśmy funkcji 'lsqnonlin'; 'ode45' do numerycznego rozwiązania równania (12) i 'dde23' do rozwiązania równania (14) z opóźnieniem (MATLAB, MathWorks, USA).

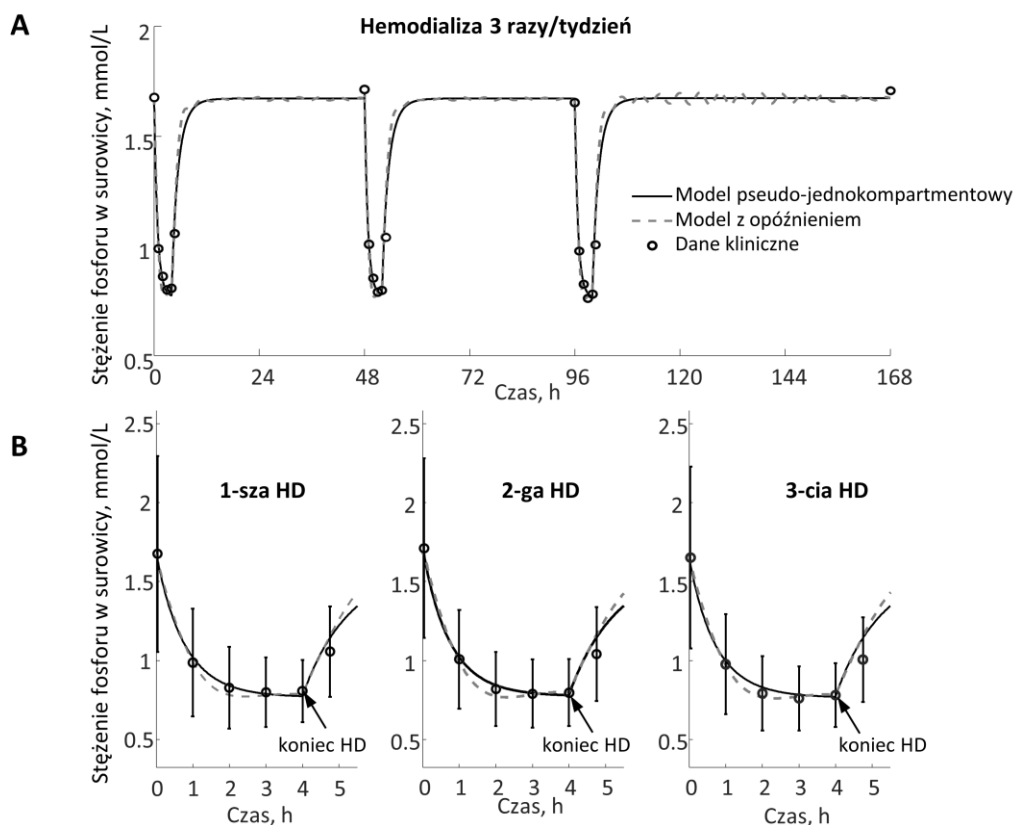
W celu oszacowania zgodności modelu z danymi eksperymentalnymi wyznaczano *średni błąd względny* (ang. average relative error):

$$\text{Średni błąd względny} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left| \frac{C_i^{\text{pomiar}} - C_i^{\text{model}}}{C_i^{\text{pomiar}}} \right|, \quad (16)$$

gdzie  $N$  to liczba próbek krwi pobranych od jednego pacjenta, a  $C_i^{\text{pomiar}}$  i  $C_i^{\text{model}}$  to odpowiednio zmierzone i modelowane stężenie fosforu w surowicy w  $i$ -tej próbce.

Rys. 4 przedstawia wyniki modelowania matematycznego stężenia fosforu w cyklu 3 kolejnych hemodializ za pomocą modelu pseudo-jednokompartментowego, równanie (12), i tegoż modelu z opóźnieniem, równanie (14), (**Art. 3** - **Art. 4**). Średni błąd względny, równanie (16), wyniósł  $0,065 \pm 0,038$  i  $0,068 \pm 0,032$  odpowiednio dla modelu standardowego i modelu z opóźnieniem ( $p = 0,2$ ). Dla obu modeli jakość dopasowania nie była równa we wszystkich punktach czasowych ze znacząco większym błędem dla pomiaru

przeprowadzanego w 45 min po zakończeniu dializy ( $0,130 \pm 0,081$  dla modelu standardowego i  $0,130 \pm 0,078$  dla modelu z opóźnieniem). Średnie błędy względne między modelem a danymi eksperymentalnymi wyznaczone dla początku i końca dializy nie różniły się istotnie między modelami i dla modelu standardowego wyniosły odpowiednio  $0,042 \pm 0,069$  dla początku i  $0,040 \pm 0,049$  dla końca dializy.



**Rys. 4.** Wyniki modelowania matematycznego stężenia fosforu w surowicy dla cyklu 3 kolejnych sesji hemodializy (HD) za pomocą modelu pseudo-jednokompartментowego (linia ciągła) i modelu pseudo-jednokompartментowego z opóźnieniem (linia przerywana) vs. dane kliniczne (punkty). Panel B stanowi powiększenie panelu A dla czasu trzech hemodializ. Na podstawie Art. 3 i Art. 4.

Podczas hemodializy obserwuje się szybki początkowy spadek stężenia fosforu w surowicy, następnie około 2 godziny dializy stężenie osiąga plateau, a przed zakończeniem dializy u niektórych pacjentów wzrasta mimo ciągłego usuwania w dializatorze (Rys. 2C, Rys. 4). Średnio, podczas hemodializy stężenie fosforu spada około 50%. Po zakończeniu hemodializy obserwuje się szybki wzrost stężenia fosforu w surowicy ( $C_{45\text{min,post}}/C_{\text{post}} - 1 = 0,30 \pm 0,06$ , gdzie  $C_{\text{post}}$  i  $C_{45\text{min,post}}$  to odpowiednio stężenie na końcu i 45 min po zakończeniu dializy). Według modelu pseudo-jednokompartментowego 5 godz. po zakończeniu hemodializy stężenie fosforu w surowicy osiąga 97% wartości przeddializacyjnej (Rys. 2C vs. Rys. 4A), co jest w zgodzie z badaniami DeSoi i in. [65].

Usunięta masa fosforu w czasie tygodnia szacowana z danych eksperymentalnych wyniosła  $88 \pm 30$  mmol, natomiast według standardowego modelu pseudo-jednokompartamentowego była  $85 \pm 28$  mmol, co jest porównywalne z wcześniejszymi doniesieniami o pacjentach leczonych standardową hemodializą [37,38,66,67], (**Art. 3**). Zastosowanie modelu pseudo-jednokompartamentowego pozwoliło również na oszacowanie masy fosforu wpływającej i wypływającej z kompartmentu *centralnego*. Tygodniowo do kompartmentu *centralnego* wpływało  $1,86 \pm 0,60$  mol fosforu z kompartmentu *wewnętrznego* (Rys. 3), wypływało  $1,78 \pm 0,58$  mol, a  $85 \pm 28$  mmol było usuwane przez dializę (**Art. 3**).

Klirens mobilizacji fosforu  $K_M$  regulujący wpływ/wypływ fosforu do/z kompartmentu *centralnego* korelował pozytywnie ze spadkiem stężenia fosforu ( $C_{post}/C_{pre}$ ) w surowicy podczas dializy ( $R = 0,92$ ,  $p < 0,001$  dla  $K_M$  vs.  $C_{post}/C_{pre}$ ), natomiast negatywnie ze stężeniem przeddializacyjnym  $C_{pa}$  ( $R = -0,59$ ,  $p < 0,001$  dla  $K_M$  vs.  $C_{pa}$ ).  $K_M$  korelował również z *równowaznym ciągłym klirensem* (z wszystkim wariantami ECC, równanie (1)), (**Art. 3**). U osób starszych wewnętrzny klirens fosforu  $K_M$  był niższy ( $R = -0,53$ ,  $p < 0,01$  dla  $K_M$  vs. wiek). Szybkość mobilizacji fosforu, tj.  $K_M \cdot C_{pre}$ , była dodatnio skorelowana z objętością wody wewnątrzkomórkowej ( $R = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ).

Stężenie fosforu w surowicy na końcu dializy  $C_{end}$  było średnio wyższe od stężenia w 3-ciej godzinie  $C_{3h}$ ;  $C_{end}/C_{3h} > 1$ ,  $p = 0,015$  (**Art. 4**). Model z opóźnieniem pozwolił na opis wzrostu stężenia fosforu w ostatniej godzinie dializy, w odróżnieniu od standardowego modelu pseudo-jednokompartamentowego, który może opisać tylko monotoniczny spadek stężenia. Średni czas opóźnienia wyniósł  $\tau = 40,3 \pm 23,7$  min (zakres 6,0 – 75,8 min) i korelował ze śróddializacyjnym wzrostem stężenia fosforu  $C_{end}-C_{3h}$  ( $R = 0,93$ ,  $p < 0,001$ ) oraz z wewnętrznym klirensem mobilizacji fosforu  $K_M$  ( $R = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ), (**Art. 4**). Opóźnienie  $\tau$  wprowadzone do modelu może być interpretowane w ten sposób, że jest to czas potrzebny mechanizmom regulującym stężenie fosforu w surowicy na reakcję.

Kontrola fosforu w surowicy u pacjentów dializowanych jest istotnym problemem klinicznym. Zaletą badań przeprowadzonych w **Art. 3** i **Art. 4** było zastosowanie po raz pierwszy modelu pseudo-jednokompartamentowego do opisu kinetyki fosforu (dla dializy i okresu między dializami) dla pełnego tygodniowego cyklu trzech hemodializ mogąc jednocześnie wykorzystać dane eksperymentalne, przy częstym próbkowaniu w krwi (co

godzinę) i w dializacie (co pół godziny). Dodanie przez nas opóźnień do modelu pseudo-jednokompartimentowego pozwoliło na opis wzrostu stężenia fosforu w surowicy obserwowanego w czwartej godzinie dializy. Badania kliniczne oraz ich analiza w **Art. 2 - Art. 4** za pomocą modelu matematycznego pozwoliły na dokładny opis kinetyki fosforu, wyznaczenie wskaźników wydajności oraz prześledzenie zależności między parametrami modelu, a parametrami pacjenta i dializy. Model pseudo-jednokompartimentowy nie daje odpowiedzi skąd napływa fosfor do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, ale pozwala na wyznaczenie przepływu masy między dializatorem, przestrzenią dostępną dla dializy i wewnętrznym rezerwuarem fosforu.

### ***Wapń w hemodializie***

Jednym z celów dializy jest wyrównywanie zaburzeń bilansu wapnia u pacjentów z niewydolnością nerek. Kontrola bilansu odbywa się głównie poprzez dobór jego stężenia w płynie dializacyjnym. Problem oszacowania bilansu wapnia podczas dializy komplikuje występowanie różnych form wapnia w osoczu i w płynie dializacyjnym [59,68]. Standardowo, w surowicy wapń zjonizowany stanowi 50%, wapń skompleksowany (z małymi anionami) 5-10%, a wapń związany z białkami 40-45% wapnia całkowitego [68]. W surowicy i w płynie dializacyjnym można oznaczyć wapń całkowity i wapń zjonizowany, dodatkowo w płynie dializacyjnym wapń skompleksowany oszacować jako ich różnicę. W surowicy można tylko zgrubnie oszacować stężenie wapnia skompleksowanego.

W **Art. 5** przeanalizowaliśmy przepływ wapnia w dializatorze. Średnio, podczas hemodializy, stężenie wapnia zjonizowanego w płynie dializacyjnym istotnie zmalało, a wapnia skompleksowanego wzrosło, co oznacza, że wapń zjonizowany był absorbowany z płynu dializacyjnego, podczas gdy wapń skompleksowany był usuwany z organizmu do dializatu. Na wejściu dializatora średnie zmierzone stężenie wapnia zjonizowanego w osoczu wynosiło  $1,02 \pm 0,14$  mmol/L, a w płynie dializacyjnym  $1,06 \pm 0,09$  mmol/L; stężenie wapnia całkowitego w osoczu było  $2,18 \pm 0,18$  mmol/L, a w płynie dializacyjnym  $1,35 \pm 0,12$  mmol/L (**Art. 5**). W analizie przepływu masy rozróżniliśmy dwa rodzaje transportu: dyfuzyjny i konwekcyjny. Transport konwekcyjny szacowaliśmy jako iloczyn ultrafiltracji i stężenia wapnia na wyjściu dializatora. Transport dyfuzyjny – jako różnicę między całkowitą usuniętą masą, a masą usuniętą na drodze konwekcji. Zaobserwowaliśmy

większy transport konwekcyjny wapnia całkowitego, zjonizowanego i skompleksowanego dla hemodializy przeprowadzanej po 3-dniowej przerwie międzodializacyjnej, niż po dializie przeprowadzanej po przerwie 2-dniowej, co było związane z różnicą w ultrafiltracji ( $2,99 \pm 0,82$  L vs.  $2,19 \pm 0,76$  L,  $p < 0,001$ ).

Sumarycznie, spośród 25 pacjentów, u których monitorowano 3 kolejne hemodializy, u 17 pacjentów tygodniowy bilans wapnia był ujemny, tj. wapń był usuwany z organizmu do dializatu, jednakże w przypadku 8 pacjentów bilans wapnia był dodatni – doszło do absorpcji wapnia z płynu dializacyjnego. Podczas hemodializy w przestrzeni pozakomórkowej średnie stężenie wapnia całkowitego wzrosło. Masa wapnia całkowitego i zjonizowanego w przedziale zewnątrzkomórkowym zmniejszyła się podczas hemodializy u pacjentów, u których całkowity bilans wapnia był ujemny, natomiast pozostała niezmieniona u pacjentów, u których doszło do absorpcji wapnia z płynu dializacyjnego (**Art. 5**). Wahania stężeń w kompartmentcie zewnątrzkomórkowym były zależne od zmian objętości tego kompartmentu.

Do oceny wydajności hemodializy pod kątem usuwania wapnia jako pierwsi zaproponowaliśmy i zastosowaliśmy *równoważny ciągły klirens* (ECC), (**Art. 5**). Uwzględniliśmy tylko wariant ECC odnoszący się do średniego stężenia wapnia w surowicy ( $ECC_{ta}$ , równanie (1)), ze względu na małe fluktuacje stężenia wapnia w surowicy. Średnia, tygodniowa wartość ECC dla wapnia całkowitego wyniosła 0.25 mL/min. Wartości ECC były na ogół niskie i ujemne dla wapnia zjonizowanego (ze względu na to, że był absorbowany, a nie usuwany z organizmu). ECC dla wapnia skompleksowanego było dodatnie.

W **Art. 5** po raz pierwszy przeanalizowaliśmy rolę dwóch różnych form wapnia, zjonizowanego i skompleksowanego z małymi jonami, w bilansie masy wapnia podczas hemodializy. Również przedstawiliśmy ilościowo kinetykę wapnia i bilans masy w przestrzeni pozakomórkowej dla pełnego tygodniowego cyklu trzech sesji hemodializy. Jako pierwsi zaproponowaliśmy i zastosowaliśmy *równoważny ciągły klirens* do oceny adekwatności hemodializy pod kątem usuwania wapnia.



## **Podsumowanie**

Dyscyplina *biocybernetyka i inżynieria biomedyczna* łączy w sobie: biocybernetykę, szeroko rozumianą inżynierię, biologię i medycynę. Wymaga wiedzy i umiejętności z zakresu matematyki, informatyki, fizyki czy chemii w zależności od obszaru prowadzonych badań. W cyklu prac, które przedstawiam jako 'osiągnięcie naukowe' metody inżynierii biomedycznej zostały zastosowane na potrzeby nefrologii. W szczególności, rozbudowana analiza danych klinicznych (badania mechanizmów transportu substancji i wody, analiza statystyczna, modelowanie matematyczne) doprowadziły do znacznej poprawy stanu wiedzy na temat procesów zachodzących w organizmie pacjenta i w systemie pacjent-dializator. Zastosowanie nowych metod oceny skuteczności dializy, w odniesieniu do klinicznie istotnych substancji, fosforu i wapnia, może zapoczątkować wprowadzenie takiej oceny do praktyki klinicznej.

Badania kinetyczne, ocena wydajności dializy oraz modelowanie matematyczne zostały przeprowadzone w oparciu o oryginalny materiał kliniczny. Zbiory danych medycznych analizowane w cyklu prac (**Art. 1 - Art. 5**) pochodziły od pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych terapii nerkozastępczej (dializie otrzewnowej w **Art. 1** i hemodializie w **Art. 2 - Art. 5**). Dane kliniczne dotyczące dializy otrzewnowej zostały zebrane przez współpracujący z nami zespół nefrologów z ośrodka Centro Medico Nacional Siglo XXI w Meksyku, natomiast dane dotyczące hemodializy zostały pozyskane podczas realizacji kierowanego przeze mnie projektu "Ocena zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów leczonych dializami" (projekt badawczy własny, Narodowe Centrum Nauki, 2011-2014). To co wyróżnia te badania, to częste próbkowanie w surowicy (co godzinę) i w dializacie (co pół godziny) dla cyklu trzech kolejnych sesji hemodializy. W obu badaniach klinicznych oprócz pomiarów stężeń substancji w surowicy i w dializacie przeprowadzono szczegółowe pomiary antropometryczne pacjentów oraz zbadano skład organizmu metodą bioimpedancji. Badania kinetyczne oraz ocena efektywności dializy pod względem usuwania mocznika i kreatyniny były prowadzone w pracach **Art. 1 - Art. 2**, fosfor był analizowany w **Art. 2 - Art. 4**, a wapń był tematem badań **Art. 5**. Model matematyczny kinetyki fosforu został wykorzystany w **Art. 3 - Art. 4**. Analiza wyników badań klinicznych pacjentów dializowanych odpowiednio dobranymi metodami inżynierii biomedycznej może

mieć bezpośrednie implikacje kliniczne, ponieważ pokazuje jak ilościowo ocenić wydajności poszczególnych terapii pod względem usuwania konkretnych substancji.

W ocenie wydajności dializy dla wszystkich rozważanych substancji posłużyliśmy się *równoważnym ciągłym klirenssem (ECC)*. W odróżnieniu od KT/V używanego obecnie, ECC ma taką samą definicję i taki sam wymiar ilościowy w różnych rodzajach dializy (hemodializy i dializy otrzewnowej). Niewątpliwą zaletą ECC jest większa wrażliwość na czas i częstość sesji dializacyjnych, niż KTV. W publikacjach **Art. 1** - **Art. 3** i **Art. 5** ECC zastosowano w ocenie wydajności usuwania mocznika, kreatyniny, fosforu i wapnia. Jako pierwsi zaproponowaliśmy i zastosowaliśmy ECC do oceny adekwatności dializy pod kątem usuwania fosforu i wapnia. ECC nie wymaga definiowania objętości dystrybucji substancji w organizmie, co jest szczególnie użyteczne w przypadku takich substancji jak fosfor i wapń, dla których trudno je określić.

Obecnie w praktyce klinicznej w ocenie adekwatności dializy standardowymi markerami są mocznik i kreatynina, a ocena dawki hemodializy odbywa się średnio raz na miesiąc na podstawie pomiarów stężeń mocznika dla dializy środkowej. W naszej pracy (**Art. 2**) pokazujemy jednak, że mocznik czy kreatynina nie mogą reprezentować zachowania się fosforu, gdyż ich kinetyka podczas dializy znacznie się różni. **Art. 2** został zauważony przez czasopismo *Nephrology Dialysis Transplantation*, w którym, w sekcji 'Cutting-edge renal science: In focus' znalazł się komentarz do naszego artykułu: „the study reminds us that dialysis treatments are more variable even when perfectly controlled in an experimental set-up and that extrapolation of solute removal from one solute to another includes major uncertainties. This is especially important for phosphate quantification” [69]. W **Art. 2** pokazujemy również, że pomiar dawki dializy wykonany dla dializy środkowej nie jest średnią pomiarów dla całego tygodnia. Wartości ECC obliczane dla dializy środkowej były statystycznie istotnie wyższe, niż ECC obliczane dla całego tygodnia (**Art. 2**). Tym, co również odróżnia fosfor od mocznika czy kreatyniny jest jego duża toksyczność. Hiperfosfatemia została powiązana z podwyższonym ryzykiem zachorowalności, głównie na choroby sercowo-naczyniowe oraz zwiększoną umieralnością [27–31].

Zgłębienie procesów transportu fosforu oraz ocena całkowitego bilansu fosforu u pacjentów dializowanych to ważne kwestie, gdyż w tej grupie pacjentów bardzo często dochodzi do retencji fosforu w organizmie. W **Art. 3** i **Art. 4** zastosowaliśmy model

matematyczny, który pozwolił opisać kinetykę fosforu dla tygodniowego cyklu 3 sesji hemodializy. Model umożliwił oszacowanie ilościowe przepływu fosforu między wewnętrznym rezerwuarem fosforu w organizmie, przestrzenią organizmu dostępną dla dializy i dializatorem. Dodanie przez nas do standardowego modelu pseudo-jednokompartimentowego 'opóźnienia' pozwoliło odzwierciedlić napływ fosforu do przestrzeni zewnątrzkomórkowej pod koniec dializy z innych partii organizmu. Model nie wyjaśnia mechanizmów i nie definiuje przestrzeni z jakiej napływa fosfor, chociaż kwestia ta budzi zainteresowanie wielu badaczy. Według Daugirdasa „It is unknown where the storage pool of phosphorus lies” [38]. Lemoine i in. sugerują, że podczas dializy fosfor może być uwalniany z przestrzeni wewnątrzkomórkowej, w odpowiedzi na zmniejszające się stężenie fosforu w surowicy [70]. Inna możliwość, to uwalnianie fosforu z tkanki kostnej. O ile przebudowa całej tkanki kostnej to długi proces, jednak z pewnej małej objętości kości może następować szybka wymiana fosforu i wapnia z płynem pozakomórkowym [59]. Pytanie pozostaje nadal otwarte, czeka na dalsze badania kliniczne i zastosowanie bardziej wyrafinowanego modelu matematycznego. Niemniej jednak nasza implementacja modelu i jego weryfikacja w oparciu o dane kliniczne zyskała ostatnio uznanie w pracy oceniającej modele matematyczne kinetyki fosforu dla hemodializy [71]. W ocenie uwzględniającej model (przejrzystość, argumentację, parametry) oraz projekt badania i weryfikację w oparciu o dane kliniczne i wyciągnięte wnioski nasze badanie (**Art. 3**) uzyskało najwięcej punktów ex-aequo z pracą Agara i in. [51,71].

Badania kinetyczne różnych substancji w terapiach dializacyjnych są szczególnie ważne w przypadku wprowadzania na rynek nowych technologii, dla których należy oszacować wydajność. Wynikami naszych prac (**Art. 2 - Art. 3, Art. 5**) posilkowali się badacze konstruujący 'noszoną sztuczną nerkę' [72], naukowcy zajmujący się innowacyjnym systemem NxStage do przeprowadzania częstej hemodializy w domu pacjenta [73,74] jak również inżynierowie konstruujący urządzenie do ciągłego pomiaru stężenia fosforu w płynie dializacyjnym [75]. Urządzenia do przeprowadzania dializy są rozwijane od kilkudziesięciu lat. Ja w swoich badaniach naukowych patrzę na wynik terapeutyczny u pacjenta.

Głównym celem dializy jest usuwanie z organizmu wody i toksyn mocznicowych, które podlegają retencji u pacjentów z niewydolnością nerek. W przeprowadzonych badaniach (**Art. 1 – Art. 5**) analiza kinetyki mocznika, kreatyniny, fosforu i wapnia pozwoliła na oszacowanie transportu tych substancji między krwią, a płynem dializacyjnym. W ocenie wydajności dializy otrzewnowej i hemodializy zastosowano *równoważny ciągły klirens*. Modelowanie matematyczne kinetyki fosforu prowadzono w kontekście ilościowego opisu procesów (pato)fizjologicznych. Do oryginalnych elementów przeprowadzonych badań można zaliczyć:

- zaproponowanie i zastosowanie *równoważnego ciągłego klirensu* (ECC) do oceny efektywności hemodializy pod kątem usuwania fosforu i wapnia, co umożliwia ilościową ocenę tej terapii,
- opis kinetyki fosforu za pomocą modelu matematycznego dla tygodniowego cyklu 3 sesji hemodializy i jego weryfikację przeprowadzoną z wykorzystaniem oryginalnych danych klinicznych,
- jakościową modyfikację modelu pseudo-jednokompartimentowego, uzyskaną dzięki dodaniu opóźnienia, co pozwoliło na odzwierciedlenie obserwowanego klinicznie wzrostu stężenia fosforu w surowicy pod koniec hemodializy mimo ciągłego usuwania w dializatorze,
- ilościowy opis przepływu wapnia zjonizowanego i skompleksowanego między przestrzenią zewnątrzkomórkową a dializatem dla pełnego tygodniowego cyklu 3 sesji hemodializy (zbadanie roli wapnia skompleksowanego i zjonizowanego).

Badania kinetyczne oraz modelowanie matematyczne dializy pozwoliły na rzetelną ocenę efektywności terapii dializacyjnych. Analizowane przez nas dane kliniczne nie były łatwe do pozyskania (około 400 całodziennych zbiórek dializatu i kilkadziesiąt ziórek moczu u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej, oznaczenia stężeń substancji w surowicy co godzinę i w dializacie co pół godziny dla 3 sesji u pacjentów na hemodializie); należy więc oczekiwać, że wyniki uzyskane na podstawie tak dokładnych protokołów pomiarowych są wiarygodne i będą pomocne innym badaczom zgłębiającym tę tematykę.

### ***Kierunki dalszych badań***

W okresie przed doktoratem zajmowałam się głównie analizą wydajności dializy pod kątem usuwania mocznika i kreatyniny. Po doktoracie największy nacisk położyłam na bilans fosforu i wapnia u pacjentów dializowanych. W dalszych badaniach chciałabym zgłębiać zagadnienie metabolizmu mineralnego, ponieważ w odróżnieniu od mocznika i kreatyniny, wapń i fosfor to elementy wielu biologicznie ważnych struktur i procesów – istotnych dla funkcjonowania organizmu. Fosfor to m.in. składnik DNA, RNA, ATP, błony komórkowej (fosfolipidy). Oba pierwiastki stanowią główny budulec kości i współuczestniczą w gospodarce kwasowo-zasadowej. Wapń wpływa na kurczliwość mięśni, krzepnięcie krwi i przewodzenie impulsów nerwowych [59]. Wiele mechanizmów kontrolujących homeostazę wapnia ma udział w regulacji gospodarki fosforanowej. Obniżone stężenie jonów wapnia w płynie pozakomórkowym powoduje wydzielanie parathormonu (w przytarczycach), który zwiększa stężenie wapnia na trzy sposoby: 1) zwiększa reabsorpcję wapnia w nerkach, 2) zwiększa wchłanianie wapnia i fosforu w jelitach poprzez zwiększoną produkcję kalcytriolu (najbardziej aktywnej postaci witaminy D) oraz 3) stymuluje resorpcję kości [32]. Najnowsze doniesienia literaturowe podkreślają rolę czynnika wzrostu fibroblastów-23, który wydzielany w kościach w odpowiedzi na zwiększony poziom fosforu, wiąże się białkiem Klotho hamując wydzielanie kalcytriolu oraz wpływa na przytarczyce obniżając poziom parathormonu [76–78]. Metabolizm mineralny jest regulowany poprzez bardzo złożone i nie do końca poznane mechanizmy. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek sytuacja jest o tyle niekorzystna, że brak nerkowej regulacji bilansu wapnia i fosforu oraz jest obniżona lub całkiem wstrzymana produkcja kalcytriolu w nerkach. Dochodzi do retencji fosforu w organizmie, podwyższonego stężenia czynnika wzrostu fibroblastów-23 w osoczu, niedoborów witaminy D i Klotho oraz zwapnień naczyń krwionośnych [29]. Fosfor i wapń nie są ‘pasywnymi’ substancjami jak mocznik czy kreatynina. Regulacja ich poziomów i przepływy między przestrzeniami organizmu to aktywne procesy, co wpływa na bilans masy wapnia i fosforu u pacjentów poddawanych dializie. Temat jest rozległy i trudny, ale ważny i chciałabym się nim zająć w sposób kompleksowy w moich dalszych badaniach.

Obecnie, w celu ilościowego oszacowania zaburzeń mineralnych i kostnych u pacjentów z niewydolnością nerek, zajmuję się analizą bardzo obszernego materiału klinicznego z Instytutu Karolińskiego (Szwecja). Baza danych dotyczy pacjentów, u których

podczas transplantacji nerki w pobranym wycinku tętnicy oznaczono stopień zwapnienia. Baza zawiera informacje antropometryczne, demograficzne, genetyczne, oznaczenia biochemiczne, wyniki różnych testów i daje możliwość uzyskania całościowego obrazu gospodarki mineralnej i kostnej w tej grupie pacjentów. Aktualnie wykorzystując różne metody bioinformatyczne pracujemy nad selekcją cech związanych ze zwapnieniami naczyń krwionośnych.

Inne badania, które prowadzę i chciałabym kontynuować to analiza fali pulsu. Kierunek ten wiąże się do pewnego stopnia ze zwapnieniami naczyń krwionośnych, ponieważ zwapnienia zmieniają elastyczność ścian naczyń krwionośnych. Prędkość fali tętna (ang. pulse wave velocity, PWV) jest uznanym standardem w ocenie sztywności tętnic [79,80].

### **3. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (po doktoracie)**

Część prac dotyczących modelowania kinetycznego oraz wydajności hemodializy i dializy otrzewnowej, opublikowanych po doktoracie, nie została przeze mnie włączona w skład cyklu przedstawianego przeze mnie jako 'osiągnięcie naukowe', ponieważ albo były kontynuacją i rozszerzeniem badań prowadzonych przed doktoratem [81–83], albo były pracami teoretycznymi [81,84] lub przeglądowymi [85,86]. W publikacji „Can the diverse family of dialysis adequacy indices be understood as one integrated system?” znajduje się pozytywna odpowiedź na pytanie postawione w tytule [81]. W artykule „Adequacy indices for dialysis in acute renal failure: kinetic modeling” wskaźniki: *równoważny ciągły klirens* (ECC) oraz *współczynnik względnego usuwania substancji* (FSR) zostały zastosowane do oceny adekwatności *przedłużonej, niskowydajnej codziennej dializy* (ang. sustained low-efficiency daily dialysis, SLEDD) i *ciągłej żyłno-żyłnej hemofiltracji* (ang. continuous veno-venous hemofiltration, CVVH) u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek [83]. Używając dwukompartamentowego modelu ze zmienną objętością przeprowadziłam symulacje numeryczne kinetyki mocznika i kreatyniny w SLEDD i CVVH zakładając 'średnie parametry dializy' i 'średnie parametry pacjenta' jak w oryginalnym badaniu klinicznym Ratanarata i in. [87]. Metodologicznie ważne jest, aby współczynniki wydajności dializy u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek estymować przy użyciu definicji ECC i FSR dla pacjentów niestabilnych metabolicznie, u których usuwana masa substancji może nie być równa masie wygenerowanej [83]. Zajmowałam się również oceną ultrafiltracji i adekwatności dializy

otrzewnowej pod kątem usuwania mocznika i kreatyniny dla różnych kombinacji płynów dializacyjnych [82]. Głównym wynikiem tej pracy było pokazanie, że używanie wyłącznie płynu z glukozą 1,36% (4 wymiany) oraz przy 3 wymianach z glukozą 1,36% i jednej wymianie z glukozą 2,27% ultrafiltracja i KT/V dla mocznika są mniejsze niż zalecane normy [82]. W innej pracy zbadaliśmy, czy najczęściej używane warianty ECC i FSR zależą od szybkości generacji substancji, której dotyczą [84]. Pokazaliśmy, że w ogólności ECC i FSR nie zależą od średniej szybkości generacji u pacjentów stabilnych metabolicznie, aczkolwiek mogą zależeć od fluktuacji szybkości generacji [84]. Szersze, ale bardziej podstawowe omówienie modelowania kinetycznego i zagadnień adekwatności dializy znalazło się w rozdziale „Kinetic modeling and adequacy of dialysis” [85], natomiast rozdział „Therapeutic removal of uremic toxins by peritoneal dialysis” poświęciliśmy zagadnieniom kinetyki i usuwania różnych toksyn w dializie otrzewnowej [86]. W rozdziałach [85,86] wykonałam symulacje numeryczne kinetyki mocznika i  $\beta_2$ -mikroglobuliny dla różnych typów hemodializy (standardowej, codziennej krótkiej i codziennej nocnej) i dla dializy otrzewnowej, na podstawie których policzyłam ECC i FSR dla tych substancji.

W latach 2011 – 2012 byłam na rocznym pobycie w Divisions of Renal Medicine and Baxter Novum, Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Karolinska Institute (Sztokholm, Szwecja), gdzie realizowałam projekt badawczy „Mathematical modeling and risk assessment based on genetic, epigenetic and phenotypic biomarkers in patients with chronic kidney disease” w ramach programu “Mobilność Plus” prowadzonego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Wówczas, oprócz badań dotyczących dializy otrzewnowej [82,86] wraz z grupą szwedzką oraz prof. Leonem Bobrowskim i dr Tomaszem Łukaszukiem z Politechniki Białostockiej, rozpoczęliśmy prace nad problemem selekcji cech związanych z analizowanym wynikiem klinicznym. Celem było wyselekcjonowanie cech związanych ze stanami zapalnymi (wysoki poziom białka C-reaktywnego) u pacjentów z niewydolnością nerek. Problem polegał na tym, że dane zgromadzone w Instytucie Karolińskim zawierały dużą liczbę cech (pomiarów antropometrycznych, biochemicznych, badań genetycznych, innych badań medycznych) dla stosunkowo małej liczby pacjentów. Stosując metodę *zrelaksowanej liniowej separowalności* (ang. relaxed linear separability, RLS) wyselekcjonowaliśmy 60 cech spośród 285, które pozwoliły na predykcję zapaleń w grupie 225 pacjentów z błędem walidacji krzyżowej

(procedura *leave-one-out*) mniejszym niż 2% [88]. Późniejsza publikacja dotyczyła interpretacji klinicznej wyselekcjonowanych cech [89].

W roku 2017 zaangażowałam się w opracowanie dwóch rozdziałów do tomu „Modelowanie procesów fizjologicznych i patologicznych” należącego do serii „Inżynieria biomedyczna. Podstawy i zastosowania” [50,90]. W rozdziale „Modelowanie transportu wody i substancji w pozaustrojowym oczyszczaniu krwi” brałam udział w opracowaniu sekcji dotyczących modelowania kompartmentowego, pozaustrojowego oczyszczania krwi, modeli kinetycznych hemodializy i ilościowej oceny terapii oczyszczania krwi [90]. W rozdziale „Modelowanie metabolizmu mineralnego” przedstawiłam modele matematyczne homeostazy wapnia, fosforu i przebudowy kości oraz kinetyki fosforu i bilansu wapnia w dializie [90].

W latach 2014-2018 byłam wykonawcą i zajmowałam się koordynowaniem prac projektu “Matematyczne modelowanie propagacji fali pulsu dla celów diagnostyki sercowo-naczyniowej u pacjentów hemodializowanych” (OPUS, Narodowe Centrum Nauki), którego kierownikiem był prof. Jacek Waniewski. Pomiar fali pulsu (ciśnienia) w tętnicy promieniowej przeprowadzono przed, w trakcie i po zabiegu hemodializy u 35 pacjentów oraz u 32 osób grupy kontrolnej w Klinice Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie przy pomocy tonometru aplanacyjnego (SphygmoCor, AtCor Medical, Australia). Hemodializa miała wpływ na kilka istotnych parametrów fali pulsu: zmalało ciśnienie skurczowe, wysokość tętna, ciśnienie podbicia oraz czas wyrzutu, natomiast czas rozkurczu oraz współczynnik mówiący o perfuzji mięśnia sercowego uległy zwiększeniu. W ramach projektu opracowano model matematyczny drzewa tętniczego, który był w stanie dla poszczególnych pacjentów odzwierciedlić profil fali pulsu w tętnicy promieniowej jak również wynik modelu był zbieżny z falą pulsu w aorcie, wyznaczaną przez urządzenie SphygmoCor. Model matematyczny pozwala na estymację szybkości fali pulsu (ang. pulse wave velocity, PWV), sztywności dużych i małych tętnic, wyrzutu serca oraz momentu maksymalnego wyrzutu serca, oporów i podatności naczyń włosowatych. PWV silnie korelowało ze sztywnością dużych tętnic. PWV oraz sztywność dużych i małych tętnic wyznaczone przed hemodializą były istotnie wyższe u pacjentów dializowanych niż w grupie kontrolnej. Wyniki projektu zostały opracowane w formie trzech artykułów [91–93].



#### 4. Podsumowanie całości dorobku publikacyjnego

Efektom mojej pracy naukowej po doktoracie jest 14 artykułów znajdujących się w bazie Journal Citation Reports oraz Web of Science o łącznym IF = 36,107 (442 pkt. MNiSW), (Art. 1 - Art. 5), [81–84,88,89,91–93]. W 13 pracach jestem pierwszym lub drugim autorem. Napisałam samodzielnie 1 rozdział w monografii, a w 3 innych jestem pierwszym autorem [50,85,86,90]. Jestem współautorem 20 doniesień konferencyjnych, które zostały opublikowane w czasopiśmie indeksowanym przez Journal Citation Reports oraz 11 opublikowanych w materiałach pokonferencyjnych.

W okresie przed doktoratem opublikowałam 7 artykułów w czasopiśmie z bazy Web of Science [16–18,22–25], 3 artykuły w czasopiśmie spoza tej listy oraz 4 artykuły w materiałach konferencyjnych, jak również byłam współautorem 16 doniesień konferencyjnych opublikowanych w czasopiśmie indeksowanym przez Journal Citation Reports oraz 3 doniesień opublikowanych w materiałach konferencyjnych.

Liczba cytowań wszystkich moich publikacji według bazy Web of Science wynosi 149, w tym 101 bez autocytań. Mój indeks Hirscha według bazy Web of Science wynosi 9.

.....*Małgorzata Dębowska*.....  
*Małgorzata Dębowska*



## 5. Literatura

- 1 Delanaye P. Too much nephrology? The CKD epidemic is real and concerning. A CON view. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:581–584.
- 2 Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD prevalence varies across the European general population. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2135–2147.
- 3 Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, Callaghan AO, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis 2016;1–18.
- 4 Debska-Slizien A, Rutkowski B, Rutkowski P, Korejwo G, Gellert R. Stan terapii nerkozastępczej w Polsce. *Nefrol i Dializoterapia Pol* 2018;22:1–8.
- 5 Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Afentakis N, Ambühl PM, et al. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: A summary. *Clin Kidney J* 2018;11:108–122.
- 6 Twardowski ZJ. My studies of hemodialysis adequacy from March 1969 to May 1973. *Artif Organs* 2019;1–2.
- 7 Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985;28:526–534.
- 8 Waniewski J, Lindholm B. Fractional solute removal and KT/V in different modalities of renal replacement therapy. *Blood Purif* 2004;22:367–376.
- 9 Li Z, Lew NL, Lazarus JM, Lowrie EG. Comparing the urea reduction ratio and the urea product as outcome-based measures of hemodialysis dose. *Am J Kidney Dis* 2000;35:598–605.
- 10 Lowrie EG, Chertow GM, Lew NL, Lazarus JM, Owen WF. The urea {clearance x dialysis time} product (Kt) as an outcome-based measure of hemodialysis dose. *Kidney Int* 1999;56:729–737.
- 11 Rocco M, Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco M V., et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *Am J Kidney Dis* 2015;66:884–930.
- 12 Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, Basci A, Canaud B, Fouque D, et al. EBP guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:ii5–ii21.
- 13 Adequacy of peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:ix24–ix27.
- 14 Twardowski ZJ. PET--a simpler approach for determining prescriptions for adequate dialysis therapy. *Adv Perit Dial* 1990;6:186–91.
- 15 Debowska M, Waniewski J, Lindholm B. Dialysis adequacy indices for peritoneal dialysis and hemodialysis. *Adv Perit Dial* 2005;21:94–97.
- 16 Waniewski J, Debowska M, Lindholm B. Theoretical and numerical analysis of different adequacy indices for hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood Purif* 2006;24:355–366.
- 17 Debowska M, Waniewski J, Lindholm B. An integrative description of dialysis adequacy indices for different treatment modalities and schedules of dialysis. *Artif Organs* 2007;31:61–69.
- 18 Debowska M, Waniewski J, Lindholm B. Bimodal dialysis: Theoretical and computational investigations of adequacy indices for combined use of peritoneal dialysis and hemodialysis. *ASAIO J* 2007;53:566–575.
- 19 Casino FG, Lopez T. The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1574–81.
- 20 Keshaviah PR, Nolph KD, Van Stone JC. The peak concentration hypothesis: a urea kinetic approach to comparing the adequacy of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and hemodialysis. *Perit Dial Int* 1989;9:257–260.

- 21 Gotch F. The current place of urea kinetic modelling with respect to different dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:10–14.
- 22 Waniewski J, Sobiecka D, Debowska, Malgorzata Heimburger O, Werynski A, Lindholm B. Fluid and solute transport in CAPD patients before and after permanent loss of ultrafiltration capacity. *Int J Artif Organs* 2005;28:976–986.
- 23 Waniewski J, Debowska M, Lindholm B. Ultrafiltration and absorption in evaluating aquaporin function from peritoneal transport of sodium. *Perit Dial Int* 2007;27:687–690.
- 24 Waniewski J, Debowska M, Lindholm B, Medicine R, Institutet K. How accurate is the description of transport kinetics in peritoneal dialysis according to different versions of the three-pore model? *Perit Dial Int* 2008;28:53–60.
- 25 Waniewski J, Debowska M, Lindholm B, Institutet K. Water and solute transport through different types of pores in peritoneal membrane in CAPD patients with ultrafiltration failure. *Perit Dial Int* 2009;29:664–669.
- 26 Vanholder RC, Glorieux GL. An overview of uremic toxicity. *Hemodial Int* 2003;7:156–161.
- 27 Cozzolino M, Ciceri P, Galassi A. Hyperphosphatemia: a novel risk factor for mortality in chronic kidney disease. *Ann Transl Med* 2019;7:55–55.
- 28 Scialla JJ, Wolf M. Roles of phosphate and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease. *Nat Publ Gr* 2014;10:268–27849.
- 29 Vervloet MG, Sezer S, Massy ZA, Johansson L, Cozzolino M, Fouque D, et al. The role of phosphate in kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2016;13:27–38.
- 30 Kanbay M, Goldsmith D, Akcay A, Covic A. Phosphate - The silent stealthy cardiorenal culprit in all stages of chronic kidney disease: A systematic review. *Blood Purif* 2009;27:220–230.
- 31 Palmer SC, Hayen A, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GFM. Serum levels of phosphorus , parathyroid hormone , and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease. *JAMA* 2011;305:1119–1127.
- 32 Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1257–1272.
- 33 Ott SM. Therapy for patients with CKD and low bone mineral density. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:681–692.
- 34 Eddington H, Sinha S, Kalra PA. Vascular calcification in chronic kidney disease: A clinical review. *J Ren Care* 2009;35:45–50.
- 35 Torres PAU, Cohen-Solal M. Evaluation of fracture risk in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2017;30:653–661.
- 36 Cozzolino M. CKD-MBD KDIGO guidelines: How difficult is reaching the ‘target’? *Clin Kidney J* 2018;11:70–72.
- 37 Messa P, Cerutti R, Brezzi B, Alfieri C, Cozzolino M. Calcium and phosphate control by dialysis treatments. *Blood Purif* 2009;27:360–368.
- 38 Daugirdas JT. Removal of phosphorus by hemodialysis. *Semin Dial* 2015;28:620–623.
- 39 Gotch F, Kotanko P, Handelman G, Levin N. A kinetic model of calcium mass balance during dialysis therapy. *Blood Purif* 2007;25:139–149.
- 40 Vervloet MG, Brandenburg VM, Bover J, Brandenburg V, Covic A, Cozzolino M, et al. Circulating markers of bone turnover. *J Nephrol* 2017;30:663–670.
- 41 Kuhlmann MK. Practical approaches to management of hyperphosphatemia: Can we improve the current situation? *Blood Purif* 2006;25:120–124.

- 42 Beto J, Bhatt N, Gerbeling T, Patel C, Drayer D. Overview of the 2017 KDIGO CKD-MBD Update: Practice Implications for Adult Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr* 2019;29:2–15.
- 43 KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7:1–59.
- 44 Gotch FA. ProCon debate: The calculation on calcium balance in dialysis lowers the dialysate calcium concentrations (pro part). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2994–2996.
- 45 Drüeke TB, Touam M. Calcium balance in haemodialysis - Do not lower the dialysate calcium concentration too much (con part). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2990–2993.
- 46 Gonzalez-Parra E, Gonzalez-Casaus ML, Arenas MD, Sainz-Prestel V, Gonzalez-Espinoza L, Muñoz-Rodríguez MA, et al. Individualization of dialysate calcium concentration according to baseline pre-dialysis serum calcium. *Blood Purif* 2014;38:224–233.
- 47 Basile C, Libutti P, Di Turo AL, Vernaglione L, Casucci F, Losurdo N, et al. Effect of dialysate calcium concentrations on parathyroid hormone and calcium balance during a single dialysis session using bicarbonate hemodialysis: A crossover clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2012;59:92–101.
- 48 van der Sande FM, Ter Meulen KJA, Kotanko P, Kooman JP. Dialysate calcium levels: Do they matter? *Blood Purif* 2018;1–6.
- 49 Jean G, Mayor B, Hurot JM, Deleaval P, Lorriaux C, Zaoui E, et al. Biological impact of targeted dialysate calcium changes in haemodialysis patients: The key role of parathyroid hormone. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:176–182.
- 50 Dębowska M. Modelowanie metabolizmu mineralnego; in Cieśllicki T, Lipniacki J, Waniewski J (eds): Tom 1. Modelowanie procesów fizjologicznych i patologicznych. Torbicz W. [red.] Inżynieria biomedyczna. Podstawy i zastosowania. Warszawa, Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, ISBN: 978-83-7837-055-0, 2017, pp 175–190.
- 51 Agar BU, Akonur A, Lo YC, Cheung AK, Leypoldt JK. Kinetic model of phosphorus mobilization during and after short and conventional hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2854–2860.
- 52 Sugisaki H, Onohara M, Kunitomo T. Phosphate in dialysis patients. *Am Soc Artif Intern Organs* 1983;28:38–43.
- 53 Pogglichsch H, Estelberger W, Petek W, Zitta S, Ziak E. Relationship between generation and plasma concentration of anorganic phosphorus. In vivo studies on dialysis patients and in vitro studies on erythrocytes. *Int J Artif Organs* 1989;12:524–532.
- 54 Heaf J, Jensen S. Normalised cellular clearance of creatinine, urea and phosphate. *Nephron* 1994;67:197–202.
- 55 Heaf JG, Jensen SB, Jensen K, Ali S, Von Jessen F, Von F. The cellular clearance theory does not explain the post-dialytic small molecule rebound. *Scand J Urol Nephrol* 1998;32:350–355.
- 56 Ruggeri A, Giove S, Nordio M. New models of phosphate kinetics in dialysis patients. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol - Proc* 1997;5:2132–2134.
- 57 Spalding EM, Chamney PW, Farrington K. Phosphate kinetics during hemodialysis: Evidence for biphasic regulation. *Kidney Int* 2002;61:655–667.
- 58 Kuro-o M. Klotho, phosphate and FGF-23 in ageing and disturbed mineral metabolism. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:650–660.
- 59 Hall JE, Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. Philadelphia, PA, Saunders Elsevier, 2011.

- 60 Agar BU, Akonur A, Cheung AK, Leypoldt JK. A simple method to estimate phosphorus mobilization in hemodialysis using only predialytic and postdialytic blood samples. *Hemodial Int* 2011;15:S9–S14.
- 61 Agar BU, Troidle L, Finkelstein FO, Kohn OF, Akonur A, Leypoldt JK. Patient-specific phosphorus mobilization clearance during nocturnal and short daily hemodialysis. *Hemodial Int* 2012;16:491–496.
- 62 Leypoldt JK, Agar BU, Akonur A, Culleton BF. Phosphorus kinetics during hemodiafiltration: Analysis using a pseudo-one-compartment model. *Blood Purif* 2013;35:59–63.
- 63 Leypoldt JK, Agar BU, Akonur A, Hutchcraft AM, Story KO, Culleton BF. Determinants of phosphorus mobilization during hemodialysis. *Kidney Int* 2013;84:841–848.
- 64 Leypoldt JK, Akonur A, Agar BU, Culleton BF. Physiologic volume of phosphorus during hemodialysis: Predictions from a pseudo one-compartment model. *Hemodial Int* 2012;16:15–19.
- 65 DeSoi CA, Umans JG. Phosphate kinetics during high-flux hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1214–1218.
- 66 Kuhlmann MK. Management of hyperphosphatemia. *Hemodial Int* 2006;10:338–345.
- 67 Švára F, Lopot F, Valkovský I, Pecha O. Phosphorus removal in low-flux hemodialysis, high-flux hemodialysis, and hemodiafiltration. *ASAIO J* 2016;62:176–181.
- 68 Nordin BEC. Calcium homeostasis. *Clin Biochem* 1990;23:3–10.
- 69 Basile C, Schneditz D. Haemodialysis adequacy monitoring for phosphate: An old problem with new solutions? *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:9–11.
- 70 Lemoine S, Fournier T, Kocevar G, Belloi A, Normand G, Ibarrola D, et al. Intracellular Phosphate Dynamics in Muscle Measured by Magnetic Resonance Spectroscopy during Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015;1–7.
- 71 Laursen SH, Vestergaard P, Hejlesen OK. Phosphate kinetic models in hemodialysis: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2018;71:75–90.
- 72 Gura V, Rivara MB, Bieber S, Munshi R, Smith NC, Linke L, et al. A wearable artificial kidney for patients with end-stage renal disease. *JCI Insight* 2016;1:1–15.
- 73 Brunati CCM, Gervasi F, Casati C, Querques ML, Montoli A, Colussi G. Phosphate and calcium control in short frequent hemodialysis with the NxStage system one cyler: Mass balance studies and comparison with standard thrice-weekly bicarbonate dialysis. *Blood Purif* 2018;45:334–342.
- 74 Leypoldt JK, Weinhandl ED, Collins AJ. Volume of urea cleared as a therapy dosing guide for more frequent hemodialysis. *Hemodial Int* 2018;1–8.
- 75 Michalec M, Fiedoruk-Pogrebniak M, Matuszkiewicz-Rowińska J, Tymecki Ł, Koncki R. Biomedical monitoring of phosphate removal by hemodialysis. *J Pharm Biomed Anal* 2016;126:9–13.
- 76 Kuro-o M. The Klotho proteins in health and disease. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:27–44.
- 77 Kuro-o M. Klotho and endocrine fibroblast growth factors: marker of chronic kidney disease progression and cardiovascular complications? *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:15–21.
- 78 Christov M, Neyra JA, Gupta S, Leaf DE. Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho in AKI. *Semin Nephrol* 2019;39:57–75.
- 79 Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588–2605.

- 80 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1925–1938.
- 81 Waniewski J, Debowska M, Lindholm B. Can the diverse family of dialysis adequacy indices be understood as one integrated system? *Blood Purif* 2010;30:257–265.
- 82 Paniagua R, Debowska M, Ventura M de J, Ávila-Díaz M, Prado-Uribe C, Mora C, et al. Ultrafiltration and dialysis adequacy with various daily schedules of dialysis fluids. *Perit Dial Int* 2012;32:545–551.
- 83 Debowska M, Lindholm B, Waniewski J. Adequacy indices for dialysis in acute renal failure: Kinetic modeling. *Artif Organs* 2010;34:412–419.
- 84 Waniewski J, Debowska M, Lindholm B. Are dialysis adequacy indices independent of solute generation rate? *ASAIO J* 2014;60:90–94.
- 85 Debowska M, Lindholm B, Waniewski J. Kinetic Modeling and adequacy of dialysis; in Angelo Carpi CD and GT (ed): *Progress in Hemodialysis - From Emergent Biotechnology to Clinical Practice*. IntechOpen, 2011, p 3–26, ISBN: 978-953-307-377-4.
- 86 Debowska M, García-López E, Waniewski J, Lindholm B. Therapeutic removal of uremic toxins by peritoneal dialysis; in Niwa T (ed): *Uremic toxins*. John Wiley & Sons, ISBN: 978-1-118-13513-6, 2012, pp 331–357.
- 87 Ratanarat R, Permpikul C, Ronco C. Renal replacement therapy in acute renal failure: Which index is best for dialysis dose quantification? *Int J Artif Organs* 2007;30:235–243.
- 88 Bobrowski L, Łukaszuk T, Lindholm B, Stenvinkel P, Heimbürger O, Axelsson J, et al. Selection of genetic and phenotypic features associated with inflammatory status of patients on dialysis using relaxed linear separability method. *PLoS One* 2014;9:e86630.
- 89 Luttrupp K, Debowska M, Łukaszuk T, Bobrowski L, Carrero JJ, Qureshi AR, et al. Genotypic and phenotypic predictors of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2016;1–8.
- 90 Dębowska M, Jung A, Pietribiasi M, Poleszczuk J, Pstraś L, Stachowska-Piętka J. Modelowanie transportu wody i substancji w pozaustrojowym oczyszczaniu krwi; in Cieśliski K, Lipniacki T, Waniewski J (eds): *Tom 1. Modelowanie procesów fizjologicznych i patologicznych*. Torbicz W. [red.] *Inżynieria biomedyczna. Podstawy i zastosowania*. Warszawa, Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, ISBN: 978-83-7837-055-0, 2017, pp 11–46.
- 91 Poleszczuk J, Debowska M, Dabrowski W, Wojcik-Zaluska A, Zaluska W, Waniewski J. Subject-specific pulse wave propagation modeling : Towards enhancement of cardiovascular assessment methods. *PLoS One* 2018;13:e0190972.
- 92 Poleszczuk J, Debowska M, Dabrowski W, Wojcik-Zaluska A, Zaluska W, Waniewski J. Patient-specific pulse wave propagation model identifies cardiovascular risk characteristics in hemodialysis patients. *PLOS Comput Biol* 2018;14:e1006417.
- 93 Debowska M, Poleszczuk J, Dabrowski W, Wojcik-Zaluska A, Zaluska W, Waniewski J. Impact of hemodialysis on cardiovascular system assessed by pulse wave analysis. *PLoS One* 2018;13:e0206446.