

**Profesor dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk**

**Warszawa 26.05 2020r**

**specjalista chorób wewnętrznych,**

**nefrologii, endokrynologii, geriatrici**

**i transplantologii klinicznej**

Zgodnie z Uchwałą Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM z dnia 15.05. 2020r przedstawiam ocenę rozprawy doktorskiej lekarza medycyny **Michała Małka** pt.; **Ocena wpływu niedokrwienia na stopień uszkodzenia nerki mierzony z użyciem NGAL u pacjentów poddanych organooszczędzającej resekcji guza nerki.**

Promotorem pracy jest **dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz** z Oddziału Urologii Międzyleskiego Szpitala Specjalistycznego w Warszawie

Doktorant podjął się trudnego zadania z pogranicza urologii i nefrologii.

Dowodzi to Jego kreatywności, odwagi i dużej wiedzy. Temat pracy jest bardzo aktualny a rozstrzygnięcie problemu bardzo istotne .

Praca liczy 112 stron, ma dość typowy układ dla tego typu opracowań.

Wstęp – obejmujący ogólne informacje i podstawy naukowe do wykonania pracy liczy 36 stron. Jest bardzo ważną częścią pracy, uzasadniająca podjęcie się problemu i ma duży zasób dobrze przedstawionej wiedzy. Autor omawia problemy historyczne i merytoryczne i robi to w sposób bardzo ciekawy. Ta część to także duża ilość własnych materiałów zdjęciowych, własnych autora. Omawiane są zalety i wskazania do operacji nerkooszczędzających (NSS), historia tej koncepcji leczenia jej ograniczenia i zalety w porównaniu z innymi metodami mniej lub bardziej inwazyjnymi. Omówione są metody zapobiegające uszkodzeniu nerek i różnice w operacjach w i bez niedokrwienia. Przedstawiono

też naukowe podstawy oceny uszkodzenia nerek , autor w tym zakresie wykazał się sprawnością i wiedzą nefrologiczną. Rozdział omawiany ma właściwą objętość, nie zawiera zbędnych informacji, zróżnicowany charakter i szeroki zakres wiedzy urologiczno-nefrologicznej poparty materiałem fotograficznym autora czyni tę część bardzo interesującą i wartościową.

Jest to bardzo wartościowa część pracy.

Kolejny rozdział to cele pracy. Jest ich pięć, dobrze skonstruowanych i przemyślanych.

Dalsze części pracy to;

-materiał i metody

- omówienie wyników ( omówiono poniżej).

-dyskusja- dyskusja przedstawiona na 13 stronach jest bardzo ciekawa, treściwa i uzasadnia wnioski. Jest to bardzo dobra część pracy, dowodzi umiejętności autora w analitycznym myśleniu i analizie dużej ilości danych literaturowych i własnych wyników. Ten rozdział mógłby być połączony z omówieniem wyników (również omówiono poniżej)

-wnioski-łącznie 5- analiza patrz poniżej

-bibliografia – dobrze dobrana, liczy łącznie 148 pozycji. Są także pojedyncze pozycje polskie. Przeważają pozycje z ostatnich lat, anglojęzyczne. Bardzo dobra część pracy

-załączono streszczenia w języku polskim i angielskim, są dobrze przygotowane, oddają w właściwy sposób wartość i sens pracy.

Celem rozprawy jest przede wszystkim oszacowanie, czy okres niedokrwienia nerki dłuższy niż 20 minut istotnie zwiększa stopień jej uszkodzenia. Podjęto również próbę wyjaśnienia, czy NGAL może być przydatny w szacowaniu pooperacyjnej niewydolności nerek u pacjentów którzy przebyli częściową nefrektomię oraz czy stężenie kreatyniny jest wartościowym parametrem rokowniczym w tej grupie pacjentów. Oszacowano także wpływ wieku, utraty krwi, utraty hemoglobiny i średnicy resekowanego guza na uszkodzenie nerki podczas NSS. Celem pracy jest również ustalenie korelacji utraty krwi i utraty hemoglobiny podczas NSS.

Praca ma charakter dość innowacyjny, jest to projekt prospektywny, zaaprobowany przez Komisję Bioetyczną. Wszyscy opracowani pacjenci byli operowani w dwóch ośrodkach – Klinice Urologii CSK MSWiA w Warszawie oraz Oddziale Urologii Międzyleskiego Szpitala Specjalistycznego w Warszawie. Było to możliwe w sytuacji doktoranta ponieważ pracował w obydwu tych ośrodkach i jest z nimi związany. Takie wykorzystanie materiału z dwóch klinik jest zawsze trudne, jednak doktorant poradził sobie bardzo dobrze z tym problemem.

Pacjenci byli informowani o możliwości wzięcia udziału w badaniu i podpisywali formularz świadomej zgody na wzięcie udziału w badaniu. Operacja była przeprowadzana z zachowaniem wszelkich zasad dobrej sztuki lekarskiej i wykonywali ją doświadczeni operatorzy a o wyborze metody NSS z niedokrwieniem lub bez decydowano śródoperacyjnie.

Analizie poddano 99 kolejnych chorych operowanych organooszczędzająco z powodu guza nerki w latach 2015-2016. U wszystkich chorych zbierano dane kliniczne i oznaczano stężenie kreatyniny i hemoglobiny przed – i po operacji. Do ostatecznej analizy włączono 52 chorych (30 mężczyzn i 22 kobiety; wiek średni 64 lata +/- 11 lat), u których zbadano pełny profil

stężenia NGAL w osoczu oraz w moczu (próbki pobierano przed zabiegiem oraz po upływie 2-, 6-, 24-, 48 godzin po zabiegu) w okresie okołoperacyjnym. Pozostali pacjenci zostali wyłączeni z analizy z powodu niekompletnych lub niediagnostycznych wyników badań. Porównano wyniki w dwóch grupach: bez z niedokrwienia (n=30) i z niedokrwieniem (n=22). Spośród grupy z niedokrwieniem wyodrębniono dwie podgrupy: z niedokrwieniem trwającym poniżej i powyżej 20 minut celem dodatkowej analizy porównawczej. Analiza statystyczna przeprowadzona została przy pomocy programu Statistica v.13.1. Stosowane adekwatne testy statystyczne.

Wykazano istotny statystycznie wzrost stężenia NGAL po operacji, przy czym nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami bez- i z niedokrwieniem. Na tej podstawie wykazano, że czasowe zamknięcie szypuły nerkowej podczas operacji nerkooszczędzającej guza nie zwiększa istotnie stopnia uszkodzenia narządu. Analiza w podgrupach wykazała, że czas ciepłego niedokrwienia w przedziale od 20 do 33 minut także nie wpływa na wzrost stopnia uszkodzenia nerki. Dodatkowo nie wykazano korelacji wzrostu stężenia NGAL z wiekiem chorego, średnicą guza, utratą śródoperacyjną krwi i spadkiem stężenia hemoglobiny, podobnie jak nie wykazano korelacji stężenia NGAL i kreatyniny w surowicy krwi. Stwierdzono, że kreatynina nie jest czułym wskaźnikiem uszkodzenia niedokrwiennej nerki. Wykazano także, że w grupie pacjentów operowanych w niedokrwieniu śródoperacyjna utrata krwi ściśle koreluje z największym spadkiem pooperacyjnym hemoglobiny. W grupie operowanej bez niedokrwienia nie stwierdzono korelacji spadku stężenia hemoglobiny ze śródoperacyjną utratą krwi.

Wyniki przedstawiono na 37 rycinach i w 21 tabelach w tekście pracy. Pozwala to na łatwe czytanie pracy.

Rozdział omówienie wyników jest dobrze przygotowany i szczegółowo omawia uzyskane wyniki badań. Zacytuję tylko najistotniejsze sposrzeżenia; wykazano, że średnie stężenie kreatyniny przed operacją wyniosło 0,86 mg/dl . Średnie stężenie kreatyniny w kolejnych dobach pooperacyjnych nie przekroczył wartości 1,2 mg/dl i wyniósł 1,04 mg/dl w dobie 0, 1,08 mg/dl w pierwszej dobie i 0,97 mg/dl w kolejnych dobach. Średnia wielkość resekowanych guzów wyniosła 3,5 cm. Średnia utrata krwi w trakcie zabiegu wyniosła 200ml.

Udowodniono brak korelacji między czasem zamknięcia naczyń nerkowych a zmiennymi analizowanymi w badaniu. Wykazano, że czas ciepłego niedokrwienia przekraczający 20 minut nie wpływa istotnie statystycznie na wzrost NGAL i kreatyniny a więc także nie powoduje wzrostu stopnia uszkodzenia nerki w badanej grupie. Wartości analizowanych w badaniu zmiennych nie różnią się istotnie statystycznie między grupą pacjentów, u których czas zamknięcia naczyń nerkowych był niższy niż 20 minut a grupą pacjentów, u których czas ten trwał 20 minut i więcej. Jedynie wartości zmiennej „kreatynina doba 0” były istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów z dłuższym czasem ciepłego niedokrwienia ( $p = 0,042$ ).

Nie stwierdzono korelacji między stężeniem NGAL a rozmiarem guza – wzrost NGAL nie zależy od średnicy guza ( $p < 0,05$ ).

Stwierdzono słabą dodatnią korelację między kreatyniną w dobie 0 a stężeniem NGAL w moczu po 6h:  $\rho = 0,310$ ;  $p < 0,05$ . Stwierdzono silną korelację dodatnią między kreatyniną w kolejnych dobach a stężeniem NGAL w moczu po 48h:  $\rho = 0,579$ ;  $p < 0,05$  Pozostałe współczynniki korelacji nie są istotne statystycznie. Wszystkie wyniki NGAL z osocza nie korelowały ze stężeniem kreatyniny.

5.5. Wynik zależności wzajemnej między wartościami stężeń NGAL (w osoczu i moczu) i stężeniem kreatyniny a wiekiem pacjentów, rozmiarem guza, utratą śródoperacyjną krwi i pooperacyjnym spadkiem hemoglobiny

Wykazano istotną statystycznie (przy  $p < 0,05$ ) umiarkowaną dodatnią korelację między wiekiem pacjenta a stężeniem NGAL w osoczu po 24h. Pozostałe

współczynniki korelacji nie są istotne statystycznie – tzn. nie stwierdzono zależności między zmiennymi.

Udowodniono także, że nie ma korelacji między czasem clumpingu a GFR. Potwierdzono, że wartości GFR nie różnią się istotnie statystycznie między grupą pacjentów, u których czas clumpingu był niższy niż 20 minut a grupą pacjentów, u których clumping trwał 20 minut i więcej. Różnice wartości zmiennej „GFR w dobie 0” nie osiągnęły istotności statystycznej: są jednak niższe w grupie pacjentów z dłuższym czasem clumpingu ( $p = 0,053$ ). Nie wykazano korelacji średnicy resekowanego guza ze spadkiem GFR.

Analizie poddano największy odnotowany spadek hemoglobiny w okresie pooperacyjnym. Potwierdzono brak wpływu czasu zamknięcia naczyń nerkowych na pooperacyjny spadek hemoglobiny -współczynnik korelacji Spearmana ( $p=0,208$ ). Udowodniono brak korelacji między pooperacyjnym spadkiem hemoglobiny a śródoperacyjną utratą krwi  $p=0,214$ .

Nie wykazano także żadnej wzajemnej korelacji pomiędzy parametrami takimi jak wiek, utrata śródoperacyjna krwi, spadek pooperacyjny hemoglobiny i rozmiar guza.

Wnioski- łącznie 5, odpowiadają na założone cele pracy i wynikają z analizy wyników i przeprowadzonej dyskusji, cytuję.

1. Czasowe zamknięcie szypuły nerkowej podczas operacji nerkooszczędzającej guza nie zwiększa istotnie stopnia uszkodzenia narządu mierzonego wzrostem NGAL a spadek GFR nie jest stwierdzany nawet jeśli czas niedokrwienia nerki trwał ponad 20, do 33 minut.
2. Zarówno wiek chorego jak i średnica resekowanego guza nie były przyczyną ostrego uszkodzenia nerek mierzonego stężeniami NGAL
3. Brak korelacji stężeń NGAL ze stężeniami kreatyniny sugeruje małą czułość badania kreatyniny jako markera ostrego niedokrwiennego uszkodzenia nerek

4. Utrata śródoperacyjna krwi oraz pooperacyjny spadek hemoglobiny nie zwiększają stopnia uszkodzenia nerki podczas operacji nerkooszczędzającej.
5. W grupie pacjentów operowanych w niedokrwieniu śródoperacyjna utrata krwi ściśle koreluje z największym spadkiem pooperacyjnym hemoglobiny. W grupie operowanej bez niedokrwienia nie stwierdzono korelacji spadku stężenia hemoglobiny ze śródoperacyjną utratą krwi.

Auutor przedstawiając wnioski pokazał duże umiejętności analityczne materiału badawczego i umiejętność podsumowywania i wnioskowania, do czego potrzebna jest dogłębna wiedza z przedstawianego tematu. Wniosek 5 jest powtórzeniem wyników i chyba nie ma dużej wartości klinicznej w odróżnieniu od pozostałych. Dla klinicysty nefrologa bardzo interesującym jest wniosek nr 3. Potwierdza generalnie opinie naszego środowiska.

Mimo negatywnych wniosków ich wartość jest duża, zarówno dla nefrologów jak i urologów. Słusznie założono większa czułość w ocenie ostrego uszkodzenia nerek NGAL, markera tego uszkodzenia dość powszechnie w chwili obecnej uznanego przez nefrologów. Ważnym jest stwierdzenie o bezpieczeństwie kontrolowanego niedokrwienia nerki dla zachowania jej funkcji.

Stwierdzam drobne niedokładności językowe i gramatyczne. Ponumerowanie wniosków od nr 6 do 10 jest mylące w pracy. Wydaje się, że takie błędy wynikają z małego doświadczenia autora w pisaniu prac naukowych, tym bardziej należy docenić przedstawioną w tej formie pracę. Przedstawione uwagi nie obniżają jednak generalnej opinii o recenzowanej pracy. Jest przygotowana dobrze, widać duży wysiłek i wkład autora na każdym etapie pracy, bez wątplenia jest ona Jego dużym osobistym dorobkiem.

**Recenzowana praca spełnia wymogi stawiane pracom na stopień naukowy doktora nauk medycznych zgodnie z artykułem 13 ustawy z dnia 14.03 2003r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym w**

zakresie sztuki (Dz.U. nr 65 po. 595 z późniejszymi zmianami w związku z artykułem 179 ust. 1 Ustawy z dnia 03.lipca 2018r. przepisy wprowadzające Ustawę -Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce Dz. U. z 2018r poz.1669 z późniejszymi zmianami).

Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o dopuszczenie pracy lekarza Michała Małka pt. "Ocena wpływu niedokrwienia na stopień uszkodzenia nerki mierzony z użyciem NGAL u pacjentów poddanych organooszczędzającej resekcji guza nerki" do dalszych etapów w nadaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Profesor Stanisław Niemczyk

Prof. dr. hab. n. med. Stanisław Niemczyk  
SPECJALISTA CHOROBY WEWNĘTRZNEJ  
ENDOKRYNOLOG NEFROLOG GERIATRA  
TRANSPLANTOLOG NIEFRICZNY  
tel. 6013 3036  
31938 6036