

Akceptuję  
rejm



# UNIwersYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Wrocław, dnia 05.05.2024 r.

**dr hab. Andrzej Konieczny**

**Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej**

**Uniwersytetu Medycznego im. *Piastów Śląskich* we Wrocławiu**

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

**na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu lekarz Ewy Ważnej, pt. „Znaczenie przewlekłych zmian histopatologicznych obecnych w nerce dawcy dla czynności przeszczepionego narządu”**

Promotor: prof. dr hab. Magdalena Durlik

Przewlekła choroba nerek stanowi istotny problem zdrowotny współczesnego społeczeństwa, gdyż szacuje się, iż nawet 10% populacji może być nią dotkniętych. Spora część z tych osób, w miarę progresji choroby, będzie w przyszłości wymagała jednej z form leczenia nerkozastępczego, tj. hemodializoterapii, dializy otrzewnowej lub przeszczepu nerki, z czego ta ostatnia metoda jest optymalnym rozwiązaniem i u każdego pacjenta powinno się, w miarę możliwości, dążyć do jej zastosowania. Sam zabieg przeszczepienia nerki jest początkiem trudnej drogi pacjenta oraz personelu medycznego sprawującego nad nim opiekę, mającej na



# UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

celu utrzymywanie przeszczepionego narządu jak i samego pacjenta w jak najlepszej kondycji przez jak najdłuższy czas. Celem wielu opracowań naukowych jest znalezienie takich narzędzi diagnostycznych, które pozwoliłyby na przewidywanie funkcji przeszczepianego narządu. Badane są czynniki pochodzące zarówno od dawcy, biorcy, jak i związane z samym procesem przeszczepienia. Niewątpliwie na dalszą czynność przeszczepionej nerki będzie miała jej kondycja w momencie przeprowadzenia przeszczepienia.

Z powyższych powodów mogę stwierdzić, że podjęty przez Doktorantkę problem badawczy jest trafny, zarówno z punktu widzenia poznawczego, jak i praktycznego. Przedstawiona rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska ma charakter monografii i typowy układ. Składa się z 161 stron i zawiera następujące części: słowa kluczowe w języku polskim i angielskim, spis tabel i rycin, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, przegląd piśmiennictwa, założenia i cel pracy, chory i metody, wyniki, dyskusja, podsumowanie, wnioski oraz piśmiennictwo. Rozprawa została uzupełniona 35 tabelami oraz 24 rycinami.

We „Wstępie” Doktorantka przedstawia metody leczenia nerkozastępczego, ze szczególnym uwzględnieniem przeszczepiania nerki jako optymalnego rozwiązania. Przytacza dane dotyczące liczby wykonanych w Polsce przeszczepów oraz przedstawia potencjalne rozwiązania mające na celu zwiększenie ich liczby, takie jak przeszczepianie nerek od żywych dawców oraz pobieranie narządów od dawców o rozszerzonych kryteriach. Wspomina również o czynnikach zależnych od dawcy mających wpływ na dalszą czynność przeszczepionej nerki. Wstęp kończy się przedstawieniem celu pracy, którym jest analiza znaczenia



# UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

przewlekłych zmian histopatologicznych obecnych przy implantacji nerki dla odległej czynności przeszczepianego narządu.

Biorąc pod uwagę wnioski, które Doktorantka prezentuje w dalszej części rozprawy, należałoby uzupełnić cele badawcze, również o czynniki kliniczne zależne od zarówno od dawcy jak i biorcy, a także będące pochodną samego zabiegu przeszczepienia.

W części, pt. „Przegląd piśmiennictwa” Doktorantka opisuje czynniki ryzyka utraty nerki przeszczepionej. Przedstawia czynniki immunologiczne i nieimmunologiczne mające wpływ na upośledzenie funkcji narządu. Szczególne znaczenie przypisuje ocenie ryzyka odrzucania narządu przed przeszczepieniem. Następnie omawia metody oceny czynności przeszczepionej nerki, takie jak ocena funkcji filtracyjnej, nasilenie białkomoczu, ultrasonografia oraz biopsja. W kolejnym podrozdziale opisuje wskazania, przeciwwskazania oraz technikę wykonania biopsji nerki, a następnie metody opracowania i oceny pobranego materiału. Doktorantka omawia wskazania do wykonania biopsji nerki dawcy, a następnie przedstawia przewlekłe zmiany histopatologiczne obecne w przeszczepionej nerce takie jak: twardnienie kłębuszków, szkliwienie arterioli, przewlekłe zmiany naczyniowe, włóknienie zrębu i zanik cewek, a także znaczenie tych zmian dla czynności przeszczepionej nerki. W dalszej części rozdziału omówione zostały systemy klasyfikacji zmian w nerce przeszczepionej, takie jak klasyfikacja Banff, a także kliniczno-patologiczne (skala Anglicheau, marylandzki sumaryczny indeks patologii). Kolejny podrozdział poświęcony jest dawcy narządu, w którym zostały omówione metody oceny dawcy oraz wpływ tej oceny na funkcję przeszczepionego narządu.

Zarówno „Wstęp” jak i „Przegląd piśmiennictwa” świadczą o doskonałym przygotowaniu merytorycznym Doktorantki, szerokim spojrzeniu na zagadnienie badawcze oraz bardzo dużej wiedzy dotyczącej przeszczepiania nerek. Z recenzenckiego obowiązku sugerowałbym



# UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

połączenie obu rozdziałów w jeden. Treść zawarta w obu częściach mogłaby zostać połączona w jednym rozdziale, gdyż prezentowane w nich zagadnienia tworzą jedną spójną merytorycznie całość.

W rozdziale „Założenia i cel pracy” Doktorantka przedstawia cele pracy takie jak: ocena wpływu przewlekłych zmian histopatologicznych: szkliwienie arterioli, arteriosklerozy, włóknienia zrębu, zaniku cewek oraz całkowitego zapalenia obecnych przy implantacji dla czynności przeszczepionej nerek. A następnie przedstawia kryteria włączenia do badania. Rozdział kończy się przedstawieniem analizowanych zmian histopatologicznych.

Wymienione w tej części kryteria włączenia do badania, jak i opis zmian histologicznych, które będą analizowane, w moim odczuciu, bardziej pasują do kolejnego rozdziału, omawiającego metodykę rozprawy.

Kolejny rozdział rozprawy doktorskiej „Chorzy i metody” przedstawia metodykę badania, prezentuje kryteria włączenia do badania oraz wyłączenia. Następnie przedstawiono dane charakteryzujące dawców nerek, takie jak wiek, płeć, waga, wzrost oraz BMI, stężenie kreatyniny w surowicy przed pobraniem, przyczyna zgonu, obecność chorób współistniejących. W następnej części przedstawiona została charakterystyka biorców, która podobnie jak w przypadku dawców, zawiera parametry takie jak wiek, wzrost waga oraz BMI, a także czas dializoterapii oraz jej sposób, przyczyna niewydolności nerek. W rozdziale tym omówiono również charakterystykę przeszczepień nerek. W następnym podrozdziale przedstawiono metody wykonania biopsji nerek przed przeszczepieniem, wymienione zostały parametry analizowane, ponownie w Tabeli 21 przedstawiono klasyfikację z Banff z 2017 r. Rozdział kończy się omówieniem metod statystycznych wykorzystanych w przygotowaniu rozprawy.



# UNIwersytet Medyczny

## IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Analogicznie jak w poprzednim rozdziale wydaje się, iż charakterystyka kliniczna zarówno dawców jak i biorców, powinna zależeć się w części omawiającej wyniki. Tabele nr 18 i 19 zawierają dane uzyskane w toku badania i stanowią jego część wynikową. Doktorantka wspomina również, iż większość bioptatów została pobrana już po reperfuzji, lecz w części przypadków bioptaty były pobierane zarówno przed jak i po reperfuzji. W takich przypadkach do analizy włączano te, w których były bardziej zaawansowane zmiany. Uważam, że w takim przypadku należałoby zachować pewną konsekwencję. Skoro większość preparatów została pobrana po reperfuzji narządu, to również w przypadku, gdy dostępne są bioptaty z 2 pobrań, konsekwentnie należałoby włączyć do analizy te pobierane po reperfuzji. Doktorantka prezentuje również dane pokazujące, iż spośród wszystkich biopsji 16 (4%, a właściwie powinno być 5%, gdyż  $16/300=0,053$ ) było niediagnostycznych. Natomiast w kolejnym podrozdziale, przy omawianiu wyników, liczby dotyczące niediagnostycznych bioptatów różnią się od siebie. Dla przykładu, w podrozdziale opisującym szklwienie arterioli, Doktorantka opiera wyniki na 293 (98%) biopsjach i wspomina o jedynie 2% (tj. 7) niediagnostycznych, z kolei przy ocenie arteriosklerozy zmiany oceniano w 92 bioptatach, co stanowiło 38% biopsji diagnostycznych (czyli z 242), a biopsji niediagnostycznych jest 20% (czyli 58?). Natomiast przy ocenie całkowitego zapalenia 78 (26%) biopsji było niediagnostycznych. Powstaje w tym momencie pytanie czy biopsje uznane za niediagnostyczne (zgodnie z Tabelą 22) zostały całkowicie wykluczone z analizy? Czy też przy każdym parametrze z osobna wykluczano biopsje nie nadające się do oceny?

Należy również zauważyć, że przytoczona Tabela 21 zawiera dokładnie te same dane co przedstawiana wcześniej Tabela 7. W metodach statystycznych znalazła się wzmianka na temat sposobu obliczania eGFR z zastosowaniem wzoru CKD-EPI, co raczej do metod statystycznych nie należy.



# UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

W rozdziale „Wyniki” przedstawiona została charakterystyka przewlekłych histologicznych obecnych w przeszczepianej nerce, takich jak szkliwienie arterioli, arterioskleroza naczyń, włóknienie zrębu, zanik cewek, nasilenie całkowitego zapalenia oraz zwapnienie kłębuszków. Zaprezentowano wyniki dotyczące analizy przeżycia bez dializ chorych po przeszczepieniu nerki w zależności od zmian obserwowanych w biopsji nerki wykonanej przez przeszczepieniem. W dalszej części rozdziału przedstawiono wyniki analizy ryzyka utraty czynności nerki przeszczepionej, z uwzględnieniem czynników zależnych od dawcy, takich jak wiek i płeć, przyczyna zgonu, stężenie kreatyniny w surowicy przed pobraniem, obecność chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, a także dane charakteryzujące przeszczepienie, takie jak czas zimnego niedokrwienia, wystąpienie opóźnionej czynności greftu, występowanie PRA oraz liczbę niezgodnych antygenów. Uzupełnieniem analizy były parametry opisujące biorcę, takie jak płeć, waga, BMI, obciążenie cukrzycą lub nadciśnieniem tętniczym, obecność zakażeń HBV, HCV lub CMV, obecność białkomoczu, występowanie incydentów ostrego odrzucania, wywiad w kierunku wcześniejszych przeszczepień

W dalszym ciągu rozdziału Doktorantka przedstawia analizę wpływu zmian histologicznych na czynność nerki przeszczepionej, wyrażonej za pomocą GFR. Zbadano wpływ szkliwienia arterioli, arteriosklerozy, włóknienia zrębu, zaniku cewek, całkowitego zapalenia oraz zwapnienia kłębuszków, w zależności od stopnia nasilenia, na GFR po 1 miesiącu, 3, 6, 9 i 12 miesiącach od przeszczepienia nerki.

Spośród całego panelu zmian opisywanych w bioptatach, jedynie szkliwienie arterioli ma wpływ na funkcję nerki przeszczepionej. W przypadku pozostałych parametrów histopatologicznych nie wykazano takich zależności. Najprawdopodobniejszym wytłumaczeniem tego faktu jest to, iż w badanej grupie, zmiany odpowiadające



# UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

zaawansowanemu upośledzeniu funkcji filtracyjnej nerek, takie jak włóknienie zrębu czy zanik cewek, obecne były w bardzo małym nasileniu, gdyż narządy pobierano od relatywnie zdrowych dawców, u których z pewnością nie podejrzewano przewlekłej zaawansowanej choroby nerek. Doktoranta wykazała również wpływ takich czynników jak: wiek dawcy, obecność zakażenia HCV u biorcy, występowanie białkomoczu w 3 miesiące po przeszczepieniu, a także cukrzyca u biorcy, za czynniki mające istotny wpływ na ryzyko utraty funkcji narządu. Należy zauważyć, iż w momencie prezentowania założeń rozprawy, Doktorantka skupiła się jedynie na czynnikach histopatologicznych obecnych w biopłacie pobranym w momencie przeszczepienia. W założeniach pracy nie zostały ujęte czynniki kliniczne zależne od dawcy, biorcy ani samego zabiegu.

W rozdziale „Dyskusja” Doktorantka omawia uzyskane przez siebie wyniki i odnosi je do danych uzyskanych na podstawie literatury. Krytycznie odnosi się również do własnych wyników, szczególnie w zakresie, gdzie nie udało się znaleźć powiązań z badanymi parametrami histopatologicznymi, a funkcją nerki przeszczepionej. Omówione również zostały parametry kliniczne mające wpływ na funkcję graftu, takie jak: wiek dawcy, zakażenie HCV u biorcy, występowanie cukrzycy u biorcy oraz obecność białka w moczu po przeszczepieniu. Każdy z wymienionych parametrów jest szeroko przez Doktorantkę dyskutowany, w odniesieniu do wyników uzyskanych przez innych autorów.

Rozdział kończy „Podsumowanie”, w którym Doktorantka ponownie przytacza uzyskane przez siebie wyniki i odważnie wskazuje słabe strony prowadzonego badania.

Podobnie jak w przypadku „Wstępu” i „Przeglądu piśmiennictwa” duże wrażenie robi znajomość tematu. Publikacje cytowane się w sposób odpowiedni, a Doktorantka w krytyczny sposób odnosi zawarte w nich wyniki do tych, które uzyskała w toku swojej rozprawy.



# UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Podobnie jak na początku rozprawy sugerowałbym połączenie „Dyskusji” oraz „Podsumowania” w jeden spójny rozdział. Ponadto rozdział „Podsumowanie” powinien być krótszy, tak byc zaprezentować najważniejsze wyniki uzyskane w trakcie badania.

W rozdziale „Wnioski” ponownie przedstawiono czynniki utraty funkcji nerki przeszczepionej, taki jak: szkliwienie arterioli 7 lat po przeszczepieniu, wiek dawcy, zakażenie HCV u biorcy, występowanie białkomoczu w 3 miesiącu po przeszczepieniu oraz cukrzyca u biorcy.

Rozprawa kończy się wymieniem 235 pozycji, właściwie dobranego i zacytowanego, piśmiennictwa, z czego 31 pochodziło z ostatnich 10 lat.

Na etapie przygotowania rozprawy Doktorantka nie ustrzegła się kilku drobnych niedociągnięć, które co prawda nie wpływają na wartość merytoryczną, ale z obowiązku recenzenta należy je przytoczyć. Wykaz skrótów został ułożony zgodnie z angielskim odpowiednikiem pełnej nazwy, a następnie podano polski odpowiednik. Sugerowałbym ułożenie zgodnie z polskimi nazwami, co pozwoliłoby uniknąć przytaczania skrótów, które mają jedynie polski odpowiednik, np. PChN. Ponadto, nadciśnienie tętnicze to HTA, a nie NT, jeżeli już trzymać się anglojęzycznego nazewnictwa. Dwukrotnie wymieniono skrót dla słowa miesiąc, raz jako „m”, a drugi raz jako „mc”, gdy tym czasem prawidłowa forma to „mies.”. Doktorantka używa także zamiennie skrótów GFR i eGFR, a także w jednym miejscu prezentuje eGFR jako ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a czasem tylko jako ml/min. Podobnie stadium V przewlekłej choroby nerek, powinno raczej być opisane jako G5 oraz kolagen I, jako kolagen typu I.

Uważam, iż rozprawa została zaplanowana starannie, widać dużą samodzielność Doktorantki oraz świetne przygotowanie merytoryczne. Zastosowane metody statyczne zostały odpowiednio dobrane, a uzyskane wyniki zaprezentowane w czytelny sposób.





# UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

W „Dyskusji” Doktorantka ponownie daje wyraz doskonałej znajomości aktualnego piśmiennictwa oraz umiejętnie i w krytyczny sposób odnosi uzyskane wyniki do danych literaturowych. Na duże uznanie zasługuje również liczba zacytowanych pozycji. Przytoczone uwagi nie wpływają na całokształt merytoryczny rozprawy.

**Dlatego też stwierdzam, iż rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.) i wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, do dopuszczenie lek. Ewy Ważnej do dalszych etapów postępowania.**



PODPIS ZAUFANY

ANDRZEJ  
KONIECZNY

05.05.2024 20:55:31 [GMT+2]

Document signed electronically with  
trusted signature