



UNIWERSYTET  
MEDYCZNY  
W ŁODZI

Acceptuję  
I.P.O.

**Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej  
I Katedra Chorób Wewnętrznych**

tel. 42 2919550, fax 42 2919551, e-mail: [ilona.kuratowska@umed.lodz.pl](mailto:ilona.kuratowska@umed.lodz.pl)

---

Łódź, 27.04.2024

**Prof. dr hab. n. med. Ilona Kuratowska**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej,

I Katedra Chorób Wewnętrznych

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

[ilona.kurnatowska@umed.lodz.pl](mailto:ilona.kurnatowska@umed.lodz.pl)

## **RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ**

**lek. Ewa Ważna**

***„Znaczenie przewlekłych zmian histopatologicznych obecnych w nerce dawcy dla czynności przeszczepionego narządu”***

**promotor: Prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik**

Przeszczepianie nerek jest najskuteczniejszą metodą leczenia nerkozastępczego, pozwalającą na dłuższe przeżycie i lepszą jakość życia chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Na wyniki wczesne jak i długoterminową czynność nerki przeszczepionej wpływ ma wiele czynników zarówno tych immunologicznych jak i niezwiązanych z układem odpornościowym. Wśród czynników nieimmunologicznych podstawowe znaczenie prognostyczne ma jakość przeszczepionego narządu. Biorąc pod uwagę niedobór narządów oraz ilość biorców oczekujących na przeszczepienie, a także specyficzne polskie uwarunkowania gdzie dominuje dawstwo ze zwłok, a także starzejące się polskie społeczeństwo coraz częściej mamy do czynienia z tzw. dawcą marginalnym – starszym, z współchorobowością. Stąd posiadanie wiedzy o wyjściowej jakości narządu obiektywnie ocenionej w biopsji przed przeszczepieniem (tzw. biopsji zerowej/implantacyjnej) wydawałoby się, że ma kluczowe znaczenie w kwalifikacji narządu do przeszczepienia jak i wpływie na funkcje i przeżycie przeszczepionej nerki. Stąd temat pracy badawczej Pani Ewy Ważnej „*Znaczenie przewlekłych zmian histopatologicznych obecnych w nerce dawcy dla czynności przeszczepionego narządu*” ma ogromne znaczenie kliniczne i poznawcze.

Przedstawiona mi do recenzji praca liczy 161 stron, w tym 35 tabel oraz 24 rycin. Na początku Autorka zamieściła spis treści, wyjaśnienie stosowanych skrótów, spis rycin i tabel oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Wyodrębnione rozdziały to Wstęp, Cele pracy, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski z podsumowaniem. Na końcu pracy umieszczono spis trafnie dobranych i aktualnych 235 pozycji piśmiennictwa.

We wstępie, w pierwszym podrozdziale, Doktorantka omawia ogólnie dane dotyczące przeszczepiania jako metody leczenia nerkozastępczego, w tym dane statystyczne. Przy czym na stronie 21 w linijce wkradł się błąd bowiem Autorka pisze „W 2022 roku 850 biorcom przeszczepiono 850 nerek, pierwsze przeszczepienie nerki wykonano u 387 biorców, kolejne u 776 osób” – chyba jednak te dane nie są poprawne. Przedstawia również problem niedoboru narządów do przeszczepienia, w tym omawia problemy związane z dawcą marginalnym. Omawia również zmiany histopatologiczne obecne w nerkach pochodzących od dawców zmarłych oraz ich potencjalny wpływ na rokowanie co do długości przeżycia nerek w organizmie biorcy. Jest to swoisty wstęp do zasadniczego tematu - przeglądu piśmiennictwa dotyczącego czynników ryzyka utraty nerki przeszczepionej, metod oceny czynności przeszczepu. Zasadnicza część wstępu poświęcona jest zagadnieniom biopsji nerki przeszczepionej oraz zmianom histopatologicznym jakie możemy w niej spotkać, ze szczególnym uwzględnieniem zmian w biopsji zerowej. W kolejnych akapitach wstępu Doktorantka szczegółowo przedstawia przegląd piśmiennictwa związany z zagadnieniem

wyników histopatologicznych biopsji "0" i rokowaniem, zwracając uwagę, że większość dotychczasowych prac odnosi się tylko do odsetka stwardniałych kłębuszków i odległej czynności nerki przeszczepionej. Przewiduje również poglądy badaczy na temat obecności zmian naczyniowych w bioptacie, ich przyczyn i ewentualnych następstw. Jedynie w kilku dostępnych badaniach udowodniono związek pomiędzy obecnością szkliwienia arterioli w biopsji zerowej, a utratą przeszczepionej nerki, co również podkreśla Doktorantka, a co jest ważne w kontekście później przedstawionych wyników. W nielicznych badaniach wykazano związek między arteriosklerozą, a czynnością nerki przeszczepionej. Przegląd i podsumowanie tych prac prezentuje w Tabelach 3 i 4; zaś prac odnoszących się do znaczenia prognostycznego włóknienia zrębu dla czynności przeszczepionej nerek -również z niejednoznacznymi wynikami wpływu na czynność przeszczepu - prezentuje Tabl 5, znaczenia zaniku cewek Tabl. 6. Przeglądem tej części piśmiennictwa Doktorantka nakreśla braki jednoznacznych dowodów naukowych na związek zmian w nerce przeszczepionej oraz rokowanie co do funkcji tego narządu w organizmie biorcy. We wstępie opisuje również Autorka dokładnie zasady klasyfikacji zmian histopatologicznych w bioptatach oraz wykorzystywaną w tym celu skalę banffijską. W związku z brakiem narządów dopuszczalne jest pobranie nerek od dawców o rozszerzonych kryteriach, w ty dawców starszych i z obciążeniem współchorobowością. Wykonywanie u tych dawców biopsji zerowej i ewentualna kwalifikacja czy narząd może być przeszczepiony wydawałoby się że ma szczególne znaczenie kliniczne. To zagadnienie również bardzo szczegółowo przedstawia Doktorantka we wstępie pracy. Cały wstęp, wraz z porządnie przedstawionym przeglądem piśmiennictwa, świadczy o rzetelnym przygotowaniu się Doktorantki do przeprowadzenia własnych badań oraz znajomości tematu a także stanowi doskonałą bazę do sformułowania założeń i celów pracy.

Wobec niejednoznacznych danych literaturowych dotyczących wpływu obecności zmian histopatologicznych w nerce przed przeszczepieniem, Doktorantka w swoim projekcie badawczym postanowiła sprawdzić znaczenie przewlekłych zmian histopatologicznych, takich jak:

- szkliwienie arterioli,
- arterioskleroza,
- włóknienie zrębu,
- zanik cewek,
- całkowite zapalenie,

obecnych przy implantacji dla odległej czynności nerki przeszczepionej.

W swoim materiale badawczym Doktorantka dokonała szczegółowej retrospektywnej analizy wyników biopsji zerowych wykonanych u 300 przeszczepionych pacjentów w okresie 1.01.2000-31.12.2008 w 2 klinikach; Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz w Klinice Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej Samodzielnego Publicznego Centralnego Szpitala Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Wyniki te zestawiała z bardzo szeroką gamą danych zarówno immunologicznych, związanych z samym zabiegiem przeszczepienia nerki, stosowanym leczeniem immunosupresyjnym oraz czynnością przeszczepionego narządu w kolejnych kwartałach pierwszego roku po zabiegu, oraz w kontekście ok 7 letniego przeżycia nerki przeszczepionej.

W rozdziale „Materiały i metody” Doktorantka dokładnie podaje charakterystykę dawców z uwzględnieniem danych antropometrycznych, współchorobowości oraz czynności nerki przed przeszczepieniem. Podaje również charakterystykę biorców z uwzględnieniem m.inn. etiologii ESKD oraz rodzaju i czasu leczenia nerkozastępczego przed zabiegiem- prezentując dane w przejrzystych Tabelach. W rozdziale tym zamieszczone są również dokładne dane związane ze zgodnością tkankową analizowanych chorych, stosowaną immunosupresją po przeszczepieniu, oraz podstawowymi danymi związanymi z zabiegiem operacyjnym m.in wykonanymi zespoleniami, czasem ciepłego i zimnego niedokrwienia. Zamieszcza również dane dotyczące występowania opóźnionej funkcji przeszczepu oraz epizodów odrzucania u biorców nerek poddanych analizie.

W kolejnym podrozdziale dokładnie Doktorantka opisuje procedurę wykonania biopsji zerowej, przedstawia skalę banfijską z roku 2017 wg której oceniane były bioptaty. Przy czym podaje że spośród 300 kolejno wykonanych w latach 2000-2008 biopsji w pełni diagnostycznych było 69% czyli 207, 77 były to biopsje marginalne, a 4% całkowicie niediagnostycznych. Mediana czasu obserwacji biorców wynosiła 7 lat. Najkrótszy okres obserwacji wynosił niespełna 2 miesiące, najdłuższy ponad 13 lat. Trzeba podkreślić że Doktorantka poddaje analizie statystycznej bardzo dużo czynników mających potencjalny wpływ na czynność nerki przeszczepionej. Wykonana praca jest gigantyczna. Wyniki tej wielokierunkowej analizy statystycznej zebranych danych zostały opisane szczegółowo, i precyzyjnie przedstawione w postaci przejrzystych skonstruowanych tabel i rycin, pod którymi Autorka zamieszcza ich jasną interpretację. Do ich opracowania użyto dobrze dobranych narzędzi statystycznych, opisanych w metodyce.

Już w pierwszym zdaniu rozdziału „Wyniki” Doktorantka podaje, że najczęstszymi zmianami obserwowanymi w biopsji zerowej były zmiany naczyniowe pod postacią szkliwienia arterioli i przewlekłej arteriosklerozy naczyń przeszczepu, aby następnie pięknie

zilustrować w postaci kołowych diagramów częstość poszczególnych zmian stwierdzanych w biopsji zerowej: szkliwienia arterioli, arteriosklerozy, włóknienia zrębu, zaniku cewek, całkowitego zapalenie, twardnienia kłębuszków. A następnie przedstawia, co jest najbardziej interesujące, krzywe Kaplana-Meiera szacujące prawdopodobieństwo przeżycia bez dializ chorych po przeszczepieniu nerki, w zależności od zmian obserwowanych w biopsji implantacyjnej. Analiza wykazała brak wpływu na prawdopodobieństwo przeżycia biorców bez dializ w okresie mediany 7,3 lat, którym przeszczepiono nerkę ze zmianami o typie: arteriosklerozy naczyń, włóknienie zrębu oraz zanik cewek. Jedynie obecność szkliwienia arterioli była czynnikiem wpływającym na przeżycie nerki po 7. Latach od KTx.

Zamieszcza również bardzo cieką obserwację, spójną z dotychczasowymi wynikami badań, że prawdopodobieństwo przeżycia bez dializ determinuje procent stwardniałych kłębuszków, a optymalnym punktem odcięcia jest wartość <10%.

Doktorantka dokonała również analiz jedno- i wieloczynnikowej uwzględniając wiele danych dotyczących dawcy, biorcy, badań immunologicznych oraz wirusologicznych w ocenie ryzyka utraty przeszczepu. W analizie wieloczynnikowej okazało się że niezależnymi czynnikami determinującymi utratę czynności nerki przeszczepionej oraz konieczność powrotu do leczenia nerkozastępczego były wiek dawcy, zakażenie HCV u biorcy, cukrzyca u biorcy oraz występowanie białkomoczu u biorcy w 3 miesiącu po przeszczepieniu. Doktorantka przeanalizowała czynniki determinujące schyłkowa niewydolność przeszczepu do 7 lat po zabiegu i okazały się nią: zakażenie HCV biorcy, dawca-kobieta oraz eGFR<50 ml/min w 3. mc po KTX; zaś po 7 latach: białkomocz w 3. m-cu po przeszczepieniu oraz szkliwienie arterioli w biopsji zerowej.

Doktorantka w przeprowadzonych rozlicznych analizach badała również znaczenie przewlekłych zmian histopatologicznych dla czynności przeszczepionego narządu w kolejnych punktach czasowych: 1,3,6,9 i 12 m-cu po KTx: szkliwienie arterioli, arteriosklerozę, przy czym średnie wartości eGFR były istotnie statystycznie wyższe w grupie chorych którym przeszczepiono nerkę bez takich zmian, eGFR malał wraz z nasileniem arteriosklerozy, zaawansowaniem włóknienia zrębu, całkowitym zapaleniem oraz w grupie z większym stwardnieniem kłębuszków. Choć trzeba zaznaczyć że ta część pracy – przedstawiona jest dość zawile i skomplikowanie.

W dyskusji lek Ewa Ważna przedstawia poczynione przez siebie obserwacje na tle wyników badań innych badaczy. Zasadniczą część dyskusji poświęca przedstawieniu głównej swojej obserwacji mianowicie szkliwienia arterioli jako czynnika prognostycznego funkcji nerki przeszczepionej u biorcy oraz potencjalnych przyczyn tej patologii w tym m.in. wpływie inhibitorów kalcyneuryny czy procesu odrzucania. Doktorantka krytycznie podchodzi do

swoich obserwacji bowiem zaznacza, że w analizowanych biopsjach zmiany były różnie nasilone i liczebność poszczególnych prób mimo dość dużej liczby ogólnej biopsji nie była na tyle duża, aby wysuwać jednoznaczne wnioski.

W dyskusji, Autorka, przedstawia na tle innych doniesień swoje obserwacje dotyczące wieku dawcy, zakażenia HCV, cukrzycy oraz białkomoczu u biorcy jako determinantów przeżycia nerki przeszczepionej.

O dojrzałości Doktorantki jako naukowca oraz o rzeczywistej orientacji w temacie wykonanych badań świadczy krytyczne podejście do wyników otrzymanych analiz. Pomimo bowiem dość dużej próby - analizy ponad 200 reprezentatywnych wyników biopsji Doktorantka uznaje że jednak jest to niewystarczająca ilość i materiał jest zbyt niejednorodny, zwłaszcza pod kątem zaawansowania poszczególnych zmian, aby wysnuć jednoznaczne implikujące postępowanie kliniczne wnioski. Co więcej Doktorantka przedstawia w dyskusji wizję przeprowadzenia w przyszłości badania z wykorzystaniem nowych i/lub ulepszonych technik (biopsja molekularna z oceną ekspresji genów związanych ze starzeniem się i włóknieniem narządu) tak, aby biopsje implantacyjne lepiej przewidywały wyniki przeszczepienia nerki. Zdaniem Autorki takie biopsje powinny obejmować korę nerki wraz z jej wszystkimi kompartmentami oraz odpowiednie pobieranie próbek. Przyszłe badania obserwacyjne powinny mieć charakter prospektywny, dysponować odpowiednią mocą statystyczną, ponadto powinny zawierać: jasno określone punkty końcowe (zastępcze wyniki, takie jak: DGF lub czynność przeszczepionej nerki są niewystarczające), powtarzalną i łatwą do wykorzystania skalę oceniającą zmiany w biopsji oraz określone wyjściowo wartości progowe (bez stosowania analizy post-hoc i metody prób i błędów). Badania powinny być tak zaprojektowane i opracowane, aby zarówno biopsje, jak i czynności przeszczepionej nerki można było łatwo porównywać. Są to bardzo cenne obserwacje – być może do wykorzystania przez Autorkę w dalszej swojej pracy naukowej.

*W związku z tak szeroką zaprezentowaną wiedzą oraz korzystając z faktu że Doktorantka pracuje w wiodącym polskim Ośrodku transplantacyjnym ciekawe jest czy i jakie Doktorantka widzi implikacje kliniczne poczynionych przez siebie obserwacji, a także czy dostrzega zasadność wykonywania biopsji protokolarnych z uwzględnieniem biopsji zerowej nerek przeszczepionych.*

Podsumowując, praca wykonana przez lek. Ewę Ważną jest gigantyczna, zdecydowanie szerzej i wszechstronniej oceniająca wpływ różnych czynników na czynność i przeżywalność nerki przeszczepionej niż tylko zmiany histopatologiczne obecne w biopsji nerki przed jej

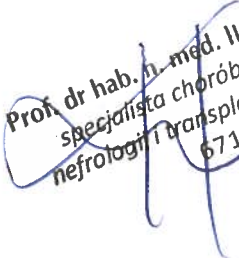
wszczepieniem do organizmu biorcy, co ujęte jest w tytule pracy i postawionych celach pracy. Jednocześnie należy się uznanie dla Doktorantki, bowiem podjęła się bardzo trudnego zadania, biorąc pod uwagę różnorodność, różny stopień zaawansowania, a także często niejednoznaczność zmian opisywanych w biopsjach nerek przeszczepionych.

Praca napisana jest bardzo starannie, a trudne zagadnienia opisane w sposób jasny i wyczerpujący. Wnioski wyciągnięte z przeprowadzonych analiz bardzo klarowne, choć wykraczają poza pierwotne postawione przez Doktorantkę cele.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Ewy Ważnej spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 65, poz. 95 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dn 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo i szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz 1669 z późn. zm.) na stopień doktora nauk medycznych. Doktorantka podjęła ważny z klinicznego punktu widzenia temat badawczy, sformułowała interesujące cele pracy, zastosowała właściwe i nowoczesne metody umożliwiające ich realizację oraz wykazała umiejętność wszechstronnej analizy uzyskanych wyników w świetle aktualnej wiedzy i właściwego wnioskowania.

Przedstawiam zatem Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Ewy Ważnej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Ilona Kurnatowska

  
Prof. dr hab. n. med. Ilona Kurnatowska  
specjalista chorób wewnętrznych  
nefrologii i transplantologii klinicznej  
6713855