

RECENZJA

**ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH
I NAUK O ZDROWIU**

LEK. MARCINA WYZGAŁA

PT.: „KŁĘBUSZKOWE ZAPALENIE W NERCIE PRZESZCZEPIONEJ”.

Recenzję rozprawy doktorskiej lek. Marcina Wyzgała na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu dokonałam w zakresie:

1. oceny merytorycznej
2. metodologii pracy
3. zastosowanych analiz statystycznych
4. doboru i wykorzystania źródeł
5. nowatorstwa ujęcia zagadnień badanych i ich zastosowania w praktyce klinicznej
6. oceny formalnej pracy.

Ocena merytoryczna pracy

Podjęty przez Doktoranta problem badawczy jest oryginalny, dotyczy kłębuszkowego zapalenia w nerce przeszczepionej. Glomerulopatia jest drugą po humoralnym odrzucaniu przyczyną uszkodzenia przeszczepionej nerki i powoduje wg. danych literaturowych utratę przeszczepu u 7% do 55% biorców.

Próba określenia częstości nawrotu lub de novo kłębuszkowego zapalenia w nerce przeszczepionej jak również czynników mających wpływ na rozwój zapalenia jest cenna i godna uznania. Treść pracy odpowiada tematowi zawartemu w tytule.

W części teoretycznej pracy Doktorant w sposób bardzo interesujący zapoznaje czytelnika z historią przeszczepianie nerki, jako metody leczenia nerkozastępczego oraz czynnikami determinującymi losy przeszczepionego narządu. Autor podkreślił rolę polskich nefrologów i chirurgów transplantacyjnych w rozwoju transplantologii i przypomina, że pierwszego udanego przeszczepienia nerki dokonano w Warszawie 26 stycznia 1966 r 12 lat po pierwszym przeszczepieniu nerki na świecie. Należy też wspomnieć Prof. Tadeusza Orłowskiego, który wraz z zespołem Instytutu Transplantologii Akademii Medycznej w Warszawie wyznaczał standardy w zakresie postępowania w transplantologii. Autor nie pomija osiągnięć zespołu nefrologiczno-transplantacyjnego we Wrocławiu, który pod kierownictwem prof. Wiktora Brossa dokonał pierwszego przeszczepienia nerki od żywego dawcy.

W dalszej części Wstępu Autor opisał „przeszczepienie nerki jako leczenie nerkozastępcze” w którym podkreślił znaczenie doboru immunologicznego dawcy i biorcy w toku kwalifikacji pacjenta do przeszczepienia narządu. W następnych podrozdziałach Wstępu scharakteryzował jednostki chorobowe prowadzące do utraty funkcji nerek i leczenia nerkozastępczego, w tym do transplantacji nerki. Kłębuszkowe zapalenie nerek jest jedną z chorób prowadzących do schyłkowej niewydolności nerek. W podrozdziale 1.4.1 „Nawrót pierwotnego kłębuszkowego zapalenia nerek” Doktorant słusznie wskazuje, że istnieje możliwość rozwoju kłębuszkowego zapalenia nerek jako choroby pierwotnej w przeszczepionej nerce. Rozwój zapalenia wiąże się ze złym rokowaniem oraz utratą przeszczepu. Autor przedstawił również wtórne choroby nawracające w nerce przeszczepionej, ze szczególnym uwzględnieniem cukrzycowej choroby nerek, która według danych skraca do 8 lat przeżycie nerki przeszczepionej w porównaniu do 11 lat u chorych bez cukrzycy.

Część teoretyczna pracy wskazuje na dużą wiedzę Doktoranta w dziedzinie nefrologii i transplantologii oraz w zakresie badanego problemu postawienie oryginalnego naukowego, będącego przedmiotem niniejszej pracy.

W mojej ocenie wybór tematu pracy doktorskiej, problemu badawczego, jego uszczegółowienie oraz umiejętnie osadzenie w literaturze przedmiotu należy ocenić wysoko.

Część badawcza pracy została bardzo dobrze zaplanowana i zrealizowana.

Cele pracy są niezwykle unikatowe, wielokierunkowe, dobrze sformułowane. Dotyczą identyfikacji i częstości typów histopatologicznych glomerulopatii w nerce przeszczepionej w badanej populacji, oceny czynników demograficznych, czasu hemodializ przed KTx, czynności nerki po wypisie ze szpitala, liczby niezgodności w układzie HLA, rodzaju zastosowanej immunosupresji oraz indukcji, czasu zimnego niedokrwienia oraz zakażenia wirusami HBV, HCV, CMV. Ważnym celem była ocena i wpływ poszczególnych analizowanych czynników na przeżycie przeszczepu.

Zatem podjęty przez Doktoranta problem badawczy ma niezwykle ważny aspekt praktyczny, gdyż może mieć znaczenie w identyfikacji czynników ryzyka rozwoju kłębuszkowego zapalenia w nerce przeszczepionej oraz poprzez eliminację i terapię patologicznego procesu wydłużenie przeżycia pacjentów i przeszczepu.

Lek. med. Marcin Wyzgał otrzymał zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 07.czerwca 2016 r nr AWBE/100/16 Przewodniczący Komisji Bioetycznej Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Wierzbicki na wykonanie badań bez zastrzeżeń.

Metodologia pracy

Rozdział „Materiał i metody” zawiera pełną charakterystykę badanych pacjentów Poradni Nefrologicznej i Transplantacyjnej Kliniki Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych. Do badań włączono pacjentów, którzy mieli wykonaną biopsję nerki przeszczepionej i stwierdzone kłębuszkowe zapalenie nerek. Spośród 3000 pacjentów jedynie 97 spełniało kryterium włączenia. Grupa badana została dobrze dobrana i pod względem liczebności jest reprezentatywna. Analizie retrospektywnej poddano dane zawarte w celach pracy. Należy podkreślić, że w pracy doktorskiej zostały użyte nowoczesne metody stosowane do badań naukowych, jak również do rutynowych badań diagnostycznych. W większości przypadków biopsja nerki wykonywana była w związku z pogorszeniem jej funkcji ocenianej na podstawie stężenia w surowicy krwi metodą enzymatyczną oraz eGFR według wzoru MDRD. Wycinek nerki oceniany był kolejno w mikroskopie świetlnym, badaniu immunofluoroscencyjnym celem obecności immunoglobulin IgG, IgM, IgA, składowych dopełniacza-C3, C1, łańcuchów lambda i kappa. Przeciwciała CMV, IgG, i IgM były oznaczone metodą ELISA. Zastosowane metody gwarantują jakość i wiarygodność uzyskanych wyników badań.

Ocena zastosowanych analiz statystycznych danych

Zastosowane metody statystyczne są właściwe dla analizy uzyskanych wyników i wyciągnięcia wniosków. Obliczenia wykonano w programie IBM SPSS Statistics. Przeprowadzono szereg analiz regresji liniowych i analiz przeżyć Kaplana-Meiera z życiem testu log rang. Zastosowane metody statystyczne stosowane są w tego rodzaju pracach badawczych i nie budzą zastrzeżeń.

Ocena wyników badań

W rozdziale „Wyniki” Kandydat przedstawił w sposób czytelny wyniki badań własnych w sposób czytelny w 15 tabelach i na 19 wykresach komputerowych wraz z komentarzami pozwalającymi śledzić przebieg badania.

Autor wykazał, że w badanej populacji częstość nawrotu i de novo kłębuszkowego zapalenia nerek wynosiło 3,2%. Jedynie tylko 40% pacjentów miało wykonaną biopsję przed przeszczepem, zaś kłębuszkowe zapalenie nerek zdiagnozowane u 34,7%. Niestety stanowi to mały procent populacji chorych. W badaniach histopatologicznych stwierdzono głównie nefropatię IgA- 24,5%, nefropatię FSGS w 8,2 % zaś błoniastą i błoniasto-rozplemową odpowiednio 5,7%.

Ważną informacją było wykazanie, że główną nefropatią nawracającą w nerce przeszczepionej była nefropatia IgA 78,6 % następnie FSGS 11,2%, nefropatia błoniasta 7,1 % i mezangio-rozplemowa 2%. Powyższe dane nieco różnią się od danych w rejestrze AZNDATA. Doktorant dokonał analizy wielu czynników mogących mieć wpływ na rozwój kłębuszkowego zapalenia w nerce przeszczepionej. Wykazał istotny wpływ czasu po przeszczepieniu, zakażenie HCV, rodzaj immunosupresji, leczenie indukcyjne, proces odrzucania naczyniowego oraz nefropatię FSGS po przeszczepieniu. Powyższa obserwacja jest nowatorska i ma istotny aspekt praktyczny w leczeniu chorych po przeszczepieniu nerki. Również interesującą obserwacją, dotychczas nie opisaną w literaturze było wykazanie istotnego wydłużenia czasu rozwoju glomerulopatii w nerce przeszczepionej po zdiagnozowaniu odrzucenia naczyniowego. Poza nawrotami kłębuszkowego zapalenia w nerce przeszczepionej Doktorant dokonał analizy przeżycia biorców po 10 latach od transplantacji. W tym zakresie przedstawił również ważne informacje, wskazujące że 43,3% chorych miało czynny przeszczep, 29,9 % ponownie zostało włączonych do leczenia hemodializami natomiast u 7,2% stwierdzono zgon z czynnym przeszczepem.

Wyniki badań wskazują, że czynnikami ryzyka zgonu po 10 latach obserwacji była cukrzyca przed przeszczepieniem i proces odrzucania naczyniowego.

Należy podkreślić wartość uzyskanych wyników badań, które mogą stanowić podstawę strategii prewencyjnych i terapeutycznych u pacjentów z przeszczepioną nerką.

Dyskusja jest zwięzła, krótka, zawiera analizę wyników własnych i porównanie z doniesieniami innych autorów. Autor wysunął tezy badawcze i postuluje, że identyfikacja czynników ryzyka rozwoju kłębuszkowego zapalenia może zapobiec rozwojowi zmian chorobowych w nerce i wydłużyć przeżycie pacjentów i przeszczepu. Wnioski są nowatorskie, odpowiadają na postawione cele pracy.

Dobór i wykorzystanie źródeł

Bibliografia liczy 70 pozycji, współczesnych dobrze dobranych i właściwie cytowanych. Piśmiennictwo zostało dobrze wykorzystane do zrealizowania problemu badawczego. Praca zawiera spis tabel, spis wykresów, spis skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz Zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Nowatorstwo ujęcia zagadnień badawczych i ich zastosowań w praktyce. Doktorant uzyskał nowatorskie wyniki badań o aspektach praktycznych w dziedzinie nefrologii i transplantologii. Wysunął wnioski mogące być podstawą standardów w postępowaniu przed i po przeszczepieniu nerki. W tym zakresie praca stanowi nowe ujęcie ważnego problemu w transplantacji nerek.

Ocena formalna pracy

Praca ma układ klasyczny, zgodny z regulaminem pisania dysertacji doktorskich. Należy podkreślić duży wkład i zaangażowanie Doktoranta, szczególnie w utworzenie reprezentatywnej grupy badanej i opracowanie bardzo dużej liczby wielokierunkowych wyników badań i ich zależności. Praca napisana jest z użyciem prawidłowej terminologii medycznej. Posiada ładną szatę graficzną.

Podsumowanie

Dysertacja doktorska lek. med. Marcina Wyzgała jest oryginalnym projektem badawczym, dobrze zaplanowanym i właściwie zrealizowanym. Uzyskane wyniki badań są nowatorskie, dotychczas nie opublikowane w piśmiennictwie światowym. Należy podkreślić jakość i nowoczesność badań użytych do rozwiązania problemu badawczego. Gwarantuje to wiarygodność uzyskanych wyników badań. Wnioski przedstawione odpowiadają na postawione cele pracy i mają aspekt badawczy i praktyczny w zakresie nefrologii i transplantologii. Doktorant wykazał umiejętność pisania pracy badawczej wraz z analizą wyników własnych i wysunięcia wniosków. Recenzowana praca jest samodzielnym dorobkiem naukowym, wnosi nowe wartości poznawcze i kliniczne u chorych z przeszczepioną nerką.

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.).

Mam zaszczyt przedstawić Przewodniczącemu Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. med. Marcina Wyzgała do dalszych etapów przewodu doktorskiego na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Składam wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. med. Marcina Wyzgała, ponieważ praca wnosi nowe wartości poznawcze i jest samodzielnym dorobkiem Doktoranta.

Katowice, 10.08.2023 r.

Prof. dr hab. n med. Ewa Żukowska-Szczechowska
Śląska Wyższa Szkoła Medyczna w Katowicach
ul. Mickiewicza 29
40-085 Katowice

