

Akceptuję
[Signature]

Warszawa, dn. 03.08 2023r

Recenzent:

Profesor zwyczajny dr hab. n. med.

Stanisław Niemczyk

Specjalista chorób wewnętrznych, nefrologii,
endokrynologii, transplantologii klinicznej i geriatrici

Zgodnie z decyzją Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM z dnia 21.06.2023r przedstawiam recenzję rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lekarza medycyny Marcina Wyzgała pt. Kłębuszkowe zapalenie w nerce przeszczepionej.

Promotorem pracy jest **Profesor dr hab. Magdalena Durlik** z Kliniki Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych z Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Praca powstała w w/w Klinice.

Praca ma charakter retrospektywny, analizie poddana została dokumentacja Kliniki w temacie rozprawy.

Projekt rozprawy został zaakceptowany w przez Komisję Bioetyczną przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Praca składa się z obszernego dobrze przygotowanego wstępu, na 27 stronach w sposób kompetentny, z dużą znajomością problemu przedstawiono informacje historyczne oraz szczegółowe dotyczące przeszczepu nerki, losów nerki przeszczepionej, zmian kłębuszkowych w tym narządzie, nawrotów i wtórnych zmian zapalnych w kłębuszkach. Bardzo interesujący rozdział zawiera niezbędne podrozdziały, nie ma informacji niepotrzebnych.

Cele pracy to: identyfikacja i częstość typów histopatologicznych glomerulopatii w nerce przeszczepionej w badanej populacji, ocena czynników demograficznych, czasu hemodializ przed KTx, czynności nerki przeszczepionej po wypisie ze szpitala, liczby niezgodności w układzie HLA, rodzaj zastosowanej immunosupresji oraz indukcji, czas zimnego niedokrwienia, zakażenia wirusami HBV, HCV, CMV, a także ocena i wpływ poszczególnych analizowanych czynników na przeżycie przeszczepu.

Rozdział materiał i metody liczy 9 stron. Zostały przedstawione metody kwalifikacji z kryteriami włączenia i wyłączenia. Przedstawiono stosowane schematy immunosupresji, przedstawiono badania laboratoryjne i zaplanowane opracowanie statystyczne, są bardzo profesjonalne. Do badania włączone 97 chorych z pośród 3000 wykonanych biopsji.

Kłębkowe zapalenie nerek rozpoznano w 3,2% biopsji. Jest to dobrze przygotowana część pracy.

Wyniki to najbardziej rozbudowana część pracy. Zawarte są liczne tabele i ryciny.

Praca zawiera aż 15 tabel i 29 rycin (wykresów) na 43 stronach wyników, niektóre są we wstępie. Uznaję, że wszystkie z nich są potrzebne i w jasny sposób przedstawiają uzyskane rezultaty oraz obrazuje wielki wysiłek doktoranta. Jest to bardzo dobra i interesująca dla czytającego część pracy a umieszczenie tabel i rycin w tekście jest dla pracy korzystne.

Dyskusja zawarta jest na 6 stronach.

Wnioski wynikają z wyników i dyskusji pracy, są ciekawe i prawidłowo postawione.

Piśmiennictwo w większości angielskie, ale i polskie (kilka pozycji w tym promotora pracy). Łącznie 70 pozycji literaturowych, prawidłowo cytowanych. Obok pozycji z ostatnich lat jest też część pozycji ponad 20-letnich.

Uwagi merytoryczne:

Przeszczepienie nerki jest skuteczną metodą leczenia nerkozastępczego, najtańszą, najskuteczniejszą i najbardziej pożądaną przez chorych.

Istotnym celem transplantacji jest uzyskanie jak najdłuższego przeżycia biorcy oraz przeszczepionego narządu. Wymiana niewydolnego narządu w tym jego doszczepianie, może podlegać procesowi chorobowemu, takiemu jak w nerkach niewydolnych, głównie pierwotnym i wtórnym zmianom kłębuszkowym (KZN). Jest również, chociaż rzadsza, możliwość rozwoju KZN jako choroby pierwotnej w przeszczepie. Różnicowanie nawrotu od schorzenia de novo wymaga wykonania diagnostycznej biopsji przeszczepionego narządu. KZN jest związane ze złym rokowaniem przeszczepu. Jest to druga po humoralnym odrzucaniu przyczyna prowadząca do niewydolności przeszczepionej nerki.

Badano populację chorych (3000 tys. biopsji) z lat 2020-2022, 97 chorych spełniających kryteria włączenia (KZN w biopsji) poddano dalszej analizie. Po przeszczepieniu nerki główną chorobą nawracającą w badanej populacji były nefropatia IgA 78,6%, FSGS 11,2%, nefropatia błoniasta 7,1% i mesangialno-rozplemowe 2%.

Po 10 latach obserwacji 43,3% pacjentów miało funkcjonujący przeszczep, 29,9% powróciło na dializę, a zmarło z czynnym przeszczepem 7,2% chorych.

Czas, jaki upłynął od przeszczepienia do wystąpienia KZN wyniósł średnio 56 miesięcy. W pierwszym roku po przeszczepieniu KZN wystąpiło u 17,6% pacjentów, w trzecim roku odsetek też zwiększył się do 41,8% w piątym do 56,7%, a po 10 latach od przeszczepu zapalenie kłębuszkowe nerek wystąpiło u 86,8% biorców przeszczepu. Na czas rozwoju KZN mają wpływ: zakażenie HCV oraz schemat leczenia immunosupresyjnego. Infekcja wzv typu C istotnie wydłużało pojawienie nawrotu KZN w nerce przeszczepionej w porównaniu do infekcji HBV i CMV. Brak jest doniesień w literaturze na ten temat, a są to bardzo interesujące wyniki. Wykazano w pracy, że schemat immunosupresji oparty na GKS+AZA+CsA istotnie wpływa na spowolnienie rozwoju

kłębuszkowego zapalenia w porównaniu do schematu GKS+MMF+Tac, GKS+MPS+Tac jak i GKS+MPS+CsA. W analizowanej populacji większość, prawie wszyscy pacjenci, otrzymywali leczenie ze składową kortykosteroidów. Analizie poddano czynniki, które istotnie przyspieszały rozwój kłębuszkowego zapalenia w kolejnych latach po przeszczepieniu, wybrano okres 1, 3, 5 i 10 lat do oceny. W pierwszym roku po transplantacji zastosowanie indukcji przed przeszczepieniem istotnie skracało okres do rozwoju kłębuszkowego zapalenia w nerce przeszczepionej. Należy rozważyć, że możliwość wystąpienia infekcji, przez zastosowaną dużą immunosupresję, indukuje występowanie poinfekcyjnych glomerulopatii.

Po 3 latach od przeszczepienia zaobserwowano szybszy rozwój kłębuszkowego zapalenia w sytuacji gdy rozpoznano ją przed przeszczepem, szczególnie gdy chorobą nawracającą było FSGS. Podobne dane są w literaturze.

Po 5 latach po przeszczepieniu rozpoznanie nieustalone przed przeszczepem, FSGS po przeszczepieniu, indukcja, schemat immunosupresji oparty na GKS+MMF i Tac istotnie skracał czas do rozwoju KZN. Natomiast w tym samym okresie infekcja HCV, schemat immunosupresji oparty na GKS+AZA+CsA i GKS+MMF+CsA istotnie wydłużają ten czas.

Po 10 latach po przeszczepieniu nerki stwierdzono istotnie krótszy okres do rozwoju KZN zaobserwowanego po stwierdzeniu FSGS po transplantacji i przy schemacie immunosupresji GKS+MMF+Tac, a istotnie wydłużony przy infekcji HCV oraz schemacie immunosupresji opartym na GKS+AZA+CSA.

Dokonano analizy przeżycia biorców po 10 latach od transplantacji. Zgon wystąpił u 7 pacjentów, a 43,3% miało funkcjonujący przeszczep. Wśród czynników istotnie wpływających na przeżycie była cukrzyca przed przeszczepieniem i odrzucanie naczyniowe i jego brak.

Negatywny wpływ procesu odrzucania na przeżycie ma rozwój infekcji, postęp powikłań sercowo-naczyniowych, w wyniku rozwoju nadciśnienia i niewydolności krążenia w przebiegu sterydoterapii.

Z pracy wyciągnięto 4 wnioski:

1. Wśród wielu czynników analizowanych jako mające wpływ na rozwój kłębuszkowego zapalenia stwierdzono: czas po przeszczepieniu, zakażenie HCV, schemat immunosupresji, leczenie indukcyjne, proces odrzucania naczyniowego, FSGS po przeszczepieniu – **jest to wniosek o dużym znaczeniu klinicznym.**
2. Na wydłużenie czasu rozwoju kłębuszkowego zapalenia mają wpływ zakażenie HCV, schemat immunosupresji GKS+AZA+ CsA, GKS +MMF +CsA, odrzucanie naczyniowe – **jest to bardzo ważny wniosek praktyczny.**
3. Po 10 latach obserwacji z czynnym przeszczepem funkcjonowało 43,3% pacjentów, 29,9% wróciło na dializy, zgon z czynnym przeszczepem zanotowano u 7,2%.
4. Czynnikiem ryzyka zgonu po 10 latach obserwacji były cukrzyca przed przeszczepieniem i proces odrzucania naczyniowego – **jest to ważny wniosek kliniczny.**

Praca ma niezwykle znaczenie praktyczne dla opieki po transplantacyjnej.

Całościowe ujęcie, wieloletnia obserwacja kliniczna i duża grupa przeszczepionych a przede wszystkim ilość analizowanych wyników biopsji nerki przeszczepionej, powoduje, że praca ma znaczenie nie tylko w polskich warunkach.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003. O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) w związku z art. 179 ust 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę- Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.). W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza medycyny Marcina Wyzgała do dalszych etapów procedury na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Prof. Stanisław Niemczyk

Prof. dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk
Specjalista chorób wewnętrznych
Doktor w dziedzinie nefrologii, geriatry
i transplantologii klinicznej
tel. 601 34 30 36
31 9 58 50

0608202