

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Renaty Sowińskiej pt.: „Ocena bezpieczeństwa i skuteczności biopsji protokolarnych nerki przeszczepionej - doświadczenia własne ośrodka”.

Biopsja nerki jest podstawowym badaniem diagnostycznym umożliwiającym rozpoznanie rodzaju procesu chorobowego, stopnia jego aktywności oraz zaawansowania. Procedura ta znalazła zastosowanie zarówno do oceny nerek własnych, jak również i nerek przeszczepionych. Biopsje protokolarne wykonywane po przeszczepieniu narządu w określonych odstępach czasowych mają szczególne znaczenie, gdyż wykonywane są u pacjentów w okresach bez objawów klinicznych, a pozwalają na rozpoznanie wcale nie tak rzadko toczących się już procesów patologicznych. W świetle ciągle niezadawalających odległych wyników przeszczepiania, takich jak długość przeżycia graftu, znaczenie biopsji protokolarnych może mieć ogromne znaczenie kliniczne. Obawa przed ewentualnymi powikłaniami związanymi z biopsją sprawia, że niewiele ośrodków transplantacyjnych decyduje się na wykonywanie biopsji protokolarnych. Wybór tematu dotyczącego oceny bezpieczeństwa i skuteczności biopsji protokolarnych nerki przeszczepionej uważam za niezmiernie istotny klinicznie w dziedzinie transplantologii.

Przedstawiona do recenzji praca mgr Renaty Sowińskiej liczy 63 stron. Ma typowy układ dla tego rodzaju prac i zawiera: spis treści, wykaz stosowanych skrótów, wstęp, cele pracy, opis grupy badanej i metod, wyniki badań, dyskusję, podsumowanie wyników, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie zarówno w języku polskim, jak i angielskim, spis tabel, spis rycin. Praca zawiera ponadto załącznik z informacją dla pacjenta oraz formularz zgody pacjenta na biopsję nerki.

Wstęp pracy (4 strony) napisany zrozumiałym, poprawnym językiem zawiera interesujący rys historyczny oraz definiuje rodzaje biopsji, które mogą być przeprowadzane po przeszczepieniu nerki.

Cele pracy są jasno sprecyzowane: ocena bezpieczeństwa wykonywanych biopsji protokolarnych, ocena skuteczności oraz korzyści wynikających z wykonywania biopsji protokolarnych.

Następnie doktorantka na 10 stronicach omawia grupę badaną, a ściślej zasady kwalifikacji pacjentów do oceny retrospektywnej oraz metody badania. Biopsje protokolarne były proponowane wszystkim pacjentom po przeszczepieniu nerki w stałych punktach czasowych: 0, 3, 12 i 36 miesięcy. Łącznie do analizy zakwalifikowano 575 dostępnych biopsji protokolarnych wykonanych w latach 2010 – 2012 u pacjentów pozostających pod opieką Kliniki Transplantologii, Immunologii, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Opis wykonywanej procedury biopsji protokolarnej przedstawiony w niezwykle klarowny i przystępny sposób, dodatkowo został udokumentowany 6 zdjęciami.

Na kolejnych 16 stronicach doktorantka przedstawiła uzyskane wyniki badania. Zostały one zilustrowane 8 starannie wykonanymi estetycznymi rycinami oraz 12 czytelnymi tabelami.

Bezpieczeństwo wykonywanych biopsji oceniano na podstawie analizy częstości występowania powikłań, takich jak: krwiaki, przetoki tętniczo – żyłne, zmiany w osadzie moczu, parametry morfologicznych krwi obwodowej przed i 24 godziny po wykonywaniu procedury. Szczególnie wartym podkreślenia jest fakt, iż nie stwierdzono pogorszenia czynności wydalniczej nerki przeszczepionej porównując okres przed i po biopsji, nie stwierdzono makroskopowego krwiomoczu, a jedynie krwinkomocz u ok. 40% pacjentów w okresie po biopsji. Krwiak okołonerkowy będący powikłaniem po biopsji wystąpił u ok. 4% pacjentów, a jedynie u 1 chorego (co stanowi ok. 0,17%) wymagał przetoczenia masy erytrocytarnej oraz interwencji chirurgicznej. U ok. 1,7% pacjentów na podstawie badania USG dopłcirowskiego stwierdzono po biopsji protokolarnej przetoki tętniczo-żyłne, jednak należy podkreślić - bez pogorszenia czynności graftu oraz bez konieczności interwencji zabiegowej.

Interesującą obserwacją jest fakt, iż pomiędzy 3 miesiącem a 1 rokiem czynnikiem predykcyjnym wystąpienia krwaka, oprócz INR, okazały się parametry morfologiczne, takie, jak: hematokryt, hemoglobina, liczba płytek. Zwiększone ryzyko wystąpienia krwaka u chorych z większymi wartościami INR wzrastało 1,83- krotnie na każde 0,1 wartości INR. Natomiast dla biopsji wykonanych pomiędzy 1. i 3. rokiem od przeszczepienia ryzyko wystąpienia krwaka było powiązane jedynie z wartościami INR: obserwowano 3-krotny wzrost ryzyka w przeliczeniu na każde 0,1 wartości INR.

Nie stwierdzono spadku morfologii - ani w średnim stężeniu hemoglobiny, ani w hematokrycie, bądź liczbie erytrocytów, a nawet nieznaczny statystycznie znamiennej wzrost wynikający zapewne z pewnego stopnia odwodnienia.

Godnym podkreślenia jest również skuteczność wykonywanej procedury: w ponad 99% wykonanych biopsji protokolarnych uzyskano odpowiednie wycinki nerki do badania.

Podsumowując uzyskane wyniki jasno wykazały, iż protokolarne biopsje nerki przeszczepionej są procedurą skuteczną i przede wszystkim bezpieczną, obciążoną niewielką liczbą, najczęściej łagodnych powikłań bez złego rokowania dla pacjentów i najczęściej bez istotnego znaczenia klinicznego.

Niezwykle interesująca jest również ocena częstości występowania subklinicznych patologii: subklinicznego ostrego odrzucania, nefropatii BKV, nawrotu kłębuszkowego zapalenia nerek, bakteryjnego cewkowo - śródmiąższowego zapalenia nerki, mikroangiopatii zakrzepowej. Najczęściej zaobserwowano zmiany graniczne oraz odrzucanie T komórkowe – po 7,5% każde. W 5,6% wykonanych biopsjach protokolarnych rozpoznawano odrzucanie zależne od przeciwciał. Nefropatię BKV stwierdzono w 3% biopsji, nefropatię IgA również w 3%. Niezwykle istotny z punktu widzenia klinicysty jest fakt, iż u 3 pacjentów dzięki biopsji protokolarnej rozpoznano mikroangiopatię zakrzepową, co z pewnością pozwoliło na wdrożenie odpowiedniego leczenia zanim doszło do utraty graftu. Łącznie subkliniczne patologie wykryto w 27% wykonanych biopsji protokolarnych, co jest wysokim odsetkiem o ogromnym potencjalnym znaczeniu klinicznym.

Kolejny 6. rozdział to podsumowanie uzyskanych licznych wyników badania ułatwiający przejście do następnej części rozprawy – do dyskusji. Dyskusja została przeprowadzona poprawnie i interesująco, co pozwala stwierdzić, iż doktorantka sprawnie porusza się w literaturze z tego zakresu i odpowiednio porównuje uzyskane przez siebie wyniki z prezentowanymi w literaturze. Jest napisana poprawnym, zrozumiałym językiem. Co więcej godnym podkreślenia jest fakt, iż bogate piśmiennictwo liczące 100 pozycji, poza 3 polskimi publikacjami, jest głównie angielskojęzyczne, a 1/3 to pozycje najbardziej aktualne z ostatnich lat.

Wnioski – pierwszych 5 odpowiadają postawionym przez doktorantkę celom, wniosek 6 jest propozycją wynikającą z udowodnienia bezpieczeństwa biopsji protokolarnych, aby wykonywać je w warunkach ambulatoryjnych lub podczas hospitalizacji jednodniowych. Doktorantka przytacza w dyskusji przykład ośrodka niemieckiego w Hanover, gdzie biopsje

protokolarne wykonuje się ambulatoryjnie, po biopsji pacjent przebywa 4 godziny w pozycji leżącej, a następnie po badaniu USG i w przypadku braku powikłań jest wypisywany do domu. Jest to godne szerokiego polecenia po sprawdzeniu, że procedura taka jest wykonywana równie bezpiecznie, co w WUM.

Najważniejszym osiągnięciem przedstawionej mi do oceny pracy jest udowodnienie bezpieczeństwa procedury, jaką jest biopsja protokolarna. Doktorantka rekomenduje przy tym igłę biopsyjną 16G, która była stosowana podczas tychże procedur. Przy bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa biopsje protokolarne pozwalają na wykrycie anomalii aż w 1/3 wszystkich biopsji, co przekłada się na ogromne znaczenie kliniczne. Ponadto doktorantka rozszerza wnioski o staranność w unikaniu wszelkich nieprawidłowości w parametrach krzepnięcia i co więcej o staranne nawadnianie chorych, które to czynności zwiększają bezpieczeństwo wykonywanej procedury.

Praca kończy się streszczeniami zarówno w języku polskim, jak i angielskim. Dodatkowo zawiera załącznik informujący pacjenta o procedurze i jej możliwych powikłaniach oraz formularz świadomej zgody pacjenta. Wymieniony przez autorkę formularz zgody na przetwarzanie danych osobowych i medycznych nie został załączony.

Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę na drobne niedociągnięcia, które w mojej ocenie w żadnej mierze nie umniejszają wartości pracy, a mogą być przydatne podczas przygotowywania pracy do publikacji.

Czym uzasadnia doktorantka fakt, iż pacjentom z cukrzycą pozostającym przed biopsją na czczo podawano insulinę i wlew glukozy? Czy nie wystarczyłoby pozostawanie na czczo bez insuliny i podaż jej nieco później, w momencie, kiedy pacjent może już jeść po biopsji.

Skrót badania ultrasonograficznego raz pojawia się napisany wielkimi literami, raz małymi.

W spisie skrótów występuje K – kobieta, brakuje M – mężczyzna.

Drobne błędy interpunkcyjne i powtórzenia (np. na str. 31 dwukrotnie w jednym zdaniu wymienione zostały odsetki 5,6%) do usunięcia w trakcie przygotowywania pracy do druku.

Podsumowując jeszcze raz podkreślam, że praca jest napisana niezwykle starannie i drobne nieliczne niedociągnięcia nie umniejszają jej dużej wartości klinicznej. Materiał zebrany i opracowany przez doktorantkę przekonuje co do celowości rutynowego wykonywania biopsji protokolarnych. Znaczna liczba stwierdzonych patologii subklinicznych ma ogromną wartość

kliniczną, w praktyce oznacza potencjalną możliwość wdrożenia odpowiedniego leczenia i co się z tym może wiązać, wydłużenia czasu funkcjonowania graftu i zbliżenia się do czasu idealnego, czyli przez całe życie pacjenta.

Przedstawiona mi do oceny praca na stopień doktora nauk medycznych magister **Renaty Sowińskiej** pt.: „**Ocena bezpieczeństwa i skuteczności biopsji protokolarnych nerki przeszczepionej - doświadczenia własne ośrodka**” spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych zgodnie z Art. 13.2 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, Dz. U. z dnia 27 września 2017r. Poz. 1789.

Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr **Renaty Sowińskiej** do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Gdańsk 1 grudnia 2024r.

Ewa Król

Prof. dr hab. n. med. Ewa Król
specjalista chorób wewnętrznych,
nefrologii, hipertensjologii,
transplantologii i przeszczepnej
PWZ 901/2016

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Gdański Uniwersytet Medyczny