



UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Wrocław 30.03.2020

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Kwiecień-Furmańczuk
„Badania nad zależnością pomiędzy gęstością i objętością kłębuszków nerkowych oraz gęstością kapilar w śródmiąszu, a czynnością wydalniczą przeszczepionej nerki”

O wynikach przeszczepiania nerek decydują: czynniki związane z dawcą i biorcą nerki, przebieg operacji, schemat immunosupresji i wystąpienie powikłań (chirurgicznych, toksycznych, infekcyjnych, metabolicznych). Wyróżnia się też czynniki immunologiczne i nieimmunologiczne. Te związane z dawcą są niemodyfikowalne, ale mogą tłumaczyć inną niż oczekiwana czynność nerki i wpływać na strategię postępowania. Na co dzień w ocenie jakości przeszczepianego narządu znaczenie ma wiek i płeć dawcy, przyczyna zgonu, przewlekłe schorzenia układu sercowo-naczyniowego, choroby przewlekłe (cukrzyca, hiperlipidemia) czy otyłość.

Coraz więcej dowodów sugeruje, że osoby z niską liczbą nefronów mają zwiększone ryzyko niewydolności nerek w ciągu całego życia, co podkreśla znaczenie oceny całkowitej liczby nefronów u każdej osoby, szczególnie potencjalnego dawcy nerki. Może to być kolejny czynnik warunkujący jakość przeszczepianej nerki. Nie ulega wątpliwości, że czas do osiągnięcia schyłkowej niewydolności nerki przeszczepionej będzie krótszy przy nałożeniu się na słabą kondycję graftu nerki innych niekorzystnych czynników immunologicznych i nieimmunologicznych np.: długiego czasu niedokrwienia, czy obecności przeciwciał specyficznych dla dawcy. W przypadku nieosiągnięcia optymalnej czynności w wczesnym okresie poprzyszczepowym krytyczne znaczenie ma wiedza o kondycji nerki, odsetku zmian nieodwracalnych i potencjalnie odwracalnych, warunkująca siłę stosowanej immunosupresji.

W większości modeli predykcyjnych progresji choroby nerek nie uwzględnia się danych strukturalnych. W przypadkach modeli, w których zastosowano zmienne strukturalne, były one na ogół tylko półilościowe (np.: procent zwłóknienia śródmiąszu, liczba

niezmienionych kłębuszków). Jeszcze trudniej znaleźć model predykcyjny w szacowaniu odległej funkcji nerki przeszczepionej, który uwzględnia gęstość/objętość kłębuszków. Z dobrego opracowania takiego modelu predykcyjnego z pewnością skorzystałyby ośrodki wykonujące standardowo biopsje preimplantacyjne. Niewykluczone, że model taki stanowiłby argument przekonujący pozostałe ośrodki, jeszcze niewykonujące rutynowo biopsji „zerowych”.

Wyżej przedstawione przesłania i potrzeby kliniczne w pełni uzasadniają badania podjęte przez autorkę pracy. Jest to próba uzupełnienia luki wiedzy pomiędzy badaniami podstawowymi, a klinicznymi.

W ostatnich latach opisano nowe metody szacowania całkowitej liczby nefronów u ludzi przy użyciu kombinacji analizy obrazu i biopsji nerki, chociaż odtwarzalność i dokładność tych metod pozostaje niepewna.

Autorka pracy uzupełnia badania morfometryczne wycinka nerki o znakowanie śródbłonna małych naczyń techniką immunohistochemii co dodatkowo budzi ciekawość uzyskanych wyników.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Katarzyny Kwiecień-Furmańczuk w rzetelny i dociekliwy sposób poszerza naszą wiedzę na temat zależności między gęstością i objętością kłębuszków nerkowych, gęstością kapilar w śródmiąższu a czynnością nerek przeszczepionych.

Rozprawa ma typowy układ dla takich opracowań: liczy 58 stron, w tym 13 tabel, 2 ryciny, 62 pozycje piśmiennictwa właściwie dobrane i cytowanego w odpowiednich rozdziałach. Zasadniczą część pracy poprzedza spis treści, spis tabel i wykaz skrótów używanych w pracy.

Autorka w zwięzłym wstępie przedstawia aktualną wiedzę z histologii nerek, głównie nawiązując do badań autopsyjnych i dowodzi, że nasza wiedza nadal wymaga uzupełnienia.

Podjęty przez Doktorantkę temat uważam za niezwykle aktualny i wartościowy. Jak wspomniałem wcześniej uzupełnia lukę i ma cechy badania pionierskiego.

Wstęp wprowadza czytelnika w problematykę rozprawy i stanowi uzasadnienie dla celu pracy, w oparciu o właściwie dobrane i aktualne dane z piśmiennictwa. Scharakteryzowane tu zostały czynniki wpływające na liczbę kłębuszków nerkowych, począwszy od środowiskowych po antropometryczne i rozwojowe. Dokładnie opisano metody pomiaru liczby i objętości kłębuszków nerkowych u człowieka. Druga część

wstępu zawiera wartościowe kompendium wiedzy na temat nieimmunologicznych i immunologicznych czynników warunkujących jakość/czynność przeszczepionej nerki. Poprawnie zostały sformułowane problemy i założenia badawcze.

Cel pracy, będący histomorfometryczną analizą biopunktatów przeszczepianych nerek sprecyzowano w 3 punktach: 1) ocena czynników związanych z objętością kłębuszka nerkowego, gęstością kłębuszków i gęstością kapilar śródmiąższu, 2) porównanie parametrów wymienionych w punkcie 1. pomiędzy dwoma nerkami jednego dawcy, 3) ocena wpływu objętości kłębuszka nerkowego, gęstości kłębuszków nerkowych i gęstości kapilar śródmiąższu nerek na czynność nerki przeszczepionej oraz występowania nadciśnienia tętniczego biorcy.

Badaniem objęto 142 nerki pobrane od 102 dawców zmarłych, u których wykonywano biopsje przedimplantacyjne. Metodę badań przedstawiono w sposób precyzyjny i przejrzysty. Poza danymi histomorfometrycznymi analizie poddano też cechy kliniczne dawcy (np. przyczyna zgonu), biorcy (nadciśnienie, czynność nerki) jak i antropometryczne (płeć, wiek).

Dokumentację **wyników** stanowią 2 ryciny i 13 tabel. Cechy oryginalności naukowej posiadają wszystkie przedstawione wyniki.

W analizie jednoczynnikowej wykazano, że nerki od dawców zmarłych z powodu krwotoku śródmózgowego mieli znamienne mniejszą długość nerek (w porównaniu do innych przyczyn zgonu dawcy). W analizie regresji wieloczynnikowej stwierdzono, że wiek dawcy ma niezależny wpływ na gęstość kłębuszków nerkowych. Nie wykazano niezależnych czynników klinicznych i antropometrycznych warunkujących gęstość kapilar w śródmiąższu nerki.

Szczególnie wartościowe w znaczeniu klinicznym jest stwierdzenie iż nerki pochodzące od tego samego dawcy nie różniły się pod względem długości, objętości kłębuszka nerkowego i gęstości kapilar (śródmiąższ). Przemawia to za wykonaniem tylko jednej preimplantacyjnej biopsji nerki w przypadku przeszczepiania dwóch nerek od tego samego dawcy. W praktyce może to skrócić czas zabiegu i ograniczyć ewentualne powikłania pobiopsyjne.

Nie stwierdzono różnic w funkcji nerek przeszczepionych po 12- i 24-miesiącach pomiędzy tercylami średniej objętości kłębuszka nerkowego, gęstości kłębuszków oraz gęstości kapilar w śródmiąższu nerki. Z kolei analiza korelacji nie wykazała związku

pomiędzy parametrami histomorfometrycznymi a ciśnieniem krwi w dwuletniej obserwacji pacjentów.

Dyskusja przedstawiona na 5 stronach stanowi omówienie uzyskanych wyników i ich konfrontację z wynikami zbliżonych badań opierającą się na aktualnym piśmiennictwie, które wykorzystano właściwie.

Ta część pracy dowodzi znajomości problematyki, której poświęcono rozprawę i stanowi częściowo uzasadnienie dla wyciągniętych wniosków.

Podkreślenia wymaga dojrzała krytyka zastosowanych metod badawczych oraz uzyskanych wyników. Jednym z dowodów na to jest podrozdział 5.4 „Ograniczenia pracy”, który świadczy o należyтым dystansie do uzyskanych wyników badań własnych.

Wnioski w zasadzie są powtórzeniem najistotniejszych wyników i odpowiadają postawionym celom pracy.

Streszczenie zawiera najistotniejsze elementy pracy.

Piśmiennictwo jest właściwie dobrane i aktualne, a jego wątość wynika z niskiej liczby dostępnych prac na tym polu badawczym. Świadczy to o konieczności dalszych badań w tym zakresie.

Tekst rozprawy jest napisany w sposób zrozumiały i syntetyczny z użyciem prawidłowych terminów medycznych i naukowych. Pod względem stylistycznym i językowym praca napisana jest bardzo dobrze – nie zawiera niepotrzebnych zdań i zbędnych spekulacji.

Uwagi recenzenta

Oceniana praca nie budzi istotnych zastrzeżeń merytorycznych. Dotyczy aktualnej i ważnej problematyki, a wykorzystane techniki badawcze są prawidłowo zastosowane i nowoczesne.

Natomiast przedyskutowania wymagają fragmenty rozprawy.

1. We wstępie brakuje części ogólnej z wyjaśnieniem i rozróżnieniem między takimi pojęciami jak nefron i kłębuszek nerkowy. Dekady glomerulocentrycznego podejścia w nefrologii aktualnie ulegają modyfikacji. Od kiedy udowodniono, że leki tubuloprotekcyjne mogą poprawić (w niektórych schorzeniach) czynność nerek i rokowanie chorych, jesteśmy ostrożniejsi i coraz bardziej doceniamy cewki i kanaliki. Trochę brakuje ryciny/schematu obrazującego rozkład parametrów histomorfometrycznych kłębuszków nerkowych i kapilar śródmiąższu w populacji ogólnej.

2. Mała uwaga co do markera anty-CD34. W histopatologii sprawdził się w znakowaniu śródbłonna małych naczyń, ale warto zaznaczyć, że jest też markerem progenitorowych komórek krwi i może krzyżowo (choć rzadko) być obecny na komórkach nabłonka.

3. Pewien niedosyt budzi charakterystyka pobranych nerek. Choć mottem pracy jest badanie stereologiczne to jedynie długość nerki (mm) była wskaźnikiem „wielkości” narządu. Z praktyki wiemy, że nerki mają różny kształt, a badanie ultrasonograficzne oferuje pomiar w 3 wymiarach (obliczenie objętości). Z kolei śródoperacyjnie (odpowiednia waga/skala) można by określać masę narządu.

4. Nefroskleroza, ilość stwardniałych kłębuszków jest elementem ujętym w opisie badania histopatologicznego nerki. Najczęściej kojarzy się z uszkodzeniem małych naczyń krwionośnych i jest związane z starzeniem się, nadciśnieniem, cukrzycą lub otyłością.

Do interpretacji związku pomiędzy krwotokiem śródmózgowym (jako przyczyną zgonu dawcy), a mniejszą długością nerki i większą (kompensacyjnie?) objętością kłębuszka – tabela I - brakuje mi odsetka stwardniałych kłębuszków. Moim zdaniem krwotok śródmózgowy jest surogatem choroby/zmian małych naczyń powodujących stwardnienie części kłębuszków (stąd mniejsza długość nerek), natomiast większa (w porównaniu do innych przyczyn) objętość jest zjawiskiem wtórnym. Stąd zachęcam badaczkę do uzupełnienia (w miarę możliwości) danych o odsetku stwardniałych kłębuszków. To może zwiększyć szanse na publikację w dobrym czasopiśmie z listy JCR.

5. Wpływ na 12- i 24-miesięczny wynik przeszczepienia nerek (przeżycie, eGFR) ma też ryzyko odrzucania (immunizacja) i schemat immunosupresji. Zdając sobie sprawę z niełatwego rozdzielenia konkurencyjnych czynników wpływających na czynność nerki, z obowiązku recenzenckiego, proponuję aby w dalszej analizie danych (np. po 3, 5 latach) uwzględnić ryzyko immunologiczne (np. niestosowania się do zaleceń przy wahaniami poziomu stężeń leków, poziom PRA itd.). Warto też rozważyć analizę klasterową danych.

Wymienione uwagi i propozycje absolutnie nie umniejszają zasadniczej bardzo wysokiej wartości samej rozprawy doktorskiej i wartości przeprowadzonych badań. Ufam, że Autorka będzie kontynuowała swoje badania, gdyż już odniosła sukces naukowy, o czym świadczy przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska. Podjęty temat jest trudny, ale istotny z punktu widzenia uzupełnienia wiedzy klinicznej.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa lek. Katarzyny Kwiecień-Furmańczuk spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyna określone w art.13 ust.1 Ustawy o stopniach naukowych.

Opierając się na powyższej ocenie przedstawiam wniosek Wysokiej Radzie Wydziału Nauk Medycznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o dopuszczenie lek. Katarzyny Kwiecień-Furmańczuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Mariusz Kusztal