

UNIwersytet Medyczny w Białymstoku

I KLINIKA NEFROLOGII I  
TRANSPLANTOLOGII Z OŚRODKIEM DIALIZ

15-540 Białystok ul. Żurawia 14, tel.: (085) 7409458, fax: (085) 7434586, e-mail: bnaumnik@poczta.onet.pl

---

Białystok, 27.04.2020

Szanowna Pan Przewodniczący  
Rady Dyscypliny Nauk Medycznych  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

W załączeniu przesyłam recenzję rozprawy doktorskiej autorstwa lek. med. Katarzyny Kwiecień-Furmańczuk wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Marcina Adamczaka pt.: Badania nad zależnością pomiędzy gęstością i objętością kłębuszków nerkowych oraz gęstością kapilar w śródmiązszu a czynnością wydalniczą przeszczepionej nerki.

Opiniuję, iż praca ta spełnia wszystkie kryteria przewidziane odpowiednią ustawą wymagane na stopień doktora nauk medycznych. W związku z powyższym składam na ręce Pana Przewodniczącego wniosek o dopuszczenie lek. med. . Katarzyny Kwiecień-Furmańczuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Beata Naumnik



UNIwersytet Medyczny w Białymstoku  
KLINIKA NEFROLOGII I  
TRANSPLANTOLOGII Z OŚRODKIEM DIALIZ

15-540 Białystok ul. Żurawia 14, tel.: (085) 7409458, fax: (085) 7434586, e-mail: bnaumnik@poczta.onet.pl

---

Białystok, 27.04.2020

Opinia  
o dysertacji doktorskiej pt.  
**Badania nad zależnością pomiędzy gęstością i objętością kłębuszków  
nerkowych oraz gęstością kapilar w śródmiąszu a czynnością wydalniczą  
przeszczepionej nerki**

autorstwa lek. med. Katarzyny Kwiecień-Furmańczuk  
praca wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. med. Marcina Adamczaka

Problematyka adekwatnego doboru nerki jako narządu do przeszczepienia oraz jak najdłuższego utrzymania jego funkcji stanowi nadal jedno z największych wyzwań współczesnej transplantologii. Niedostateczna liczba narządów do transplantacji w stosunku do potrzeb skłania do poszukiwania nowych możliwości pozyskiwania narządów i poszerzania kryteriów kwalifikacyjnych potencjalnych dawców. Działania te mają udowodnioną skuteczność ponieważ mimo zwiększonego ryzyka niepowodzenia zabiegu przeszczepienia nerki od dawcy tzw. marginalnego, średni czas przeżycia biorców takiego narządu jest większy niż chorych pozostających na liście oczekujących na zabieg.

Koncepcja analizy histomorfometrycznej bioptatów przeszczepianych nerek oraz poszukiwanie czynników warunkujących czynność nerki przeszczepionej, wpływających jednocześnie na rokowanie odległe, jest z jednej strony pomysłem nowatorskim a z drugiej logiczną konsekwencją klinicznych dylematów.

Znaczna zmienność międzyosobnicza w zakresie liczby, gęstości i objętości kłębuszków nerkowych w obliczu teorii programowania płodowego jak również mnogości czynników środowiskowych, które w konsekwencji mogą wyzwać mechanizmy adaptacyjne u płodu oraz udowodniony związek tych procesów z rozwojem nadciśnienia tętniczego jest ciekawą koncepcją badawczą na polu transplantologii nerki. W obliczu powyższych rozważań

histomorfometryczna analiza bioptatów przedimplantacyjnych nerek pod kątem wpływu objętości i gęstości kłębuszków nerkowych oraz gęstości kapilar śródmiąszu nerki przeszczepionej na jej czynność oraz występowanie nadciśnienia tętniczego jest bardzo ciekawym zagadnieniem i stanowi, jak dotychczas, dziewiczy zakątek.

Przedmiot podjętych przez Doktorantkę badań jest ciekawy i uzasadniony - zarówno z uwagi na aspekty poznawcze, jak i codzienną praktykę kliniczną.

Monografia wraz z piśmiennictwem liczy 58 stron druku. Posiada typowy dla dysertacji doktorskich układ. Zwarty merytorycznie wstęp poprzedzony jest spisem treści, spisem użytych w tekście skrótów oraz wykazem tabel i rycin.

We *Wstępie* Autorka przybliży proces nefrogenyzy u człowieka i omawia poszczególne grupy czynników wpływające na liczbę i objętość kłębuszków nerkowych. Następnie bardzo trafnie i dostatecznie szczegółowo omawia wybrane metody morfometryczne pomiaru liczby i objętości kłębuszków oraz gęstości kapilar w śródmiąszu nerki. W kolejności zapoznaje czytelnika z czynnikami warunkującymi jakość przeszczepianego narządu, dzieląc je, bardzo słusznie, na immunologiczne i nieimmunologiczne.

Opis jest wyczerpujący, informatywny i stanowi dobrą podbudowę merytoryczną do przeprowadzonego badania. Na szczególną uwagę zasługuje wielka staranność, syntetyczność, logika i ciągłość merytoryczna przytaczanych faktów co bardzo ułatwia wprowadzenie czytelnika w założenia przeprowadzonego badania. Z obowiązku recenzenta i kierując się jakością upublicznionej wersji pracy pragnę zwrócić uwagę na jedno drobne niedociągnięcie. W podrozdziale „Choroby przewlekłe u biorców i dawców” nie została uwzględniona przyczyna schyłkowej niewydolności nerek biorcy, która jak wiadomo ma niebagatelny wpływ na funkcjonowanie przeszczepionego narządu, jak również występowanie nadciśnienia tętniczego.

Niemniej jednak, *Wstęp* napisany jest zwięźle, logicznie i bardzo przystępnie. Jest dobrym wprowadzeniem czytelnika w pryncypia problematyki rozwiniętej w dalszej części pracy.

*Założenia i Cele* pracy, podane w sposób zwięzły, syntetyczny i logiczny, wyływają z rozważań zawartych we wstępie. Autorka wytycza trzy rozbudowane hipotezy badawcze: 1/ ocena czynników związanych z objętością i gęstością kłębuszków nerkowych oraz gęstością

kapilar w śródmiaższu przeszczepianych nerek, 2/ocena różnic powyższych parametrów pomiędzy dwoma nerkami pochodzącymi od tego samego dawcy, 3/ ocena wpływu wybranych parametrów histomorfometrycznych na czynność nerki przeszczepionej i występowanie nadciśnienia tętniczego u biorcy.

Należy zwrócić uwagę, że Autorka opracowania pokusiła się o uwzględnienie różnic wewnątrzsobniczych związanych z rozwojem narządu zduplikowanego, jakim jest nerka, co dowodzi Jej dużej biegłości i świadomości badawczej.

*Populację do badań* stanowiła grupa 142 biorców nerki ze zwłok, którym wykonano biopsję przeszczepionego narządu tuż przed jego implantacją. Dawców podzielono ze względu na przyczynę zgonu (71- zgon w następstwie krwotoku śródmózgowego, 71 – zgon z innych przyczyn). Pierwszych 12 miesięcy obserwacji z czynnym grafem przeżyło 132 biorców (93% pierwotnej grupy). Po kolejnych 12 miesiącach zmarł jedynie 1 pacjent. Dokonano analizy wszystkich przyczyn zgonów obserwowanej grupy.

*Materiałem* do badań było 131 przedimplantacyjnych bioptatów nerek pobranych od pacjentów, którzy przeżyli 24-o miesięczny okres obserwacji. W bioptatach tych przeprowadzono analizę morfometryczną kłębuszków nerkowych (objętość i gęstość) oraz kapilar w śródmiaższu (gęstość).

*Metody oznaczeń laboratoryjnych i histomorfometrycznych* zostały jasno i wyczerpująco opisane w rozdziale 3 dysertacji i nie budzą zastrzeżeń.

*Metody analizy statystycznej* zastosowane w pracy są starannie dobrane i adekwatne zarówno do założeń jak i obranych technik.

*Wyniki badań* Autorka przedstawiła na 23 stronach, co zajmuje około 40% tekstu całej dysertacji. Uzyskane wyniki zostały przedstawione w postaci opisowej oraz zilustrowane 13 tabelami i 2 rycinami. Zwraca uwagę duża staranność opracowania i ładna forma graficzna. Wyniki badań są bardzo ciekawe i doskonale korespondują z przedstawionymi wcześniej hipotezami badawczymi. Każdy punkt założeń badawczych został opisany w osobnym podrozdziale co bardzo ułatwia zapoznanie się z wynikami. Jediną uwagą w tym miejscu jest nieprecyzyjne podanie jednostki szacowanej wartości przesączania kłębuszkowego (eGFR). Doktorantka w całej pracy stosuje ml/min, podczas, gdy eGFR szacuje się w przeliczeniu na

średnią powierzchnię ciała przeciętnej osoby dorosłej, czyli ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Pragnę jednak podkreślić, iż wyniki badań uzyskane przez Doktorantkę uważam za rzetelne, bardzo ciekawe i istotne w praktyce klinicznej.

*Wnioski* wynikające z przeprowadzonych badań Doktorantka zawarła w 3 esencjonalnych punktach (str. 48) będących dokładnymi odpowiedziami na założenia pracy. Dwa z nich mają bezpośrednio odniesienie do praktyki lekarskiej. Pozwolę sobie przytoczyć je *In extenso*: „1. Przyczyna zgonu dawcy ma istotny wpływ na objętość kłębuszka nerkowego, 2. Nerki pochodzące od tego samego dawcy nie różnią się pod względem wybranych parametrów morfometrycznych”.

*Dyskusja*, to dość istotny, chociaż stosunkowo krótki rozdział monografii. Autorka, konsekwentnie do założeń i sformułowanych hipotez badawczych, podzieliła ją na trzy logiczne części. Część pierwsza została poświęcona omówieniu czynników mogących mieć związek z objętością i gęstością kłębuszków nerkowych oraz gęstością kapilar w śródmiąższu nerek. Część druga dotyczy omówieniu braku różnic wybranych parametrów histomorfometrycznych pomiędzy nerkami pochodzącymi od tego samego dawcy. Autorka słusznie zauważa (co przekłada się bezpośrednio na postępowanie diagnostyczne), że niestwierdzenie różnic pomiędzy bioptatami nerek tego samego dawcy wskazuje na celować wykonywania biopsji przedimplantacyjnej tylko jednego narządu, co przekłada się bezpośrednio na czas zabiegu, koszty diagnostyki i ogranicza ryzyko powikłań okołozabiegowych. Część trzecia dotyczy modyfikującego wpływu wybranych parametrów morfometrycznych na czynność nerki przeszczepionej. Chociaż nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu badanych parametrów na czynność graftu w 2-letniej obserwacji, Autorka dyskutuje wpływ przyczyny zgonu dawcy na objętość kłębuszka nerkowego. W zestawieniu z dostępną literaturą dotyczącą innych badań w temacie analizy morfometrycznych parametrów nerki przeszczepionej uzyskane wyniki wydają się ciekawe i zostały przez Autorkę bardzo racjonalnie omówione. Należy jednak wziąć pod uwagę, że interpretację otrzymanych wyników utrudnia fakt niewielkiej liczby doniesień naukowych dotyczących tego zagadnienia. Trudności naświetlone w dyskusji nakazują zwrócenie uwagi na pionierski i bardzo innowacyjny charakter wykonanego przez Doktorantkę badania. Podsumowując tę część pracy – dyskusja jest zwarta, merytoryczna i poparta aktualną literaturą.

Mocną stroną dysertacji jest zamieszczona w oddzielnym rozdziale (5.4) analiza ograniczeń wykonanego badania. Świadczy ona niezbicie o dojrzałości naukowej i dystansie Badacza do wysnutych wniosków. Rzeczywiście, nie połączono zastosowanej metody z analizą objętości kory nerki, której w dość prosty sposób można dokonać przy pomocy tomografii komputerowej. Doktorantka wypunktowuje również: ograniczony liczebnie materiał, brak dokładnych danych dotyczących chorób współistniejących dawców, stosunkowo krótki okres obserwacji. Natomiast, bardzo cenna jest deklaracja prowadzenia dalszej obserwacji u badanej kohorty i kontynuacja oceny wpływu uzyskanych parametrów na rokowanie odległe.

Dla porządku dodam, że piśmiennictwo liczy 62 pozycje i jest aktualne. Załączone streszczenie, zarówno w języku polskim jak i angielskim, liczy po 2 strony, jest rzeczowe i merytoryczne.

Moje podsumowanie dysertacji, którą miałam przyjemność recenzować jest jednoznaczne. Temat pracy, niezwykle aktualny i pożyteczny z naukowego punktu widzenia oraz praktyki lekarskiej, jest bardzo dobrze wybrany. Jego realizację przeprowadzono bardzo starannie, z wykorzystaniem prawidłowego warsztatu badawczego. Doktorantka wykazała się dużą wiedzą, którą poparła adekwatnym warsztatem badawczym a także aktualnym piśmiennictwem, trafnie wykorzystanym we wstępie, metodyce i dyskusji.

Równie jednoznaczny jest mój wniosek końcowy: praca pt. **Badania nad zależnością pomiędzy gęstością i objętością kłębuszków nerkowych oraz gęstością kapilar w śródmiąszku a czynnością wydalniczą przeszczepionej nerki** autorstwa lek. med. Katarzyny Kwiecień-Furmańczuk wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. med. Marcina Adamczaka spełnia wszystkie kryteria przewidziane odpowiednią ustawą wymagane na stopień doktora nauk medycznych.

W związku z powyższym składam na ręce Pana Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauk Medycznych SUM wniosek o dopuszczenie lek. med. Katarzyny Kwiecień-Furmańczuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*prof. dr hab. med. Beata Naumnik*

*kierownik I Kliniki Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ UMB*