

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Dominika Cieniawskiego pt.: „Powikłania u chorych po przeszczepieniu nerki w okresie dwuletniej obserwacji”

Przedstawiona do oceny praca doktorska lek. med. Dominika Cieniawskiego pt.: „Powikłania u chorych po przeszczepieniu nerki w okresie dwuletniej obserwacji” liczy 95 stron maszynopisu i ma układ typowy dla tego typu opracowań.

Dr Dominik Cieniawski zaproponował model badawczy oparty na ocenie u pacjentów po przeszczepie nerki 2-letniego okresu przeżycia i zachowania funkcji narządów przeszczepionych oraz określenie częstości i ciężkości powikłań, ze szczególnym uwzględnieniem cukrzycy potransplantacyjnej w obserwowanym czasie.

Badania przeprowadzone w dysertacji doktorskiej dotyczyły 212 chorych (87 kobiet, 125 mężczyzn) w wieku od 16 do 78 lat (średnia 47,7 lat), pozostających pod kontrolą Poradni Chorych po Przeszczepie Nerki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, u których zabieg transplantacji nerki wykonano w latach 2013-2014, z zachowaną czynnością przeszczepu po miesiącu od zabiegu. Okres obserwacji wynosił 24 miesiące. Za założony punkt końcowy przyjęto utratę czynności nerki przeszczepionej lub zgon biorcy. Dokonano retrospektywnej analizy wyników badań laboratoryjnych, mikrobiologicznych, wykorzystując dokumentację z historii chorób pacjentów dostępnych w systemie elektronicznym z pierwszych dwóch lat po przeszczepieniu. Dane pochodziły z różnych ośrodków nefrologicznych, w których pacjenci byli leczeni w okresie potransplantacyjnym i charakteryzowały się zróżnicowaną częstością, co wynika z informacji ze strony autora dysertacji, oznaczanie hemoglobiny glikowanej w obserwacji potencjalnego wystąpienia cukrzycy potrasplantacyjnej. Pełen okres obserwacji ukończyło 195 chorych.

W przekazanym tekście rozprawy doktorskiej, na stronie spisu treści autor nie wskazał na zakres stron maszynopisu odpowiadającym poszczególnym rozdziałom.

Autor dysertacji doktorskiej zastosował po 2 latach po przeszczepie nerki badanie ankietowe, ponadto wykonano u pacjentów oznaczenie hemoglobiny

glikowanej w surowicy krwi.

W mojej opinii założenia projektu badawczego zawartego w przedstawionej do oceny dysertacji doktorskiej ma istotne znaczenie kliniczne w ocenie częstości wystąpienia cukrzycy potransplantacyjnej i roli zakażeń infekcyjnych w aspekcie 2-letniej obserwacji pacjentów po przeszczepie nerki z oceną ich przeżycia i oceny funkcji nerki przeszczepionej.

W liczącym 25 stron, syntetycznie opracowanym wstępie autor dysertacji doktorskiej opisuje zagadnienia związane z metodami leczenia nerkozastępczego, ze szczególnym uwzględnieniem przeszczepu nerki. Wskazuje na aktualne dane epidemiologiczne dotyczące przeżywalności pacjentów w różnych okresach obserwacji po transplantacji.

Kolejno opisuje problemy związane z powikłaniami sercowo-naczyniowymi w tej grupie pacjentów podkreślając, co jest istotne, na duże badania kliniczne wskazujące na fakt istotnego zwiększenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z relatywnie niewielkim stopniem pogorszenia funkcji nerek w okresie potransplantacyjnym. W dalszym fragmencie opisuje zagadnienia związane z problemami wystąpienia cukrzycy potransplantacyjnej związanych z zastosowaniem różnych schematów leczenia immunosupresyjnego, w aspekcie oceny niemodyfikowalnych i modyfikowalnych czynników rozwoju cukrzycy potransplantacyjnej. W tabeli 2 syntetycznie przedstawia różnice w patofizjologii i epidemiologii cukrzycy typu 1, 2, oraz cukrzycy potransplantacyjnej. W kolejnych podrozdziałach wstępu autor opisuje powikłania infekcyjne w okresie potransplantacyjnym, z uwzględnieniem infekcji wirusowych (wirusy immunomodulujące), bakteryjnych i grzybiczych. W rozdziale wstępu umieszczono informacje na temat schorzeń nowotworowych w okresie potransplantacyjnym, stanowiących, co podkreśla autor dysertacji drugą przyczynę ryzyka zgonu w tej grupie pacjentów.

W mojej opinii interesujące byłoby zamieszczenie informacji na temat wystąpienia choroby nowotworowej w badanym w dysertacji doktorskiej 2-letnim

okresie obserwacji będącej podstawą dysertacji doktorskiej.

Ostatnie podrozdziały obejmujące wstęp dysertacji pracy doktorskiej obejmują syntetyczny opis epizodów odrzucania przeszczepionych narządów w aspekcie stratyfikacji czynników ryzyka pochodzenia immunologicznego, oraz modeli leczenia immunosupresyjnego.

Dr Dominik Cieniawski wykorzystał do analizy statystycznej program Statistica 12.5, z użyciem testu Kaplana-Meiera, testu U-Manna Whitneya, testu t-Studenta oraz analizę regresji wieloczynnikowej ANOVA. Zastosowany w dysertacji model statystyczny można określić, jako optymalny.

Wyniki badań przedstawiono w postaci 14 wykresów i 16 tabel.

W oparciu o przeprowadzone wielowymiarowe badania statystyczne dr Dominik Cieniawski wskazał na interesujące zależności. Przeżywalność 1 i 2-letnia wynosiły odpowiednio dla biorców 97,2%; 97,1%, a dla przeszczepów 96,2% i 92,9%.

Nie zaobserwowano istotnego wpływu cukrzycy na przeżycie biorców jak i narządów przeszczepionych w okresie pierwszych 24 miesięcy. W grupie pacjentów bez rozpoznanej cukrzycy w ciągu pierwszych 24 miesięcy po przeszczepieniu obserwowano dużą ilość nieprawidłowo wysokich wartości glikemii na czczo (średnio 2 oznaczenia) oraz podniesionych wyników oznaczeń HbA1c (20%).

W grupie pacjentów bez cukrzycy poprawa funkcji nerek była istotna statystycznie i różnica zwiększała się wraz z czasem (eGFR 54,26 ml/min/1,73m² vs. 61,35 ml/min/1,73m²). Częstość infekcji układu oddechowego i moczowego w pierwszych dwóch latach obserwacji wynosiła ponad 40%. Pacjenci bez rozpoznanej cukrzycy z lepszą czynnością nerki przeszczepionej charakteryzowali się niższymi wartościami HbA1c ($p=0,010$). W trakcie badania obserwowano wzrost wartości BMI we wszystkich grupach.

W mojej opinii brakuje w badaniach przeprowadzonych przez autora dysertacji oceny wpływu sposobu leczenia immunosupresyjnego, ze szczególnym uwzględnieniem schematów z obecnością takrolimusa vs. cyklosporyny. Nie znalazłem informacji na temat częstości wystąpienia infekcji wywołanych wirusami

immunomodulującymi, oraz grzybiczymi. Bardzo interesujące byłyby dane na temat częstości wystąpienia epizodów infekcji pokarmowych wywołanych *Clostridium difficile*.

W syntetycznym liczącym 13 stron rozdziale dyskusji autor dysertacji podsumowuje informacje o interpretacji doniesień z literatury na temat okresu przeżycia pacjentów i oceny funkcji nerek (GFR) u badanych pacjentów w porównaniu do danych z naszego kraju, europejskich, oraz amerykańskich. Wskazuje na różnice wynikające z wieku pacjentów kwalifikowanych do przeszczepu nerki, oraz analizy pierwotnych przyczyn przewlekłej choroby nerek. Należy podkreślić bardzo istotny wpływ procentowego udziału przeszczepów od żywych dawców, niewspółmiernie wyższego w krajach Europy Zachodniej, USA, czy Kanady w stosunku do polskich realiów. Bardzo istotna jest analiza danych dotyczących częstości wystąpienia stanu przedcukrzycowego zarówno, przed, jak i po przeszczepie nerki. W rozprawie doktorskiej, w badanej populacji rozpoznanie cukrzycy dotyczyło tylko ok. 6% pacjentów. Fakt ten miał istotny wpływ na ocenę wpływu wystąpienia cukrzycy potransplantacyjnej na funkcję nerek u pacjentów po przeszczepie nerki w obserwowanym przez autora dysertacji okresie. Bardzo istotnym elementem dyskusji jest temat oceny wartości rokowniczej hemoglobiny glikowanej HbA1c. Autor dysertacji analizuje przyczyny relatywnie wysokiej, wynoszącej ponad 40% częstości wystąpienia infekcji dróg moczowych w badanej populacji.

Praca doktorska zakończona jest liczącym 120 pozycji piśmiennictwa, aktualnych i prawidłowo dobranych.

Praca doktorska uzupełniona jest streszczeniem w języku polskim i angielskim.

W podsumowaniu stwierdzam, że praca doktorska lek. med. Dominika Cieniawskiego pt.: „Powikłania u chorych po przeszczepieniu nerki w okresie dwuletniej obserwacji ” stanowi bardzo interesującą obserwację badawczą dotyczącą okresu 2-letniej obserwacji pacjentów po przeszczepie nerki w aspekcie okresu ich przeżycia, analizy funkcji nerek, oraz towarzyszących powikłań.

Praca została prawidłowo zaplanowana, oraz przeprowadzona w kontekście krytycznej analizy uzyskanych wyników, z zastosowaniem optymalnie dobranego modelu statystycznego.

Praca doktorska Pana lek.med. Dominika Cieniawskiego odpowiada wymogom stawianym rozprawie doktorskiej, posiada istotne znaczenie kliniczne.

Wnioskuje do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, o dopuszczenie lek. med. Dominika Cieniawskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku,

Prof. dr hab. Wojciech Załuska
Katedra i Klinika Nefrologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Lublin 7 lipca 2017

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Załuska
specjalista w zakresie chorób wewnętrznych,
nefrologii, hipertensjologii
oraz transplantologii klinicznej
9066951

