

Recenzja rozprawy doktorskiej

lekarz p. Agnieszki Gołębiewskiej - Walczak

pt.: „Przydatność nowych wskaźników stanu układu sercowo-naczyniowego

w prognozowaniu utraty czynności nerki przeszczepionej u chorych w długim okresie po transplantacji.”

Jednym z podstawowych wyzwań współczesnej transplantologii, której spektakularnym sukcesem stała się bez wątpienia zdecydowana poprawa rocznej przeżywalności przeszczepionej nerki, jest obecnie próba wpłynięcia na odległe rezultaty przeszczepiania nerek, które pozostają od wielu lat na niezmiennym poziomie około 4% utraty narządów w ciągu roku.

Przedstawiona do oceny praca na stopień doktora nauk medycznych lekarz p. Agnieszki Gołębiewskiej - Walczak dotyczy niezwykle aktualnego i ważnego zagadnienia, jakim jest poszukiwanie nowych wskaźników prognozujących utratę czynności nerki przeszczepionej. Przeszczepianie nerek od 50 lat jest jedną z opcji leczenia nerkozastępczego, która w miarę postępu zachodzącego w tej dziedzinie stała się metodą najlepszą dla wielu chorych, poprawiającą nie tylko jakość ich życia, ale także w zasadniczy sposób zmniejszającą ogólną śmiertelność biorców w porównaniu do pacjentów leczonych nerkozastępczo innymi metodami. Ogromny postęp, który dokonał się w ciągu pół wieku w chirurgii transplantacyjnej i w transplantologii klinicznej zmniejszył ryzyko występujących powikłań, pozwolił na zdecydowane zmniejszenie częstości występowania ostrego odrzucania przeszczepionego narządu, ale niestety nie wpłynął na poprawę długotrwałego przeżycia graftu. Tym bardziej należy podkreślić ogromną istotność wyboru tematu pracy lekarz p. Agnieszki Gołębiewskiej - Walczak.

Przedstawiona do recenzji praca lekarz p. Agnieszki Gołębiewskiej – Walczak ma formę manuskryptu i liczy 75 stron. Ma typowy układ dla tego rodzaju prac i poza spisem treści oraz objaśnieniami skrótów zawiera: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo, tabele i ryciny oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

We wstępie na 29 stronicach autorka przybliżyła podstawowe pojęcia związane z przewlekłą chorobą nerek oraz z przeszczepianiem nerek. Po omówieniu przewlekłej nefropatii przeszczepu z jej podziałem na postać immunologiczną oraz nieimmunologiczną, w powstawaniu której znaczenie

ma m.in. toczący się proces miażdżycowy, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy zaburzenia lipidowe lekarz p. Agnieszka Gołębiowska - Walczak płynnie przechodzi do omówienia procesu miażdżycowego, następnie do omówienia czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. W kolejnym IX podrozdziale przedstawia 8 specyficznych dla przewlekłej choroby nerek wskaźników rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, następnie w podrozdziale X omawia 6 wskaźników stanu układu sercowo-naczyniowego specyficznych dla pacjentów po przeszczepieniu nerki. Wstęp kończy omówienie dwóch nowych wskaźników stanu układu sercowo-naczyniowych, takich jak: białko YKL-40 i globulina wiążąca hormony płciowe oraz jako trzecie autorka omawia wysokoczułe białko CRP o uznanym już statusie czynnika ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.

Po obszernym wstępie lekarz p. Agnieszka Gołębiowska – Walczak formułuje cel pracy, którym jest ocena wpływu konwencjonalnych i nowych wskaźników stanu układu sercowo-naczyniowego na utratę czynności wydalniczej nerki przeszczepionej oraz ryzyko wystąpienia cukrzycy poprzyszczepiennej.

W rozdziale „Materiał i metody” lekarz p. Agnieszka Gołębiowska – Walczak opisuje na 3 stronach schemat przeprowadzonego badania, które jest badaniem nieinterwencyjnym, obserwacyjnym. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt bardzo długiego, bo aż 7-letniego okresu obserwacji. Autorka wymienia oceniane czynniki, pokrótce charakteryzuje metody oznaczeń laboratoryjnych oraz zastosowane metody statystyczne.

Wyniki przedstawione zostały w formie 3-stronicowego opisu uzupełnionego przez 6 przejrzystych tabel oraz 3 ryciny znajdujące się na końcu pracy.

Następny rozdział zawierający 5 stron jest zwartą i logicznie poprowadzoną dyskusją, która pokazała, iż autorka umie poruszać się w literaturze dotyczącej tego tematu oraz – co godne podkreślenia – potrafi krytycznie odnieść się do wyników uzyskanych przez siebie badań. Zebrane dane, do których doktorantka odnosi własne wyniki pochodzą ze 143 pozycji aktualnego piśmiennictwa. Bogate piśmiennictwo zawiera 143 pozycji, w większości (93%) angielskojęzycznych, z czego blisko połowa pochodzi z ostatnich pięciu lat.

Praca zakończona jest przejrzystym, wyczerpującym streszczeniem w języku polskim oraz w języku angielskim.

## Uwagi recenzenta

1. W rozdziale opisującym metody na str. 38 autorka podała, że ciśnienie tętnicze mierzone było dwukrotnie w odstępie 2 min. na każdej wizycie. Nie zostało sprecyzowane, czy do wyników brano średnią z tych pomiarów? Czy może pierwszy pomiar, z reguły wyższy, ignorowano?
2. Jako jeden z głównych celów autorka stawia sobie ocenę ryzyka wystąpienia cukrzycy potransplantacyjnej, co następnie potwierdza w dyskusji na str. 42. Wnioski pracy nie zawierają stwierdzonej przez autorkę wysokiej częstości - blisko 34% wszystkich badanych pacjentów - rozwinięcia się cukrzycy potransplantacyjnej. Oprócz częstości wniosek ten mógłby zawierać sformułowanie, iż żaden z klasycznych ani z nowych badanych wskaźników stanu układu sercowo-naczyniowego nie pozwala przewidzieć ryzyka rozwoju cukrzycy potransplantacyjnej. Połączenie pogorszenia czynności nerki przeszczepionej i ryzyka wystąpienia cukrzycy w jednym wniosku sprawia, iż staje się on trudniejszy w odbiorze. Korzystniejszym byłoby – w mojej opinii – dla odbiorców pracy wyodrębnienie osobnego wniosku dotyczącego cukrzycy potransplantacyjnej.
3. 21% całej badanej populacji nie dożyło 7-letniego okresu obserwacji. Wśród przyczyn zgonu dominowały choroby sercowo-naczyniowe (u 11% badanej populacji). Interesującym byłaby próba oceny tendencji w zachowaniu się wskaźników stanu układu sercowo-naczyniowego i ewentualnego związku z czynnością wydalniczą nerki przeszczepionej w tej subpopulacji badanych pacjentów.
4. We wstępie na str. 9 cytowane stadia przewlekłej choroby nerek mają błędnie podaną jednostkę dla szacowanego przesączania kłębuszkowego eGFR w ml/min. – powinno być ml/min./m<sup>2</sup> standardowej powierzchni ciała.
5. Pewien niepokój budzi zdanie w angielskim streszczeniu pracy, którego nie ma w streszczeniu polskim, mianowicie: „During 84-month follow-up 32 patients (45%) developed loss of graft function of more than 5%, 30 (42%) > 10%, u 23 (32%) > 20%.” Myślę, że jest ono wynikiem chochlika drukarskiego, inaczej bowiem całkowita liczba pacjentów z pogorszeniem czynności nerki przeszczepionej przekroczyłaby znacznie liczebność badanej populacji.
6. Pewnym ułatwieniem w odbiorze pracy byłoby załączenie spisu tabel i rycin.

7. We wstępie str. 10 raczej zamieniłabym zwrot „wynalezienie cyklosporyny” na „odkrycie cyklosporyny”; dalej na str. 11 o produktach genów HLA lepiej mówić jako o cząstkach, a nie cząsteczkach, na str. 12 dosłowne tłumaczenie mammalian target of rapamycin jako ssaczy cel rapamycyny jest poprawne, aczkolwiek trudne w odbiorze, tym bardziej, iż w zestawieniu skrótów autorka podała piękny odpowiednik w języku polskim: specyficzny cel działania rapamycyny występujący u ssaków.
8. Niezręczne sformułowanie (wstęp str. 8): „Dodatkowo, w diagnostyce chorób nerek uwzględnia się występowanie albuminurii (...) lub wskaźnik albumina/kreatynina > 30 mg/g i przyczynę choroby.” należałoby zastąpić sformułowaniem typu np.: **w podziale przewlekłej choroby nerek na stadia.**
9. Występujące w pracy określenie „postęp” niewydolności nerki przeszczepionej zamieniłabym na „progresja” niewydolności nerki przeszczepionej.
10. Należałoby uzupełnić jednostki przy parametrach podanych w tabeli 1, takich, jak: czas po KTX, wiek, waga, BMI, eGFR, skorygować jednostkę dla wapnia, PTH i hemoglobiny.
11. Niedociągnięcia edycyjne takie, jak wymienione powyżej oraz inne drobne np.: często występująca końcówka a zamiast ą, drobne błędy interpunkcyjne, zmienne odstępy pomiędzy akapitami lub brak akapitu, niekonsekwentnie podawana liczba chorych w analizowanych podgrupach cyframi albo słownie w niczym nie umniejszając wartości merytorycznej pracy, wymagają jedynie uporządkowania przed planowaną publikacją.

### Podsumowanie recenzji

W przedstawionej do recenzji rozprawie doktorskiej na szczególną uwagę zasługuje fakt włączenia się do niezwykle cennego nurtu badań związanych z poszukiwaniem wskaźników, które mogłyby pomóc w prognozowaniu utraty czynności nerki przeszczepionej i niewątpliwie przełożyć się w przyszłości na poprawę odległych wyników przeżycia graftu. Godnym odnotowania jest fakt wyboru – obok konwencjonalnych – również i nowych wskaźników stanu układu sercowo-naczyniowego, których rola dla funkcjonowania przeszczepionego narządu dotychczas nie była badana. Długotrwały okres badawczy wynoszący aż 7 lat, dociekliwość i rzetelność w poszukiwaniu jak największej ilości danych, która zaowocowała współpracą z zespołem Poltransplantu,

umiejętność krytycznego spojrzenia na uzyskane wyniki – to wszystko znacznie podnosi wartość rozprawy.

Pragnę w tym miejscu jeszcze raz podkreślić, iż niewielkie błędy edytorskie nie umniejszają w żaden sposób merytorycznej wartości pracy i z pewnością zostaną usunięte przed publikacją pracy. Wszystkie powyższe wyszczególnione przeze mnie uwagi nie umniejszają wartości dzieła, a mają na celu ułatwienie przygotowania pracy do druku.

W mojej ocenie przedstawiona do oceny praca na stopień doktora nauk medycznych lekarz p. Agnieszki Gołębiowskiej - Walczak spełnia bez zastrzeżeń wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych, zatem wnioskuję o dopuszczenie lekarz p. Agnieszki Gołębiowskiej - Walczak do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych gratulując dokonanego dzieła.



Ewa Król