

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. med. Grzegorza Kowalewskiego

pt. „Ocena wybranych czynników ryzyka wystąpienia przewlekłej choroby nerek u dzieci w odległym czasie po przeszczepieniu wątroby”

Pomimo niewątpliwego postępu w leczeniu pacjentów z przewlekłą chorobą nerek jest to grupa o zwiększonym ryzyku chorobowości i śmiertelności, i dotyczy to zarówno dorosłych jak i dzieci. W większości przypadków u dzieci choroba nerek rozpoznawana jest wcześnie i właściwe postępowanie terapeutyczne spowalnia progresję choroby. Należy podkreślić fakt, że brak rozpoznania np. wad nerek i dróg moczowych skutkuje postępującym upośledzeniem funkcji nerek przy braku nasilonych objawów klinicznych. W konsekwencji w dalszym ciągu zdarzają się przypadki późnego rozpoznania choroby, nawet w stadium schyłkowej niewydolności nerek, co uniemożliwia wcześniejsze właściwe leczenie i stosowanie nefroprotekcji. Wiedza na temat przyczyn PChN u dzieci związanych z chorobami nerek jest dobrze rozpowszechniona w środowisku nefrologów dziecięcych i pediatrów. Zagadnienia związane z ryzykiem rozwoju uszkodzenia nerek w innych grupach pacjentów, np. leczonych lekami nefrotoksycznymi są dużo słabiej opracowane.

Doktorant w swojej pracy podjął bardzo istotny klinicznie temat dotyczący oceny czynników ryzyka przewlekłej choroby nerek u dzieci w odległym czasie po przeszczepieniu wątroby. Na uznanie zasługuje kompleksowe opracowanie tematu z uwzględnieniem różnorodnych czynników – leczenia immunosupresyjnego, innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, choroby podstawowej, wybranych czynników okresu okołoperacyjnego i postępowania nefroprotekcijnego u dzieci po przeszczepieniu wątroby.

Praca w całości zawiera 117 stron wydruku komputerowego, ma typowy układ i zawiera: Streszczenie w języku polskim i angielskim, Wykaz skrótów, Część Ogólną ze Wstępem, Definicją, Epidemiologią i Powikłaniami przewlekłej choroby nerek, Cel pracy, Materiał kliniczny i Metodykę, Wyniki, Omówienie Wyników i Dyskusję, a także Wnioski, Piśmiennictwo oraz Spis Tabel i Rycin.

We wstępie Doktorant przedstawił kryteria rozpoznania i etiologię przewlekłej choroby nerek, a następnie z dużą znajomością tematu przyczyny uszkodzenia funkcji nerek u dzieci po przeszczepieniu wątroby, uwzględniając zarówno towarzyszące choroby nerek, różne grupy leków nefrotoksycznych, zespół wątrobowo-nerkowy czy czynniki okołoperacyjne. Autor zwrócił uwagę na różnice w technice przeszczepienia wątroby od dawcy rodzinnego i od dawcy zmarłego, zamieszczając czytelne i dopracowane graficznie ryciny. W dalszej części wstępu Doktorant omówił

toksyczność inhibitorów kalcyneuryny i powikłania przewlekłej choroby nerek, podkreślając znaczenie rokownicze subklinicznych uszkodzeń narządowych.

Tak szczegółowy wstęp, wskazuje na gruntowne teoretyczne przygotowanie Kandydata do realizacji zamierzonych celów, zapoznaje czytelnika z dotychczasowym stanem wiedzy z zakresu omawianego zagadnienia i stanowi bardzo dobre wprowadzenie w temat realizowanych badań.

Głównym celem pracy doktorskiej była ocena czynności nerek oraz parametrów na nią wpływających u dzieci w odległym czasie po przeszczepieniu wątroby i określenie ryzyka wystąpienia Przewlekłej Choroby Nerek (PChN) i schyłkowej niewydolności nerek w populacji dzieci po transplantacji wątroby.

Na uwagę zasługują szeroko zakrojone, szczegółowe cele pracy, które obejmowały następujące zagadnienia:

1. Określenie częstości wystąpienia Przewlekłej Choroby Nerek w odległym czasie u dzieci po przeszczepieniu wątroby z uwzględnieniem wpływu:
 - a) leczenia immunosupresyjnego;
 - b) wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego;
 - c) wybranych czynników okresu okołoperacyjnego;
2. Określenie ryzyka rozwoju schyłkowej niewydolności nerek i konieczności leczenia nerkozastępczego u dzieci w odległym czasie po przeszczepieniu wątroby
3. Analiza sposobów i skuteczności postępowania nefroprotekcyjnego u pacjentów po przeszczepieniu wątroby.
4. Określenie które z analizowanych wykładników czynności nerek w istotny sposób mogą wpłynąć na rozpoznanie i monitorowanie przewlekłej choroby nerek.

Metodyka badania i zastosowane obliczenia zostały dobrane poprawnie i precyzyjnie opisane w rozdziale Materiał i Metody. Badaniami objęto 61 pacjentów z co najmniej 10-letnią obserwacją pooperacyjną, poddanych retrospektywnej i prospektywnej ocenie. Badana grupa została szczegółowo przedstawiona w tabeli z uwzględnieniem podstawowych danych antropometrycznych, wskazań i rodzaju przeszczepienia wątroby oraz charakteru niewydolności wątroby. Precyzyjny opis stosowanego schematu immunosupresji i wykonywanych badań z podaniem zakresu norm daje czytelny obraz specyfiki i kompleksowej oceny badanej grupy.

Uzyskane wyniki zostały poddane adekwatnej analizie statystycznej i przedstawione w postaci bardzo dobrze opisanych i czytelnych, dopracowanych graficznie tabel i rycin. Parametry funkcji nerek, leczenie immunosupresyjne i pozostałe badane parametry zostały bardzo dokładnie przedstawione w analizowanych okresach – przed przeszczepieniem wątroby, w czasie wypisu ze szpitala, po upływie 1 roku, 5 i 10 lat oraz w trakcie obserwacji prospektywnej. Przedstawione wyniki potwierdzają zależności pomiędzy stężeniem takrolimusu i kreatyniny oraz wzrost ryzyka albuminurii

i nadciśnienia tętniczego przy stężeniach leku powyżej 4 ng/ml. Zamieszczone przez Autora histogramy wartości eGFR w poszczególnych okresach badania oraz bardzo czytelne tabele np. zróżnicowanych schematów stosowanej immunosupresji ilustrują szeroki zakres wykonanych analiz, ułatwiają porównanie wyników w różnych punktach badania i ukazują ugruntowaną, szeroką wiedzę Doktoranta w dziedzinie transplantologii i nefrologii, co widoczne jest również w sposobie omówienia wyników i dyskusji.

Wyniki zostały przedyskutowane w oparciu o prawidłowo dobrane, aktualne, liczące 145 pozycji piśmiennictwo. Wykazany przez Doktoranta nefrotoksyczny wpływ wyższych stężeń takrolimusu ma znaczenie praktyczne dla monitorowania funkcji nerek w tej grupie pacjentów. Na szczególne podkreślenie zasługuje rzeczowa i spójna dyskusja, co wskazuje na bardzo dobrą znajomość problematyki poruszanej w pracy doktorskiej. W dyskusji Autor zwrócił uwagę na różne strategie nefroprotekcyjne w fazie okołoperacyjnej i w trakcie przewlekłej opieki po przeszczepieniu narządu, podkreślając znaczenie różnych czynników uszkadzających nerki. Na szczególne uznanie zasługuje niska częstość PChN w stadium 3 w badanej populacji (3% w stosunku do 25 czy 32% w innych opracowaniach), co jest zasługą schematów immunosupresji stosowanych w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów IP CZD i pracy całego Zespołu Kliniki.

Proponowane przez Autora zalecenia dotyczące bezpiecznych stężeń takrolimusu oraz zasad oceny czynności nerek i ciśnienia tętniczego krwi u dzieci po przeszczepieniu wątroby stanowią gotowy protokół postępowania, który można implementować w różnych grupach pacjentów leczonych immunosupresyjnie.

Rozprawę kończy 7 wniosków, których treść wypływa z realizowanych badań. Doktorant wykazał, że głównym czynnikiem pogarszającym czynność nerek u dzieci zarówno we wczesnym okresie po przeszczepieniu wątroby jak i w obserwacji odległej jest leczenie inhibitorami kalcyneuryny. Zastosowanie protokołów immunosupresji z minimalizacją ich dawkowania już w pierwszych latach po transplantacji ma istotne znaczenie nefroprotekcyjne. Autor zaproponował rutynowe pomiary ciśnienia tętniczego krwi oraz okresowo 24-godzinne monitorowanie celem wczesnego wykrycia ważnego czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego jakim jest nadciśnienie tętnicze. Z wykonanych przez Doktoranta analiz wynika również zasadność badania wskaźnika albuminy do kreatyniny w moczu w czasie wizyt ambulatoryjnych w wybranych okresach po transplantacji wątroby, co pozwoli na wczesną identyfikację pacjentów z ryzykiem rozwoju przewlekłej choroby nerek.

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na drobne błędy redakcyjne:

1. W streszczeniu pracy zawarty jest rozbudowany wstęp, brakuje natomiast podsumowania rzeczowej i pięknie poprowadzonej dyskusji w tekście rozprawy doktorskiej

2. Na stronie 40 we wzorze eGFR pojawił się błąd edycyjny zamieniając licznik z mianownikiem, niestety powtórzony na stronie 42 i 44
3. W Piśmiennictwie w pozycji 138 powinno być ESCAPE Trial Group zamiast Group ET

Powyższe uwagi nie mają istotnego znaczenia dla wartości merytorycznej pracy, ale wymagają korekty przed wysłaniem pracy do druku.

Reasumując, przedstawiona do oceny praca doktorska jest oryginalnym opracowaniem, porusza ważny problem kliniczny dotyczący oceny wybranych czynników ryzyka wystąpienia przewlekłej choroby nerek u dzieci w odległym czasie po przeszczepieniu wątroby. Praca została zrealizowana poprawnie i z bardzo dużą dbałością. Autor w dobrze zaplanowanych badaniach, przeprowadzonych w oparciu o wiarygodną i nowoczesną metodykę uzyskał interesujące wyniki, które mają duże znaczenie dla praktyki klinicznej i działań profilaktycznych. Zostały one prawidłowo zinterpretowane i przedyskutowane w oparciu o poprawnie dobrane piśmiennictwo. Przedłożona do oceny rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, świadczy o szerokiej wiedzy Doktoranta i umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Z powyższych względów, przedkładam wniosek Radzie Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie o dopuszczenie lek. med. Grzegorza Kowalewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnioskuje również o wyróżnienie rozprawy doktorskiej ze względu na starannie dobrany materiał badawczy z kompleksową i długofalową obserwacją, niezwykle dokładnym opracowaniem wyników i prezentacji graficznej oraz podjęcie ważnego tematu klinicznego dotyczącego oceny czynników ryzyka przewlekłego upośledzenia funkcji nerek u dzieci po przeszczepieniu wątroby. Wyniki badań Doktoranta oraz proponowane protokoły postępowania mają duże znaczenie kliniczne, a ich zastosowanie w różnych grupach pacjentów leczonych immunosupresyjnie może wpłynąć na poprawę odległego rokowania.

Klinika Nefrologii Dziecięcej
i Nadciśnienia Tętniczego UJ CM

prof. dr hab. Dorota Drożdż
p.o. kierownik

Kowalewski, 19.05.2021