

Dr hab. med. Bartosz Kubisa prof. PUM

Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Transplantacji

Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

recenzent rozprawy doktorskiej lek. Tomasza Królickiego

zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego

we Wrocławiu nr 75/II/2021 podjętą w dniu 25 02 2021r

Szczecin, 27 03 2021r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Tomasza Królickiego pt.: „Sepsa związana z zakażeniem dróg moczowych u biorców przeszczepu nerki – wartość rokownicza wykładników systemowej odpowiedzi zapalnej”

Sepsa związana z zakażeniem dróg moczowych (ZUM), nazywana w skrócie urosepsą (US), stanowi około 6-30% rozpoznawanych przypadków sepsy na świecie. Zgodnie z podziałem proponowanym przez Europejskie Towarzystwo Urologii (EAU), urosepsa należy wraz z odmiedniczkowym zapaleniem nerek i powikłanym zapaleniem pęcherza moczowego do grupy powikłanych ZUM. Ryzyko rozwoju ZUM i urosepsy u biorców przeszczepu nerki jest wyjątkowo wysokie w porównaniu do populacji ogólnej, ze względu na nieanatomiczne stosunki moczowodu nerki przeszczepionej względem pęcherza ale i konieczność przyjmowania leków immunosupresyjnych. W tej grupie chorych ZUM, wraz z zapaleniem płuc, stanowi najczęstszy rodzaj występujących zakażeń bakteryjnych, odpowiadając za odpowiednio 50 i 25% wszystkich zakażeń po przeszczepieniu nerki. Szacuje się, że występowanie ZUM w czasie pierwszych 3 miesięcy po przeszczepieniu nerki wynosi 15-30%, zaś skumulowana częstość występowania sięga nawet 98% w czasie życia przeszczepu. Urosepsa w naturalny sposób może być stanem zejściowym zakażenia układu moczowego wobec nieskuteczności wdrożonego leczenia lub opóźnionego rozpoznania i terapii, zaś progresja ZUM do urosepsy bywa bardzo dynamiczna.

W związku z powyższym, po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lekarza Tomasza Królickiego przedstawiam pozytywną recenzję, która obejmuje obszary i uwzględnia kryteria oceny wskazane w ustawie o stopniach naukowych i tytułach naukowych oraz rozporządzeniu w sprawie szczegółowego trybu i warunkach przeprowadzania czynności w przewodach doktorskich, w postępowaniu habilitacyjnym oraz postępowaniu o nadanie tytułu profesora.

Rozprawa doktorska została przygotowana w Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Promotorem pracy jest Pani dr hab. n. med. Dorota Kamińska, praca nie ma promotora pomocniczego.

Ocena rozprawy doktorskiej w zakresie wstępu, celów, materiału i metody

1. Bardzo dobry wstęp, właściwe wyjaśnienie i opis markerów systemowej odpowiedzi zapalnej, a zwłaszcza markerów NLR, dNLR, PLR oraz MLR, które w prosty i stosunkowo tani sposób można wyliczyć z automatycznego rozmazu krwi obwodowej. Na uwagę zasługuje też nowatorskie wykorzystanie skali SOFA do oceny biorców po przeszczepieniu nerki, hospitalizowanych poza OIT.
2. Bogaty materiał badawczy stanowiły trzy grupy pacjentów: 101 pacjentów z urosepsą (US), 100 losowo wybranych pacjentów z zakażeniem układu moczowego (ZUM) oraz 100 kolejnych biorców przeszczepów nerek bez powyższych powikłań (GK).
3. Charakterystyka badanych grup jest spójna dzięki starannie dobranym kwalifikacyjnym kryteriom włączenia i wyłączenia.
4. Podstawowy cel pracy został jasno postawiony i polegał na określeniu wpływu urosepsy na funkcję i przeżycie przeszczepu, określenie wartości rokowniczej współczynników wyliczonych z rozmazu automatycznego krwi oraz walidacji skali SOFA w ocenie ryzyka zgonu u chorych z urosepsą.
5. We wstępie dobrze zdefiniowano pojęcia i zjawiska, a w szczególności pojęcia urosepsy, AKI, opisy markerów odpowiedzi zapalnej oraz opis skali SOFA, choć przydałaby się jeszcze tabelaryczna ilustracja tej skali.

Ocena rozprawy doktorskiej w zakresie wyników, wniosków i dyskusji

1. Udokumentowanie wyników badań jest dobre, zwraca uwagę bardzo rozległe przedstawienie wyników badań laboratoryjnych i bakteriologicznych.
2. Sformułowano pięć wniosków, które jasno wynikają z przeprowadzonych badań: o związku wystąpienia urosepsy na zwiększoną śmiertelność i ryzyko utraty przeszczepu, przydatności NLR oraz dNLR do różnicowania ZUM od US, nieprzydatności współczynników wyliczonych z rozmazu do przewidywania zgonu i AKI w przebiegu ZUM i urosepsy, związku NLR z niekorzystnym wynikiem przeszczepienia w rok od zabiegu oraz o przydatności skali SOFA do oceny ciężkości choroby i ryzyka zgonu. Dobrze byłoby jeszcze zawrzeć we wnioskach dokumentujące je wartości statystyczne.
3. Wnioski płynące z pracy jasno wynikają z przeprowadzonych badań i są dobrze udokumentowane. Na szczególną uwagę recenzenta zasługują: przydatność NLR i dNLR

w różnicowaniu US i ZUM oraz NLR jako wartościowy niekorzystny czynnik rokowniczy rok po wypisie po przeszczepieniu.

4. Interesujące są też następujące obserwacje, **istotne statystycznie**, przedstawione przez Doktoranta:
- Długość ciepłego czasu niedokrwienia WIT w grupach US, ZUM i GK wynoszące odpowiednio 29, 26 i 20 minut. Skrócenie czasu ciepłego niedokrwienia b. ważne!
 - Współobecność niedokrwistości w grupach US, ZUM i GK wynoszące odpowiednio 75, 58 i 15%. Niedokrwistość czynnikiem ryzyka US!
 - Współobecność choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy w grupach US, ZUM i GK wynoszące 8, 15 i 21% - czyżby istniała funkcja ochronna tego schorzenia przeciwko ZUM i US?

Ocena rozprawy doktorskiej – inne aspekty.

1. Tabele i ryciny dobrze ilustrują treść pracy i są przydatne przy czytaniu i zrozumieniu tekstu pracy. Pouczająca jest zwłaszcza rycina 16 przedstawiająca czynniki ryzyka ZUM, czynniki predysponujące do ZUM i US oraz powikłania ZUM i urosepsy, a także rycina 6 – demonstrująca roczne przeżycie po transplantacji w zależności grupy badanej. Wśród tabel na uwagę zasługuje tabela 2 ukazująca kluczowe dane kliniczne związane z przeszczepieniem nerki wpływające na jej funkcję.
2. Dyskusja (Omówienie wyników) została starannie przeprowadzona.
3. Piśmiennictwo jest cytowane prawidłowo, dobór literatury, umiejętności w korzystaniu z niej oraz wykorzystanie źródeł poprawne.
4. Zalecałbym stosowanie słowa „przeszczepienie nerki” na opisanie samej procedury przeszczepienia, natomiast słowo „przeszczep” stosować jedynie do określenia przeszczepionego narządu, w tym wypadku nerki. „Przeszczep” i „przeszczepienie” to nie są słowa równoznaczne.
5. Podjęta problematyka badawcza jest oryginalna, np. nikt wcześniej nie stosował skali SOFA od oceny chorych z urosepsą.
6. Nie znajduję w tej pracy błędów formalno-językowych, stylistycznych, czy interpunkcyjnych.
7. Metody badawcze są trafne oraz umiejętnie zastosowane.
8. Układ pracy jest poprawny, a struktura podziału treści nadzwyczaj rozwinięta.

Podsumowanie

Rozprawa doktorska przedstawiona przez lekarza Tomasza Królickiego spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz 1668).

dr hab. n. med. Bartosz Kubisa FETCS
Prof. PUM
specjalista
torakochirurgii i transplantologii
2046500

