

14.04.2021
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
FUNDACJA DYSYPLINY NAUKI MEDYCZNEJ
M. Kurnatowska
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okolów

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSYPLINY NAUKI MEDYCZNEJ	
wpl. dnia	12-04-2021
L. dr. PRACOWNIK	566/2021

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
I Katedra Chorób Wewnętrznych
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Nefrologii Transplantacyjnej
ul. Kopcińskiego 22, 90-159 Łódź

**Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej
I Katedra Chorób Wewnętrznych**

tel. 42 2919550, fax 42 2919551, e-mail: ilona.kuratowska@umed.lodz.pl

Łódź, 29.03.2021

dr hab. n. med. prof. nadzw. Ilona Kurnatowska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej,

I Katedra Chorób Wewnętrznych

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ilona.kurnatowska@umed.lodz.pl

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

Lek. Tomasza Królickiego

**„Sepsa związana z zakażeniem dróg moczowych u biorców
przeszczepu nerki - wartość rokownicza wykładników systemowej
odpowiedzi zapalnej”**

Promotor: dr hab. n. med. Dorota Kamińska

Zakażenia, w tym zakażenia układu moczowego (ZUM) są jednymi z najczęstszych powikłań u pacjentów po przeszczepieniu nerki (KTX) będąc jednocześnie jedną z trzech najczęstszych przyczyn zgonów biorców oraz czynnikiem ryzyka pogorszenia czynności nerki przeszczepionej. Na rozwój zakażenia z jednej strony ma wpływ zjadliwość patogenu, a z drugiej podatność gospodarza, która u chorych po przeszczepieniu jest zwiększona głównie w skutek obniżonej odporności związanej z przyjmowaną immunosupresją. Zakażeniom sprzyjają również inne czynniki takie jak etiologia schyłkowej niewydolności nerek, w tym przetrwała kolonizacja nerek własnych, choroby współistniejące m.in. cukrzyca, niedożywienie, brak

oddawania moczu przed przeszczepieniem i in. W związku z zaburzoną odpornością zarówno komórkową jak i humoralną przebieg zakażenia u pacjenta po przeszczepieniu jest często bardzo dynamiczny, z tendencją do uogólnienia się zakażenia z zajęciem innych tkanek i narządów, rozwoju stanu septycznego. Często dochodzi również do nawrotów, a także przechodzenia zakażenia ostrego w stan przewlekły. Biorąc pod uwagę szybko rozwijający się stan septyczny u chorych po przeszczepieniu, niezwykle cennym jest posiadanie wiedzy na temat predyktorów rozwoju ciężkiego stanu zapalnego, a także wystąpienia powikłań, co oprócz rutynowego postępowania wskazywałoby na konieczność natychmiastowego wdrożenia skutecznego leczenia najczęściej opartego o szerokowidmową antybiotykoterapię, redukcję leków immunosupresyjnych (co może się wiązać z wystąpieniem procesu odrzucania), a w sytuacjach w których wskaźniki te byłyby nieobecne umożliwiłoby podejście bardziej zachowawcze. Wiadomo, bowiem, że nieprawidłowo prowadzona antybiotykoterapia nie tylko zmniejsza prawdopodobieństwo wyleczenia zakażenia, może prowadzić do szeregu powikłań, ale również sprzyja selekcji opornych bakterii i zwiększa koszty leczenia. Wiedza na temat właściwego prowadzenia antybiotykoterapii, która jest podstawą leczenia zakażeń układu moczowego jest szczególnie przydatna lekarzom, którzy opiekują się chorymi leczonymi immunosupresyjnie.

W tym kontekście temat pracy doktorskiej lek. Tomasza Królickiego „*Sepsa związana z zakażeniem dróg moczowych u biorców przeszczepu nerki - wartość rokownicza wykładników systemowej odpowiedzi zapalnej*” należy uznać za bardzo ważny, aktualny i klinicznie istotny. Szczególnie, że Doktorant postanowił sobie za jeden z celów badawczych określenie wartości diagnostyczno-rokowniczej szeregu prostych i dostępnych markerów zapalnych, które jednak w praktyce klinicznej rzadko są analizowane (NLP: stosunek liczby neutrofilów do liczby leukocytów; MLR: stosunek liczby monocytów do liczby leukocytów, PLR: stosunek liczby płytek krwi do liczby leukocytów oraz dNLR: zmodyfikowany stosunek liczby neutrofilów do liczby leukocytów) u biorców przeszczepu nerkowego z rozpoznaniem urosepsy oraz ZUM bez objawów urosepsy. Ponadto postanowił zwalidować użyteczność skali SOFA (Sequential-Organ-Failure-Assessment score), wykorzystywanej przede wszystkim w Oddziałach Intensywnej Terapii w ocenie ryzyka zgonu u pacjentów z urosepsą oraz zbadać jaki wpływ wywiera przebieg urosepsy na odległą funkcję i przeżycie przeszczepu nerki.

Przedstawiona do oceny praca liczy 110 stron, w tym 24 tabele oraz 16 rycin. i ma układ typowy dla prac na stopień naukowy doktora. Na początku Autor zamieścił spis treści oraz wyjaśnienie stosowanych skrótów. Wyodrębnione rozdziały to Wstęp, Cele pracy, Materiał i metody, Wyniki, Omówienie wyników, Wnioski, Streszczenie w języku polskim i angielskim, na końcu umieszczono 187 pozycji trafnie dobrane i aktualnego piśmiennictwa. Do pracy

dołączony jest 7-stronicowy suplement zawierający m.in. uzasadnienie statystyczne wyboru wzoru MDRD oceniającego wielkość eGFR, normy laboratoryjne podstawowych badań laboratoryjnych, dodatkowe dane epidemiologiczne oraz uzupełniające dane statystyczne dotyczące wyliczeń AUC dla krzywych ROC.

Wstęp pracy zawiera podstawowe informacje dotyczące zakażeń, w tym ZUM u pacjentów po przeszczepieniu nerki z uwzględnieniem urosepsy jako najcięższego przebiegu zakażenia układu moczowego po przeszczepieniu. Nakreśla również zagrożenia jakie niesie ze sobą ZUM u biorcy nerki przeszczepionej, w tym rozwój ostrego uszkodzenia nerki (AKI), późnego pogorszenia czynności przeszczepu do jego utraty włącznie oraz najcięższe z powikłań – zgon pacjenta. W tej części pracy znajduje się również podrozdział poświęcony wskaźnikom systemowej odpowiedzi zapalnej do których należą również te, które można wyliczyć na podstawie automatycznego rozmazu krwi obwodowej: NLP, dNLR, PLR, MLR, a których użyteczność w ocenie ciężkości przebiegu zakażenia u biorców nerki postanowił zbadać Doktorant. W podrozdziale poświęconym definicji urosepsy brakuje mi podania faktycznej definicji urosepsy oraz dokładnego podania kryteriów skali SOFA, tym bardziej że Autor podejmuje się ocenić jej wartość jako wskaźnika zagrożenia zgonem wewnątrzszpitalnym w badanej grupie chorych.

Po dość skomplikowanym i miejscami zawiłym wstępie Autor formułuje jasne i przejrzyste cele pracy.

Rozdział „Materiał i metody” zawiera informacje na temat metod badawczych użytych w pracy. Grupa badana składała się z 101 pacjentów z urosepsą, 100 pacjentów z lżejszym przebiegiem ZUM oraz 100 biorców nerki bez objawów ZUM leczonych w Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej lub przyklinicznej Poradni we Wrocławiu w latach 2014-2019. Proponowałabym napisać konkretnie jakiej Komisji Bioetycznej Autor uzyskał zgodę na przeprowadzenie badania (pisze „odpowiedniej”).

Podkreślenia zasługują bardzo szczegółowo opisane, użyte w pracy narzędzia i metody statystyczne. Moją uwagę zwrócił choćby opis uzasadnienia wykorzystania do dalszych analiz statystycznych eGFR obliczanego wg wzoru MDRD, a nie CKD-EPI.

Wstępną charakterystykę grup badanych (Tabl. 1) sugerowałabym umieścić raczej w rozdziale „Wyniki”, tym bardziej, że jej zawartość jest właściwie powtórzona w znajdującej się właśnie w tym rozdziale Tabl. 2. W rozdziale Materiał i Metody brakuje mi w warunkach włączenia do badania dokładnego podania na podstawie jakich kryteriów ustalano rozpoznanie urosepsy i czy rozpoznania stawiane podczas wypisu chorego ze szpitala były w jakiś sposób przez doktoranta weryfikowane, czy też brano pod uwagę jedynie kody ICD-10, uznając arbitralnie, że diagnoza zawsze stawiana jest na podstawie tych samych kryteriów.

Do opracowania wyników użyto dobrze dobranych narzędzi statystycznych, opisanych w metodyce.

Wyniki wielokierunkowej analizy statystycznej zebranych danych zostały opisane szczegółowo i precyzyjnie przedstawione w postaci przejrzystie skonstruowanych 23 tabel oraz 15 rycin, pod którymi Autor zamieszcza ich jasną interpretację. Niezwykle interesujące są ilustrujące czynniki ryzyka złego przebiegu ZUM krzywe ROC oraz wykresy Kaplana-Meiera. Należy podkreślić że siłą ocenianej przeze mnie dysertacji jest rzetelna i interesująca statystyka oraz jej interpretacja.

W rozdziale Omówienie wyników Doktorant dość szczegółowo omawia i prezentuje poczynione przez siebie obserwacje na tle doniesień innych autorów analizując je i wyciągając poprawne wnioski. W rozdziale tym lek. Tomasz Królicki porusza wiele aspektów i problemów klinicznych towarzyszących etiologii, postępowaniu oraz powikłaniom zakażeń układu moczowego u chorych po przeszczepieniu nerki. Więcej uwagi w dyskusji należałoby, moim zdaniem poświęcić zagadnieniu, które było celem pracy, mianowicie ocenie poszczególnych stosunków parametrów morfologii krwi obwodowej w ocenie rokowania u pacjentów z ZUM oraz skali SOFA w monitorowaniu i stratyfikacji ryzyka zgonu w tej grupie chorych. Tym głównym zagadnieniem w rozdziale „omówienie wyników” poświęcone jest stosunkowo niewiele miejsca biorąc pod uwagę rozległość tego rozdziału. W opinii Recenzenta, Doktorant chcąc omówić wszystkie czynniki predykcyjne wystąpienia ZUM w tym sepsy, postępowanie z chorym oraz czynniki wpływające na rokowanie, okresowo traci główny watek pracy. Wszystkie najistotniejsze obserwacje Autor umieszcza w postaci 5 istotnych klinicznie wniosków końcowych. Są one odpowiedzią na założone cele oraz wynikają z omówienia przeprowadzonych analiz. Co prawda analiza etiologii ZUM i lekooporności mikroorganizmów nie była celem wykonanej pracy, ale ponieważ sporo uwagi w każdym rozdziale Autor poświęca temu zagadnieniu, omawiając je również dość szczegółowo w rozdziale „Omówienie wyników” i czyniąc bardzo istotne klinicznie obserwacje, zwłaszcza w kontekście lekooporności, to może warto byłoby w posumowaniu i wnioskowaniu odnieść się do tego bardzo interesującego z klinicznego punktu widzenia problemu. Istotnymi obserwacjami poczynionymi na podstawie analizy dość dużej, co trzeba podkreślić i trafnie dobranej populacji pacjentów z poszczególnych grup, jest również obserwacja o negatywnym wpływie na odległą czynność nerki przeszczepionej wystąpienia ostrego uszkodzenia nerki przeszczepionej w przebiegu ZUM/urosepsy, które to zagadnienie, jak podkreśla Doktorant nie było dotąd częstym tematem prac badawczych.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Tomasza Królickiego, pomimo zgłoszonych pewnych uwag będących raczej sugestiami, których rozważnie zdaniem recenzenta mogłoby jeszcze bardziej wzbogacić pracę, spełnia wszystkie warunki określone w Art.187 ust. 1-4 z dn. 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U. z 2018 r. poz 1668) wymagane na stopień doktora nauk medycznych. Poczynione uwagi i komentarze nie umniejszają wartości naukowej i klinicznej recenzowanej pracy. Doktorant podjął ważny z klinicznego punktu widzenia temat badawczy, sformułował interesujące cele pracy, zastosował właściwe metody umożliwiające ich realizację oraz wykazał umiejętność analizy uzyskanych wyników w świetle aktualnej wiedzy i właściwego wnioskowania.

Przedstawiam zatem Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Tomasza Królickiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n med. prof. UM Ilona Kurnatowska


Prof. UM dr hab. n. med. Ilona Kurnatowska
specjalista chorób wewnętrznych
neurologii i transplantologii klinicznej
6713855

