

Warszawa. 27.04.2021 r.

dr hab. n. med. Dominika Dęborska-Materkowska
Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny
dominika.deborska-materkowska@wum.edu.pl

Recenzja rozprawy 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

Wybór tematu

Zakażenie układu moczowego po transplantacji nerki jest to najczęściej występujące bakteryjne powikłanie (35 – 80%), najczęstsza przyczyna ostrego jej uszkodzenia oraz hospitalizacji z powodu posocznicy. Ryzyko rozwoju zakażenia układu moczowego i posocznicy z punktem wyjścia z układu moczowego u biorców przeszczepu nerki jest wyższe aniżeli w populacji ogólnej, ze względu na konieczność przyjmowania leków immunosupresyjnych oraz ze względu na nieanatomiczne umiejscowienie moczowodu nerki przeszczepionej względem pęcherza. Typowymi dla populacji po transplantacji czynnikami ryzyka są również: obecność stentów w układzie moczowym, refluks pęcherzowo-moczowodowy, atonia pęcherza moczowego, zwężenie zespolenia pęcherzowo-moczowodowego, ostre odrzucanie, nerka pochodząca od zmarłego vs żywego dawcy, czas leczenia dializami, wywiad nawracających zakażeń układu moczowego, indukcja tymoglobuliną oraz niewydolność nerki przeszczepionej. Dokładne dane na temat występowania septycznego ostrego uszkodzenia nerki przeszczepionej oraz wpływu jego wystąpienia na odległe przeżycie przeszczepu nerki u biorców hospitalizowanych z powodu posocznicy nie są wystarczająco poznane.

Stąd – wybór tematu rozprawy doktorskiej, poświęconej wartości rokowniczej wykładników systemowej odpowiedzi zapalnej w przebiegu posocznicy z punktem wyjścia z układu moczowego po transplantacji nerki uważam za celowy i przemyślany.

Przedstawienie tematu.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska ma charakter monografii i typowy układ. Układ pracy nie budzi moich zastrzeżeń. Praca obejmuje 117 stron wydruku zawierającego 24 tabele i 16 rycin. Spis dobrze dobranego i właściwie przytoczonego piśmiennictwa (187 pozycji) jest zamieszczony przy końcu pracy. Streszczenia w języku polskim i angielskim są umieszczone na końcu pracy.

We *Wstępie* Autor przedstawia definicję posocznicy, problem ostrego uszkodzenia nerek w przebiegu sepsy oraz po przeszczepieniu nerki, a następnie szczegółowo omawia markery systemowej odpowiedzi zapalnej w tym wyliczane na podstawie automatycznego rozmazu krwi obwodowej, które zostały poddane ocenie w pracy doktorskiej. Wstęp kończy omówienie skali SOFA (*Sequential-Organ-Failure-Assessment score*), stworzonej w celu obiektywizacji oceny zaburzeń funkcji narządowych w przebiegu sepsy i wtórnej do niej niewydolności wielonarządowej. Założenia pracy przedstawiono klarownie. W oparciu o przesłanki przedstawione we wstępie zostały sformułowane trzy cele badawcze.

Badanie zostało zaprojektowane jako retrospektywne badanie obserwacyjne. Autor przeanalizował dane dotyczące reprezentatywnej grupy 301 pacjentów, w tym 101 z potwierdzoną posocznicą z punktem wyjścia z układu moczowego, którzy byli hospitalizowani z tego powodu w Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej w latach 2014-2019, oraz dwie grupy kontrolne; 100 biorców przeszczepu z wywiadem zakażenia układu moczowego i 100 biorców bez wywiadu urosepsy i zakażenia układu moczowego. W celu stworzenia warunków do przeprowadzenia rzetelnej analizy wpływu zakażenia układu moczowego i urosepsy na wyniki przeszczepienia, z wyszukanych w systemie szpitalnym 148 przypadków podejrzenia urosepsy słusznie wykluczono pacjentów z rozpoznaniem posocznicy o innym niż układ moczowy punkcie wyjścia, współistniejącą niewydolnością wielonarządową, rozsianym procesem nowotworowym oraz powtórna urosepsą w czasie krótszym niż rok od poprzedniego epizodu. Kryteria włączenia były tożsame z kryteriami rozpoznania urosepsy zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2020r.

Doktorant przeanalizował szereg antropometrycznych, klinicznych i laboratoryjnych danych dotyczących biorców. Uwzględnił obciążenia internistyczne, wskaźnik współchorobowości Charlson, dane związane z przeszczepem, parametry życiowe, objawy przewodnienia, stan świadomości, dysfunkcje narządowe i potrzebę stosowania metod wspierających te funkcje, antybiotykoterapię oraz leczenie immunosupresyjne. Analizie poddane zostały morfologia krwi z rozmazem automatycznym, osoczowe stężenia: CRP, prokalcytoniny, elektrolitów, parametry czynności nerki, wątroby oraz wyniki badań mikrobiologicznych. Wśród czynników branych pod uwagę w analizie brakuje mi uwzględnienia wywiadu stosowania cewników (DJ lub pęcherzowych), instrumentacji na drogach moczowych oraz typu zespolenia moczowodowego. Interesującym byłoby również uwzględnienie stosowania lub nie - wcześniejszej antybiotykoterapii. Z racji zaś specyfiki badanych markerów systemowej odpowiedzi zapalnej cenną byłaby również informacja dotycząca przyjmowanych przez biorców preparatów potencjalnie wpływających na parametry morfologiczne krwi. Jednocześnie wart podkreślenia jest fakt, że Autor przeprowadził precyzyjną ocenę eGFR a w celu wykluczenia potencjalnego błędu związanego z użyciem wzoru MDRD w tej populacji, przeprowadzono analizę Bland-Altmana w której porównano u wszystkich pacjentów wartości eGFR wyliczone ze wzoru CKD-EPI i MDRD.

Wyniki badań zostały starannie opracowane i szczegółowo ilustrowane tabelami i metodą graficzną. Zastosowane przez Autora definicje pojęć, metody badawcze oraz sposób analizy statystycznej nie budzą zastrzeżeń.

Przedstawienie wyników, a następnie ich omówienie jest ujęte w sposób bardzo rozległy, uwzględniający w mojej opinii zbyt dużą liczbę parametrów i pobocznych analiz nie będących przedmiotem pracy, co wpływa na jej trudniejszy odbiór przez czytelnika, jednakowoż nie umniejsza merytorycznej wartości pracy.

W odniesieniu do zaplanowanych trzech celów pracy badawczej, Doktorant wykazał, że:

a) u biorców z posocznicą z punktem wyjścia z układu moczowego istotnie częściej dochodzi do utraty przeszczepu w porównaniu z grupami kontrolnymi, a roczna utrata przeszczepu wynosi odpowiednio: 17,4% w grupie z urosepsą vs 10,1% w grupie z zakażeniem układu moczowego vs 5% w grupie bez wywiadu urosepsy i zakażenia układu moczowego.

U biorców, u których wystąpiła urosepsa odnotowano istotnie niższy eGFR po roku od wypisu ze szpitala, przy porównywalnych wartościach wyjściowych w badanych grupach przed

hospitalizacją.

b) ze względu na dobrą korelację ze stężeniem CRP i prokalcytoniny przydatność diagnostyczną w trakcie zakażenia mają dwa z czterech analizowanych markerów, mianowicie: stosunek liczby neutrofilów do liczby leukocytów i zmodyfikowany stosunek liczby neutrofilów do liczby leukocytów. Ponadto stosunek liczby neutrofilów do liczby leukocytów, z punktem odcięcia $>10,3$ wykazał dobrą wartość dyskryminacyjną, porównywalną do prokalcytoniny, w rozróżnianiu urosepsy i zakażenia układu moczowego. Obydwa markery wykazały także istotną wartość predykcyjną w przewidywaniu zgonu wewnątrzszpitalnego. W wyniku wieloczynnikowej analizy wykazano, że wartość stosunku liczby neutrofilów do liczby leukocytów u pacjentów z zakażeniem układu moczowego i urosepsą jest niezależnym predyktorem wystąpienia zgonu biorcy z czynnym przeszczepem, ostrego odrzucania i utraty przeszczepu ujętych jako złożony punkt końcowy. Tym niemniej o ile stosunek liczby neutrofilów do liczby leukocytów może być używany jako marker ciężkości przebiegu urosepsy, o tyle dowody nie są wystarczające aby móc go uznać za niezależny predyktor zgonu w tej grupie chorych.

c) wartości punktowe w skali SOFA okazały się być najsilniejszymi predyktorami zgonu wewnątrzszpitalnego w przebiegu posocznicy z punktem wyjścia z układu moczowego. Maksymalna wartość SOFA ≥ 7 rejestrowana w czasie hospitalizacji wykazała 100 % czułość i 82,8 % specyficzność w przewidywaniu zgonu w okresie 28 dni. Wzrost punktacji w skali SOFA w trakcie hospitalizacji wskazywał na przypadki zakończone zgonem z 87,5 % czułością i 92,5 % specyficznością. Oba te parametry wykazały wyższą progностyczną nad prostymi parametrami biochemicznymi, wskaźnikiem oksigenacji oraz markerami systemowej odpowiedzi zapalnej będącymi przedmiotem badania.

W kolejnej części pracy Doktorant omawia otrzymane wyniki i uwzględniając je dojrzałe polemizuje z opiniami innych badaczy. Oprócz bardzo szczegółowego odniesienia do wyników związanych bezpośrednio z celami pracy omówienie dotyczy również etiologii zakażeń układu moczowego i urosepsy, profilu oporności izolowanej flory bakteryjnej, epidemiologii urosepsy, czynników ryzyka zakażenia układu moczowego po zakończeniu hospitalizacji, zagadnienia ostrego uszkodzenia nerek związanego z zakażeniem układu moczowego i urosepsą u biorców nerek.

Interpretacja otrzymanych wyników dowodzi dojrzałości Doktoranta jako badacza i jego szerokiej wiedzy, która pozwoliła sprostać podjętym problemom. Oceniając tę pracę w całości stwierdzam, że jej zawartość merytoryczna jest wysoka i zawiera ona bardzo staranne analizy o unikalnej przydatności praktycznej.

W przebiegu całej części *Omówienia wyników* Autor właściwie analizuje słabe strony pracy odnoszące się do retrospektywnego jej charakteru czy niedoszacowania występowania urosepsy w badanej populacji z uwagi na możliwość leczenia choroby poza kliniką w której prowadzono badanie.

Rozprawę kończy 6 wniosków, które znajdują pełne uzasadnienie w otrzymanych wynikach przeprowadzonych badań.

Uwagi redakcyjne:

- zamienne używanie określenia „przeszczepienie” i „przeszczep” w odniesieniu do „transplantacji”; pierwsze jest prawidłowe, a drugie – nie (str. 4, 9,17, 37, 64, 65, 71,73, 76, 78)
- "pacjenci leczeni takrolimusem i cyklosporyną" powinno być "pacjenci leczeni takrolimusem lub cyklosporyną" (Tabela 11)

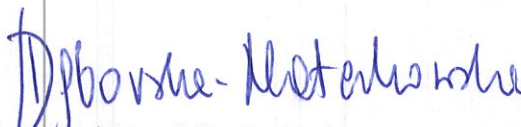
Podsumowanie:

Ogólna ocena rozprawy doktorskiej lek. Tomasza Królickiego pt. „*Sepsa związana z zakażeniem dróg moczowych u biorców przeszczepu nerki - wartość rokownicza wykładników systemowej odpowiedzi zapalnej*” jest pozytywna.

Na podkreślenie zasługuje merytoryczna część rozprawy, z jej szczegółową analizą rozróżniającą zakażenie układu moczowego i posocznice z punktem wyjścia z układu moczowego, uwzględniającą szereg czynników ryzyka i konsekwencje ich wystąpienia, oraz implikacjami praktycznymi, co do identyfikacji czynników wpływających na funkcję filtracyjną nerki przeszczepionej oraz na częstość utraty przeszczepu niezależnie od czasu jaki upłynął od transplantacji.

Podsumowując stwierdzam, że oceniane opracowanie spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U.2018 poz.1668). Doktorant wykazał się wymaganą umiejętnością samodzielnego formułowania i rozwiązywania problemów naukowych, samodzielnego prowadzenia pracy naukowej oraz dobrym przygotowaniem merytorycznym i szeroką wiedzą teoretyczną w prezentowanej dyscyplinie.

Mam zatem zaszczyt przedstawienia Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosku o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów postępowania.



dr hab. n. med. Dominika Dęborska-Materkowska