



Prof. dr hab. med. Krzysztof Zieniewicz

*Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A
tel. (22) 5991637, fax (22) 5991545
e-mail : krzysztof.zieniewicz@wum.edu.pl*

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lekarza Przemysława Maruszewskiego

pt. **ANALIZA WYNIKÓW I CZYNNIKÓW RYZYKA PRZESZCZEPIENIA WĄTROBY
U DZIECI W WIEKU PONIŻEJ 1 ROKU Z MASĄ CIAŁA PONIŻEJ 10 KG**

Transplantacja wątroby, od momentu wprowadzenia do praktyki klinicznej w wyniku konferencji konsensusu w Bethesda 23 czerwca 1983 r., stała się szeroko akceptowaną i dynamicznie rozwijającą się metodą leczenia chorych z ciężką nieodwracalną niewydolnością wątroby. Uczestnicy tej konferencji po krytycznej analizie i podsumowaniu doświadczeń ośrodków amerykańskich i europejskich, wydali opinię, że przeszczepianie wątroby u człowieka z krańcową niewydolnością tego narządu nie jest już eksperymentem medycznym, lecz pełnoprawnym klinicznym sposobem leczenia tej grupy pacjentów. Już w 1968 r. na kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Chirurgicznego, Francis Moore nazwał wprowadzenie transplantacji wątroby „wspaniałym osiągnięciem, które od tego momentu nadaje chirurgii wątroby nowy kształt”.

Począwszy od pierwszych prób transplantacji, początkowo nieudanych, podejmowanych przez zespół Thomasa Starzla w Uniwersytecie Colorado w Denver w 1963 roku, po pierwsze udane przeszczepienie wątroby w 1967 roku, przez ten sam zespół, w tym samym ośrodku, biorcy pediatryczni stanowili bardzo istotną grupę pacjentów.

We współczesnej literaturze specjalistycznej, transplantację wątroby określa się jako historię sukcesu, bowiem przeżycia roczne biorców, wg. rejestrów ELTR, UNOS wynoszą ponad 85%, a przeżycia 15-25-letnie nie są rzadkością. Istotną rolę, oprócz perfekcji chirurgicznej, odgrywa tu nowoczesna immunosupresja. Umiemy, w zdecydowanej większości przypadków opanowywać reakcję odrzucania, potrafimy indywidualizować program leczenia immunosupresyjnego zależnie od wskazań do

transplantacji i możliwości nawrotu choroby podstawowej, nabywamy doświadczenia w zakresie indukcji tolerancji. Z drugiej strony zwiększa się liczba chorób będących wskazaniami do transplantacji. W tym aspekcie transplantacja wątroby stała się ofiarą własnego sukcesu, bowiem nie mamy wystarczającej liczby narządów do transplantacji, podczas gdy wskazania stale się poszerzają.

Jednym z takich przykładów rozszerzania wskazań do transplantacji są pacjenci pediatryczni w wieku niemowlęcym, z masą ciała do 6 kg. Transplantacja wątroby w tej grupie dzieci wiąże się z podwyższonym ryzykiem powikłań, w tym utraty przeszczepu i zgonu biorcy.

Doktor Przemysław Maruszewski w swojej dysertacji podejmuje właśnie próbę analizy wyników transplantacji wątroby w grupie biorców pediatrycznych w wieku poniżej 1 roku z masą ciała poniżej 10 kg. Wybór tematu uważam za wyjątkowo właściwy i cenny.

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska dr Maruszewskiego zajmuje, łącznie ze streszczeniami w języku polskim i angielskim oraz spisem piśmiennictwa, spisem tabel i spisem rycin, 92 strony. Ma klasyczny dla tego rodzaju prac układ redakcyjny oraz liczący 94 pozycje spis piśmiennictwa w porządku cytowania. Zwraca uwagę bardzo staranna i estetyczna szata wydawnicza, a liczne fotografie, ryciny i tabele są dodatkowymi walorami pracy. Autor w swoim doktoracie posługuje się poprawną polszczyzną, unikając zawodowego żargonu.

Rozdział 1. Część ogólna – składa się z 8 podrozdziałów, w których autor w zwięzły i syntetyczny sposób najpierw przedstawia rolę transplantacji wątroby w leczeniu dzieci z niewydolnością tego narządu, prezentuje swój ośrodek – Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka i w przekonujący sposób uzasadnia wybór tematu dysertacji.

W kolejnych podrozdziałach przedstawia krótko historię przeszczepiania wątroby, kładąc akcent na sięgającą 1999 r. współpracę z Katedrą i Kliniką Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (wówczas Kliniki Chirurgii Ogólnej i Chorób Wątroby Akademii Medycznej w Warszawie) w zakresie pobierania fragmentu wątroby od spokrewnionego dawcy żywego do przeszczepienia u dziecka. W dalszych podrozdziałach wprowadza czytelnika w szczegóły dotyczące etiologii, epidemiologii, diagnostyki i opieki nad dziećmi z niewydolnością wątroby. Możliwości leczenia chirurgicznego oraz kryteria kwalifikacji dziecka do przeszczepienia a także koordynacja i dane dotyczące

finansowania tej procedury w Polsce są treścią kolejnych podrozdziałów. Rozdział 1. kończy się opisem operacji przeszczepienia wątroby wraz z zaakcentowaniem odmienności tej procedury u najmłodszych biorców.

Autor udowadnia biegłą znajomość współczesnego piśmiennictwa polskiego i angielskojęzycznego dotyczącego tych zagadnień oraz wykazuje umiejętność w doborze poszczególnych pozycji w celu szczegółowego przedstawienia współczesnej wiedzy na ten temat. Zdecydowana większość pozycji pochodzi z ostatnich 5 lat, wiele z ubiegłego roku, ale z satysfakcją odnotowałem również kilka klasycznych prac z lat 80 i 90 ubiegłego wieku.

Cel badań doktorant przedstawia zwięźle i konkretnie w 4 punktach:

1. Czy masa ciała biorcy w wieku poniżej 1 rż w chwili przeszczepienia wątroby ma wpływ na czas przeżycia biorców i czas do utraty przeszczepu ?
2. Jakie są najczęstsze powikłania po przeszczepieniu wątroby w grupie biorców poniżej 1 rż i czy na ich występowanie ma wpływ masa ciała dziecka ?
3. Czy mała masa ciała dziecka wpływa na przebieg pooperacyjny po transplantacji wątroby oraz ew. koszty leczenia w czasie hospitalizacji pooperacyjnej ?
4. Czy istnieje próg masy ciała biorcy przeszczepu wątroby związany z istotnym wzrostem ryzyka utraty przeszczepu i śmiertelności biorców w okresie pooperacyjnym ?

W Rozdziale 3. Materiał - autor omawia kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów grupy badanej, opisując szczegółowo kryteria wieku i masy ciała. Charakteryzuje także z detalami warunki i przedział czasowy rekrutacji pacjentów.

Materiał pracy doktorskiej obejmuje 142 pacjentów z masą ciała poniżej 10 kg i w wieku poniżej 1 roku, poddanych przeszczepieniu wątroby (z wyłączeniem retransplantacji) w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów IPCZD w latach 2001-2017. Pacjentów podzielono na 2 grupy, zależnie od masy ciała w momencie transplantacji: grupa I (0-6 kg) – 32 dzieci i grupa II (6,01 – 9,99 kg) – 110 dzieci.

Metodyka badania obejmuje retrospektywną analizę danych demograficznych, dokumentacji badań diagnostycznych i leczenia w okresie przedtransplantacyjnym, samej transplantacji i potransplantacyjnym wraz z obserwacją ambulatoryjną pacjentów pediatrycznych. Dodatkowej analizie poddano wczesne i odległe powikłania

chirurgiczne oraz nefrologiczne i oddechowe. Nie analizowano powikłań infekcyjnych, co uważam, że pewien niedosyt informacji o badanej grupie dzieci.

Doktorant zapoznaje czytelnika również z zastosowanymi metodami analizy statystycznej, adekwatnymi do charakteru zmiennych. Zarówno dobór chorych jak i metodyka przeprowadzonych badań nie budzą najmniejszych zastrzeżeń.

W rozdziale poświęconym wynikom (Rozdział 5.) autor bardzo szczegółowo a zarazem przejrzysto i przekonująco, przy pomocy 10 tabel i 4 rycin, przedstawia charakterystykę grupy badanej, dane demograficzne, dane kliniczne niewydolności wątroby, tryb transplantacji, czas obserwacji i przeżycia biorców, powikłania pooperacyjne, przeżycie w poszczególnych podgrupach chorych. Rozdział ten jest dowodem benedyktyńskiej wręcz pracy dr Maruszewskiego, ale też zmusza czytelnika do stałej koncentracji podczas lektury. Cennym, z punktu widzenia chirurga transplantologa, uzupełnieniem tego rozdziału jest omówienie pacjentów poddanych retransplantacji w badanej grupie biorców oraz zwięzła informacja o stosowanych w ośrodku programach leczenia immunosupresyjnego.

W rozdziale 5. – Dyskusja - omówienie wyników pracy przeprowadzone jest obszernie, z uwzględnieniem szczegółów i niuansów, nie mniej bardzo rzeczowo. Autor drobiazgowo omawia wyniki swoich obserwacji odnosząc je do aktualnych danych z literatury światowej. Krytycznie ocenia i wyjaśnia wątpliwości, jakie mogłyby się nasunąć po przeczytaniu jedynie wyników pracy. Godny podkreślenia jest podrozdział, w którym autor krytycznie odnosi się do ograniczeń interpretacji wyników swojej pracy. Z punktu widzenia wartości dysertacji najistotniejsze wydaje się stwierdzenie, że obecnie nie ma uzasadnienia dla opóźnienia procedury przeszczepiania wątroby u pacjentów z przewlekłą postępującą niewydolnością wątroby w oczekiwaniu na wzrost masy ciała biorcy pod warunkiem pozyskania narządu odpowiedniej jakości oraz wielkości względem masy ciała biorcy. W takiej sytuacji możliwość współpracy z ośrodkiem pobierającym fragment wątroby do przeszczepienia od spokrewnionego dawcy żywego jest bezcenna.

Wnioski, w 5 punktach klarownie przedstawione przez doktoranta, odpowiadają w zasadzie określonym na początku celom pracy. I tak wniosek pierwszy i drugi odpowiadają celowi pracy oznaczonemu numerem 1, wniosek 3 odpowiada celowi oznaczonemu numerem 2, a wnioski 4 i 5 – celom oznaczonym odpowiednio numerom 3 i 4. Wszystkie przedstawione wnioski prezentują czytelnie sprecyzowany aspekt kliniczno-praktyczny.

Niewątpliwie praca doktorska dr Przemysława Maruszewskiego jest bardzo ciekawa i wartościowa, stanowi ważny, liczący się głos w szerokiej naukowej dyskusji na temat poprawy wyników leczenia transplantacyjnego dzieci. Przedstawiony materiał kliniczny jest wyjątkowy w polskim piśmiennictwie. Również w piśmiennictwie światowym bardzo rzadkie są doniesienia o tak dużej liczbie analizowanych biorców pediatrycznych. Trudno nie zgodzić się ze stwierdzeniem autora zawartym w rozdziale Dyskusja: „Unikalną wartością naszego opracowania jest połączenie jednolitości materiału charakterystycznej dla badań jednośrodkowych z możliwością przedstawienia wyników dla całego kraju wynikającą z centralizacji transplantologii dziecięcej w Polsce”.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa jest wynikiem rzetelnego warsztatu naukowego, została przygotowana dzięki ogromnemu nakładowi pracy, ciekawie i przejrzysto. Stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata oraz dowodzi umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Dysertacja dr Przemysława Maruszewskiego stanowi istotny wkład do współczesnej wiedzy medycznej, ma udokumentowaną wartość poznawczą i naukową, a wyniki badań mogą być przydatne w codziennej praktyce klinicznej w pediatrii.

Pracę oceniam jako pełni odpowiadającą kryteriom stawianym pracom na stopień doktora nauk medycznych, określonym w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, a także §6. Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzenia czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora. Zatem przedstawiam Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” wniosek o dopuszczenie dr Przemysława Maruszewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę oryginalność i aktualność pracy, a nade wszystko jej znaczący aspekt praktyczno-kliniczny w transplantologii, przedstawiam Wysokiej Radzie IPCZD wniosek o wyróżnienie pracy.

Warszawa, 24 lutego 2022 r.

3628140 Prof. dr hab. med.
Krzysztof ZIENIEWICZ
specjalista chirurgii ogólnej
i transplantologii klinicznej