

Gdańsk 24.02.2022 r.

Prof. dr hab. n. med. Anna Liberek
Zakład Pielęgniarstwa Internistyczno-Pediatrycznego
Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa
i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej
Gdański Uniwersytet Medyczny

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Przemysława Maruszewskiego pt. „Analiza wyników i czynników ryzyka przeszczepienia wątroby u dzieci w wieku poniżej 1 roku z masą ciała poniżej 10 kg”.

Rozprawa doktorska lek. Przemysława Maruszewskiego dotyczy wysokospecjalistycznego zagadnienia jakim jest transplantacja wątroby u dzieci. Doktorant w badaniach swoich skupił się na wyselekcjonowanej grupie pacjentów (biorców wątroby) – dzieci w wieku niemowlęcym (< 1 roku życia), z masą ciała poniżej 10 kg.

Transplantacja wątroby jest niejednokrotnie jedyną, skuteczną metodą leczenia w przebiegu niewydolności wątroby (NW). Niewydolność wątroby u dzieci jest stanem klinicznym o różnej etiologii, wymagającym wielodyscyplinarnej diagnostyki i leczenia. Ze względu na przebieg kliniczny wyróżnia się kilka postaci niewydolności wątroby: ostrą niewydolność wątroby (ONW), przewlekłą niewydolność wątroby (PNW) oraz ostrą dekomensację przewlekłej niewydolności wątroby (*Acute on Chronic Liver Failure – ACLF*).

Dane z piśmiennictwa jednoznacznie wskazują, że w populacji pediatrycznej najczęstszą przyczyną transplantacji wątroby są schorzenia cholestatyczne, a przede wszystkim atrezja dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych.

Dzięki zastosowaniu leczenia przeszczepowego radykalnie zmieniło się rokowanie w grupie pacjentów, także pediatrycznych, z niewydolnością wątroby. Momentem przełomowym w terapii tych chorych było przeprowadzenie w roku 1967 pierwszej na świecie udanej transplantacji wątroby (Pittsburg) przez prof. Thomasa Starzla (dziecko z wątrobiakiem zarodkowym). W kolejnych latach obserwowano poprawę przeżycia chorych po transplantacji nie tylko wątroby, ale również innych narządów, z jednej strony w związku z modyfikacją technik operacyjnych, ale również dzięki wprowadzeniu nowego elementu w terapii transplantacyjnej – leczenia immunosupresyjnego.

Przełomowym momentem w transplantacji wątroby u dzieci było przeszczepienie fragmentu tego narządu od żywego, spokrewnionego dawcy (Ch. Broelsch 1989 r USA). W chwili obecnej jest to podstawowa technika transplantacji wątroby u małych dzieci. W Polsce pierwszy tego typu zabieg został przeprowadzony (z powodzeniem) w 1999 roku w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów IPCZD.

W związku z tym, że główna przyczyna transplantacji wątroby w wieku rozwojowym to atrezja dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych, procedura powyższa dotyczy często małych (młodych) dzieci, z niską masą ciała. Poza młodym wiekiem, dodatkowym czynnikiem niskiej masy ciała w tej grupie pacjentów jest występujące często niedożywienie, którego patogeneza jest złożona.

Niesie to szereg dodatkowych, poza występującymi także w innych grupach biorców, problemów. Dostępne z piśmiennictwa światowego dane dotyczące tego zagadnienia, przedstawiają zwykle

wyniki pochodzące z pojedynczych ośrodków, w związku z tym trudno w oparciu o takie dane opracować obiektywne wytyczne, algorytmy postępowania w tej grupie chorych.

Z powyższych względów uważam, że podjęcie przez lek. Przemysława Maruszewskiego badań mających na celu **analizę wyników i czynników ryzyka przeszczepienia wątroby u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia z masą ciała poniżej 10 kg** jest jak najbardziej uzasadnione i stanowi dojrzałą analizę tego zagadnienia. W tym miejscu chciałabym podkreślić, że w tytule rozprawy w mojej ocenie niezbędne jest uzupełnienie precyzujące wiek badanej grupy dzieci („**poniżej 1 roku**” na „**poniżej 1 roku życia**”).

Przedstawiona mi do oceny praca cechuje się układem typowym dla rozpraw doktorskich. Obejmuje 92 strony maszynopisu, zawiera 13 rycin, 9 tabel oraz 94 pozycje piśmiennictwa. Rozprawa posiada również obszerne strukturalne streszczenie w języku polskim i angielskim, spis tabel i rycin. Wartościowym elementem jest objaśnienie zastosowanych w pracy skrótów, co ułatwia czytającemu na bieżąco identyfikowanie stosowanej w rozprawie terminologii.

We **Wstępie** liczącym 14 stron Doktorant w sposób przekonujący uzasadnia wybór tematu swojej rozprawy. W tym miejscu należy wyraźnie podkreślić, że Doktorant reprezentuje ośrodek (IP-CZD) zajmujący się kompleksową opieką nad pacjentami pediatrycznymi z niewydolnością wątroby, a Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów IP-CZD jest jedyną jednostką naszym kraju, w której od ponad 30 lat (od 1990 roku) przeprowadza się zabiegi transplantacji wątroby u dzieci. W związku z tym uzyskane w niniejszej pracy wyniki i poczynione obserwacje można ekstrapolować na całą polską populację pediatryczną z niewydolnością wątroby.

Ponadto we **Wstępie** Doktorant w sposób syntetyczny omawia zagadnienia związane z rozwojem transplantologii wątroby oraz wszechstronnie przedstawia problemy dotyczące szeroko rozumianej opieki nad pacjentem pediatrycznym z niewydolnością wątroby.

Następnie przedstawia problemy dotyczące kwalifikacji pacjentów pediatrycznych do transplantacji wątroby oraz specjalistyczne zagadnienia chirurgiczne związane z technikami/sposobami transplantacji tego narządu.

Oddzielnym podrozdziałem **Wstępu** (1.8) jest przedstawienie **Procedury przeszczepienia wątroby i odmienności przeszczepienia u najmniejszych biorców**, co dodatkowo uzasadnia celowość oraz wartość wyboru tematu rozprawy doktorskiej.

Wstęp jest wzbogacony o dokumentację fotograficzną ilustrującą niektóre etapy zabiegu transplantacji wątroby. Dokumentacja fotograficzna pochodzi ze źródeł własnych Kliniki Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów IP-CZD. Jest to dla osoby nie będącej chirurgiem (recenzent jest gastroenterologiem dziecięcym) bardzo interesujące zobrazowanie omawianych zagadnień i podkreślenie trudności i wyzwań z jakimi spotyka się chirurg transplantolog.

Jedyną uwagą dotyczącą rozdziału **Wstęp** jest w mojej ocenie zbyt skromne w niektórych miejscach powoływanie się przez Autora na piśmiennictwo będącego podstawą Jego rozważań. W niektórych podrozdziałach **Wstępu** (np. 1.2, 1.3, 1.4) jest całkowity brak podania źródeł.

Przedstawione we **Wstępie** dane konsekwentnie i logicznie prowadzą do sformułowania **hipotezy badawczej oraz celów ogólnych i szczegółowych pracy.**

W założeniu cele pracy mają zweryfikować słuszność sformułowanej hipotezy, że przeszczepienie wątroby u dzieci z niską masą ciała (do 6 kg) jest związane z podwyższonym ryzykiem powikłań, w tym utraty przeszczepu i zgonu biorecy. Ponadto Autor pracy założył, że dzięki zrealizowaniu celów pracy możliwe będzie przedstawienie czynników ryzyka przeszczepienia wątroby u niemowląt z masą ciała poniżej 10 kg.

Doktorant poddał wszechstronnej analizie wyniki leczenia i stwierdzone powikłania w grupie 142 dzieci spełniających kryteria włączenia do badania (wiek < 12 m.ż. oraz masa ciała < 10 kg), po pierwotnym przeczepieniu wątroby. Byli to pacjenci poddani transplantacji wątroby w latach 2001-2017 w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów IP-CZD. Bardzo istotnym w aspekcie analizowanych parametrów jest fakt, że wszyscy byli leczeni w jednym ośrodku. Należy wyraźnie podkreślić, że tak liczna i jednorodna grupa pacjentów (populacja dzieci spełniających w/w kryteria wieku i masy ciała jest generalnie nieliczna) leczona w jednym ośrodku jest unikatowa w skali międzynarodowej.

Dla celów weryfikacji hipotezy badawczej Doktorant badał grupę dzieci podzielił ze względu na kryterium masy ciała na 2 podgrupy (do 6 kg oraz > 6 kg) uzasadniając podstawy przyjętych kryteriów.

W rozdziale **Metody** przedstawiono również interesującą statystykę obrazującą liczbę wykonywanych przeszczepień wątroby w analizowanym w pracy okresie (2001-2017) i udział przeszczepień dotyczących najmłodszych i najmniejszych dzieci.

Praca jest badaniem obserwacyjnym opartym na analizie retrospektywnej danych zawartych w dokumentacji medycznej (zarówno w formie tradycyjnej „papierowej” jak i elektronicznej) oraz informacji pochodzących z „Ustawowych Rejestrów Transplantacyjnych.

W rozdziale **Metodologia** Doktorant szczegółowo omówił jakie dane analizował w swojej pracy oraz wyraźnie zdefiniował zasadniczy punkt końcowy prowadzonej analizy jako „**1-roczone przeżycie wolne od retransplantacji** (ang. „1-year Failure-Free Survival”, *FFSI*)” uzasadniając w oparciu o programy międzynarodowe w/w wybór „punktu końcowego”. Drugorzędowe (zastępcze) punkty końcowe prowadzonej analizy to: liczba dni pobytu w oddziale intensywnej terapii po przeszczepieniu wątroby oraz liczba dni pobytu w szpitalu po przeszczepieniu wątroby.

Analizie poddano także częstość występujących powikłań chirurgicznych takich jak: zakrzepica t. wątrobowej, zakrzepica ż. wrotnej, krwawienie chirurgiczne do jamy brzusznej, przeciek żółciowy oraz zwężenie/niedrożność dróg żółciowych, z podziałem na wczesne (do 30 dnia po operacji) oraz późne. Wśród występujących powikłań niechirurgicznych analizowano: pooperacyjne leczenie nerkozastępcze, przedłużoną intubację dotchawiczą i wentylację mechaniczną wymagającą tracheotomii.

W celu przeprowadzenia analizy otrzymanych danych zastosowane zostały prawidłowe metody statystyczne. Aby ujednoczyć badane grupy pod względem potencjalnych czynników zakłócających zastosowano metodę *propensity score matching* (PSM). Odgrywa ona ważną rolę w zrównoważeniu grup badawczych tak by stały się porównywalne. PSM ma na celu zredukowanie błędów systematycznego z powodu obecności zakłócających zmiennych.

Ponadto w przypadku zmiennych o znacznym braku danych np. PELD (13%) i CIT (5%) obliczenia wykonano dwukrotnie: po wykluczeniu tych zmiennych oraz po imputacji brakujących danych nie wykazując różnicy statystycznej.

Na przeprowadzenie powyższych badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Instytutu „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie (Uchwała nr 3/KBE/2019).

Wyniki swoich badań Doktorant przedstawił w sposób opisowy oraz w postaci 7 tabel oraz 13 rycin. W tabeli 1. Autor omówił szczegółową charakterystykę badanych dzieci z podziałem na grupę I (m. ciała do 6 kg) oraz grupę II (masa ciała 6,01-9,99 kg).

W analizie statystycznej badanych grup potwierdzono, że istnieją istotne statystycznie różnice w wielkości masy ciała w zależności od wieku badanych. W mojej ocenie interesująca byłaby także analiza czy postać niewydolności wątroby miała wpływ na masę ciała (stan odżywienia) badanych dzieci. Uważam, że m. in. takie parametry warto ewentualnie uwzględnić przy przygotowywaniu pracy do druku.

Analizując etiologię NW wykazano, że zdecydowanie najczęstsza jej przyczyna w badanej grupie dzieci to wrodzona atrezja dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych (BA) (>76%). Dowodzi to, że otrzymane w ramach niniejszych badań wyniki mogą być porównywane z rezultatami z innych ośrodków transplantacyjnych, gdzie także w populacjach dzieci do 12 m.ż z masą ciała <10 kg dominującą przyczyną N.W. była również BA.

W analizie postaci NW wykazano, że w ponad 90% przypadków była to postać przewlekła, najrzadziej natomiast rozpoznawano ostrą NW (niespełna 3%).

U ponad 95% badanych przeszczepienie wykonano w trybie planowym. Natomiast pilnej transplantacji narządu częściej (aczkolwiek są to nadal pojedyncze przypadki) poddawane były dzieci o niższej masie ciała – może to tłumaczyć fakt znacznie częstszego występowania w tej grupie (< 6kg) ostrej niewydolności wątroby np. w przebiegu schorzeń o podłożu metabolicznym (wrodzonym), w porównaniu z dziećmi z masą ciała > 6 kg (9,4% v 0,9%), czyli generalnie starszymi.

W całym okresie poddanym analizie zdecydowanie dominowała transplantacja wątroby od żywego spokrewnionego dawcy (>85%) z pobraniem od biorcy głównie II oraz III segment uwg Coinauda.

Podczas analizowania pracy zwrócono uwagę, że wg ryciny 11 (str. 61) przeprowadzono 121 LRDLT (ang *living related donor liver transplantation*)(<10 kg), a wg tabeli 6 – w 123 przypadkach.

Niestety ze względu na nieporównywalnie większą grupę dzieci po LRDLT dawcy w porównaniu z dziećmi, które otrzymały narząd/fragment narządu od zmarłego dawcy nie przeprowadzono analiz w zależności od rodzaju dawcy.

Także nie analizowano wpływu GRWR (ang. *Graft-to-Recipient Weight Ratio* - współczynnik masy przeszczepu do masy ciała biorcy) na wyniki transplantacji i ewentualne powikłania. Doktorant jednak szczegółowo uzasadnił brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnej analizy w tym zakresie. Bowiem w przypadkach dawców zmarłych w dokumentacji medycznej nie zawarto danych nt pomiarów masy wątroby lub jej części.

Biorąc pod uwagę dane z piśmiennictwa warto przeprowadzić taką analizę w oparciu o wartość GRWR tylko dla grupy pacjentów, u których wykonano LRDLT. Jest to bowiem dominująca liczebnie grupa w ocenianej pracy (121-123/142). Także dane z piśmiennictwa jednoznacznie wskazują, że ta forma transplantacji jest podstawową w grupie najmłodszych dzieci.

Na podstawie przeprowadzonych analiz Autor wykazał, że nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu masy ciała biorcy niższej lub równej 6kg na zasadniczy punkt końcowy czyli „1-roczone przeżycie wolne od retransplantacji wątroby”. Wykazano, także, że masa ciała biorcy niższa lub równa 6 kg nie wiązała się z istotną statystycznie różnicą częstości występowania powikłań chirurgicznych po przeszczepieniu wątroby. Natomiast w tej grupie biorców stwierdzono istotnie statystycznie wyższą częstość powikłań niechirurgicznych takich jak: leczenie nerkozastępcze czy wspomaganie oddychania z koniecznością wykonania tracheostomia.

Stwierdzono również, że masa ciała do 6 kg (grupa I) była istotnie statystycznie związana z gorszymi wynikami w zakresie niektórych drugorzędowych (zastępczych) punktów końcowych: liczba dni pobytu w oddziale intensywnej terapii po przeszczepieniu wątroby (p=0,013) oraz liczba dni pobytu w szpitalu po przeszczepieniu wątroby (p=0,025).

Uwaga ogólna dotycząca przedstawiania formatu liczb dziesiętnych – w pracy stosowano zarówno przecinek i kropkę. W tekście polskim obowiązuje jednak przecinek.

W dalszej części rozprawy (**Dyskusja**) Autor szczegółowo analizuje wyniki własnych badań, porównując je z danymi uzyskanymi przez innych badaczy. Podkreśla, że niniejsza praca prezentuje jedną z największych serii pacjentów z jednego ośrodka dostępnych w literaturze światowej, która ocenia przeżycie najmłodszych niemowląt poddanych przeszczepieniu wątroby w zależności od masy ciała.

Cenna jest zawarta w tej części pracy informacja o ograniczeniach z jakimi spotkał się Doktorant w ramach realizacji badań. W związku z retrospektywnym charakterem pracy brak było np. możliwości uzupełnienia brakujących danych (m.in. PELD, GRWR, CIT) oraz to, że względnie mała populacja biorców w wieku niemowlęcym, z niską masą ciała nie pozwoliła na przeprowadzenie analizy poszczególnych (pojedynczych) czynników ryzyka i określenia prognozy masy ciała związanej z istotnym wzrostem ryzyka zgonu biorców lub utraty przeszczepu.

Jednak mimo tych obiektywnych ograniczeń otrzymane wyniki dostarczają niezwykle wartościowych, praktycznych informacji/wskazówek nt postępowania z tą grupą chorych dzieci.

Na podstawie wykonanych analiz i przeprowadzonej dyskusji można ponadto stwierdzić, że wyniki dotyczące przeżycia pacjentów po LT, obserwowane powikłania zarówno chirurgiczne jak i niechirurgiczne obserwowane w badanej grupie dzieci są porównywalne z doniesieniami z piśmiennictwa światowego.

Pozwala to na stwierdzenie, że Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów IP-CZD w zakresie transplantacji wątroby u dzieci w pełni spełnia standardy międzynarodowe.

Piśmiennictwo zostało właściwie dobrane, dominują prace z ostatnich lat, publikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Należy podkreślić, że Autor w realizowaniu rozprawy korzystał również z doświadczeń ośrodka macierzystego, posiadającego znaczny dorobek naukowy w tej dziedzinie.

Starannie przeprowadzone badania oraz otrzymane wyniki, poddane zarówno analizie statystycznej, jak i krytycznej dyskusji, pozwoliły na sformułowanie wniosków.

Uwaga - Wnioski 1-3 są wynikami przeprowadzonych badań, a nie wnioskami.

Przy przygotowywaniu pracy do druku w mojej ocenie konieczne jest preredagowanie w/w wniosków.

Np. Wniosek 1 „W związku z tym, że nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu masy ciała biorcy niższej lub równej 6kg na 1-roczone przeżycie wolne od retransplantacji (FFS1) ($p=0,63$), nie jest uzasadnione odracanie terminu transplantacji celem poprawy stanu odżywienia dziecka.”

W **podsumowaniu** należy podkreślić, że problematyka przeprowadzonych przez Autora badań dostarczyła ważnych i cennych z punktu widzenia praktycznego danych na temat wyników i czynników ryzyka przeszczepienia wątroby u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia z masą ciała poniżej 10 kg. Najważniejszym jest spostrzeżenie, że nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu masy ciała biorcy niższej lub równej 6kg na zasadniczy punkt końcowy czyli „1-roczone przeżycie wolne od retransplantacji wątroby”.

Uzyskane wyniki można z dużym prawdopodobieństwem uznać za „uniwersalne” w związku z tym, że analiza była przeprowadzona w oparciu o stosunkowo liczną grupę pacjentów, poddanych

transplantacji w jednym ośrodku, co pozwala to z dużym prawdopodobieństwem założyć, że stwierdzono/zdefiniowane problemy w terapii tej grupy chorych wynikają przede wszystkim z ich młodego wieku oraz niskiej masy ciała, a nie m.in. z odmiennych procedur przed- i pooperacyjnych czy stosowanych schematów immunosupresji obowiązujących w różnych ośrodkach transplantacyjnych.

Zwracam również uwagę na stwierdzone w pracy drobne błędy stylistyczne i edytorskie, które powinny być poprawione przy przygotowaniu pracy do publikacji.

Poczynione uwagi, nie wpływają na kompleksową, jednoznacznie pozytywną ocenę pracy zarówno pod względem merytorycznym, jak i redakcyjnym.

W podsumowaniu, stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska **lek. Przemysława Maruszewskiego pt. „Analiza wyników i czynników ryzyka przeszczepienia wątroby u dzieci w wieku poniżej 1 roku z masą ciała poniżej 10 kg”** spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych określonym w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. *o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki* oraz § 6 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 13 stycznia 2018 r. *w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzenia czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz postępowaniu o nadanie tytułu profesora.*

W związku z tym wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie o dopuszczenie **lek. Przemysława Maruszewskiego** do dalszych etapów przewodu doktorskiego i ze względu na dużą wartość przeprowadzonych badań nie tylko naukową, ale również praktyczną, wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Prof. dr hab. n. med. Anna Liberek