

**RADA NAUKOWA
INSTYTUT POMNIK – CENTRUM ZDROWIA DZIECKA
W WARSZAWIE**

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Panek „Czy przeszczepienie wątroby wpływa na hipersplenizm u dzieci z przewlekłą niewydolnością wątroby i nadciśnieniem wrotnym?”.

Rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Panek dotyczy klinicznie istotnego problemu jakim jest wpływ przeszczepienia wątroby na hipersplenizm u dzieci z przewlekłą niewydolnością wątroby i nadciśnieniem wrotnym.

Hipersplenizm jest stanem prowadzącym do zwiększonego niszczenia elementów morfotycznych krwi, a w konsekwencji do niedokrwistości, leukopenii i małopłytkowości. Hipersplenizm występuje u 15-70% pacjentów z przewlekłą niewydolnością wątroby, pogarszając rokowanie, zwiększając śmiertelność oraz obniżając jakość życia. Przywrócenie prawidłowego przepływu wrotnego po transplantacji wątroby teoretycznie powinno prowadzić do ustępowania objawów hipersplenizmu. Alternatywą jest chirurgiczne usunięcie śledziony lub wykonanie przeznaczeniowej embolizacji. Każdy z tych zabiegów wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkich powikłań (zakażeń, krwawień z przewodu pokarmowego, dekompensacji niewydolności wątroby). W literaturze istnieje niewielka ilość doniesień dotyczących wpływu transplantacji wątroby u dzieci na natężenie cech hipersplenizmu.

Identyfikacja czynników wpływających na ustępowanie lub utrzymywanie się wykładników hipersplenizmu u biorców pediatrycznych po transplantacji wątroby ma istotne znaczenie praktyczne.

Z powyższych względów uważam, że podjęcie przez lek. Małgorzatę Panek badań mających na celu analizę wpływu przeszczepienia wątroby na hipersplenizm u dzieci z przewlekłą niewydolnością wątroby i nadciśnieniem wrotnym jest jak najbardziej uzasadnione i stanowi dojrzałą analizę tego zagadnienia.

Przedstawiona mi do oceny praca cechuje się układem typowym dla rozpraw doktorskich. Obejmuje 105 stron maszynopisu, zawiera 20 rycin, 25 tabel oraz 125 pozycji piśmiennictwa. Rozprawa posiada również obszerne strukturalnie streszczenie w języku polskim i angielskim, spis treści, tabel oraz rycin.

Wartościowym elementem jest objaśnienie zastosowanych w pracy skrótów, co ułatwia czytającemu na bieżąco identyfikowanie stosowanej w rozprawie terminologii. Może warto byłoby ujednolicić ich zapis- część jest w języku polskim, część z języku angielskim.

We **Wstępie** liczącym 29 stron Doktorantka w sposób przekonujący uzasadnia wybór tematu swojej rozprawy. Należy podkreślić, że Doktorantka reprezentuje ośrodek (Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”) zajmujący się kompleksową opieką nad pacjentami pediatrycznymi poddanymi zabiegowi przeszczepienia wątroby z powodu niewydolności wątroby z całej Polski. W związku z tym uzyskane w niniejszej pracy wyniki i poczynione obserwacje można ekstrapolować na całą polską populację pediatryczną. Zebrany materiał jest unikatowy w skali europejskiej, a nawet światowej.

We **Wstępie** Doktorantka szczegółowo, w oparciu o aktualne światowe piśmiennictwo omawia epidemiologię, etiopatogenezę, symptomatologię oraz metody leczenia nadciśnienia wrotnego, a także wskazania oraz techniki przeszczepienia wątroby. Ponadto doktorantka omawia szczegółowo czynniki mające wpływ na parametry hipersplenizmu po przeszczepieniu wątroby.

Chciałabym podkreślić, iż rozdział **Wstęp** może stanowić samodzielną, wyczerpującą monografię na temat przewlekłej niewydolności wątroby, nadciśnienia wrotnego oraz wskazań i technik transplantacyjnych wątroby, szczególnie w aspekcie populacji pediatrycznej. Tekst tego rozdziału jest napisany przejrzysto i świadczy o dużej praktycznej wiedzy medycznej i dobrym przygotowaniu teoretycznym Doktorantki.

Przedstawione we **Wstępie** dane konsekwentnie i logicznie prowadzą do sformułowania celów pracy.

Celem pracy jest retrospektywna analiza wpływu przeszczepienia wątroby na wykładniki hipersplenizmu u dzieci z przewlekłą niewydolnością wątroby i nadciśnieniem wrotnym oraz identyfikacja czynników ryzyka przetrwałej małopłytkowości.

W rozprawie została umieszczona informacja o pozytywnej opinii Komisji Bioetycznej przy IPCZD wyrażającej zgodę na przeprowadzenie badań.

W rozdziale **Metodologia** Doktorantka szczegółowo przedstawia sposób gromadzenia

danych, zakres przeprowadzonej analizy. W latach 2000-2017 w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów Instytutu "Pomnik- Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie wykonano przeszczepienie wątroby u 678 dzieci. W tej grupie zidentyfikowano 174 dzieci z małopłytkowością w chwili wykonania zabiegu przeszczepienia.

Kryteria włączenia do badania stanowiły:

- cechy ciężkiego hipersplenizmu w badaniach laboratoryjnych i obrazowych
 - małopłytkowość poniżej 75 000/mm³ z /lub bez leukopenii
 - splenomegalia
- przewlekła niewydolność wątroby jako wskazanie do transplantacji

Założony czas obserwacji pacjentów wynosił 5 lat od transplantacji.

Z badania wykluczono pacjentów przeszczepionych z powodu ostrej niewydolności wątroby lub z powodu choroby onkologicznej, po retransplantacji lub zmarłych w czasie krótszym niż 5 lat od przeszczepienia, splenektomia w okresie okołoperacyjnym przeszczepienia wątroby, zabieg embolizacji śledziony przed transplantacją wątroby.

Po zastosowaniu kryteriów włączenia i wykluczenia wyselekcjonowano 69 dzieci. W analizie uwzględniono dane demograficzne, przebieg choroby podstawowej przed transplantacją, cechy hipersplenizmu przed i po przeszczepieniu wątroby, okres okołoperacyjny (przetoczenia preparatów krwiopochodnych, stosunek masy przeszczepu do masy biorcy, konieczność pozaustrojowego RRT przez ponad 2 doby w okresie pooperacyjnym, zaburzenia hemodynamiki przepływu w żyłę wrotną lub w żyłach wątrobowych w okresie pooperacyjnym, leczenie immunosupresyjne, stosowanie leków mogących indukować trombocytopenię, wystąpienie ostrego odrzucania) oraz obserwację odległą (po roku, 3 i 5 latach – czynność przeszczepu w oparciu o badania laboratoryjne, przepływ wrotny w badaniu usg doppler, stosowane leczenie oraz powikłania odległe: żółciowe, hematologiczne oraz infekcyjne). Dane dotyczące badanej grupy zostały zebrane na podstawie analizy historii chorób, protokołów pobrania i przeszczepienia wątroby, kart obserwacji pooperacyjnej, kart kontroli ambulatoryjnej oraz Ustawowych Rejestrów Transplantacyjnych Ministerstwa Zdrowia.

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej.

Doktorantka szczegółowo przedstawiła panel analizowanych parametrów, metodologię ich oznaczania.

Wyniki swoich badań i analiz Doktorantka przedstawiła w sposób opisowy oraz w formie rycin i tabel. W danych demograficznych przedstawiono wiek, płeć, masę ciała biorcy i wzrost. Wydaje się że dodatkowo warto by było ocenić stan odżywienia przy użyciu wskaźnika BMI. Wątpliwość budzi czy mukowiscydoza jest chorobą metaboliczną- tak została zakwalifikowana

przez doktorantkę, może powinna być w grupie chorób uwarunkowanych genetycznie?. Zamiast NASH warto posłużyć się aktualnie obowiązującą nomenklaturą MASLD. Proponuję zmienić zapis stopni trombocytopenii gdyż jest on niejednoznaczny.

Doktorantka wykazała wzrost liczby płytek już od 2 tygodnia po przeszczepieniu wątroby do wartości powyżej 75 000 we wczesnym okresie okołoperacyjnym u 84%, po roku u 94,2%, 93,1% oraz 95,2% badanych po 3 i 5 latach od transplantacji. W obserwacji odległej prawidłową liczbę trombocytów rok, 3 lata i 5 lat po przeszczepieniu stwierdzono odpowiednio u 46,4%, 55,9% oraz 69,9% badanych. Po upływie roku od transplantacji wątroby zaobserwowano istotne zmniejszenie się długości śledziony – może warto to przedstawić w odniesieniu do centyla oraz wartości współczynnika SSHR, Tendencja ta utrzymywała się przez cały czas obserwacji. Czy czynnikiem wpływającym na tempo ustępowania hipersplenizmu była liczba płytek krwi poniżej 50000/mm³ przed przeszczepieniem? - parametr ten świadczy o stopniu hypersplenizmu. Do czynników ryzyka braku normalizacji PLT w drugim tygodniu po TxW uznano: liczbę płytek/mm³ przed TxW, leczenie nerkozastępcze powyżej 48 godzin oraz stosowanie glikokortykosteroidów w immunosupresji. Ważne jest wykazanie, że liczba płytek krwi w 4 tygodniu po transplantacji była czynnikiem prognostycznym przetrwałej małopłytkowości po roku od przeszczepienia. Bardzo ciekawą jest analiza pacjentów z małopłytkowością 2-stopnia na koniec okresu obserwacji oraz z zaburzonym przepływem wrotnym. Co istotne nie wykazano wpływu stosowanego leczenia immunosupresyjnego na proces regresji cech hipersplenizmu. Na podstawie analizy danych badanej grupy nie stwierdzono wskazań do wprowadzenia specjalnego protokołu leczenia immunosupresyjnego u dzieci z hipersplenizmem. Modyfikacje tego leczenia powinny być dostosowywane indywidualnie do stanu klinicznego pacjenta - co ma ogromne implikacje praktyczne w codziennej pracy.

Na podstawie przeprowadzonej analizy Doktorantka stwierdziła, że nie można jednoznacznie zidentyfikować czynników ryzyka wskazujących na potencjalną korzyść pacjenta z przeprowadzenia jednoczasowej splenektomii w trakcie transplantacji wątroby. Implikując można założyć, że przy prawidłowej funkcji narządu przeszczepionego oraz braku powikłań naczyniowych, u dzieci nawet z ciężkim hipersplenizmem dochodzi do znaczącej poprawy małopłytkowości po transplantacji wątroby.

W dalszej części rozprawy (**Dyskusja**) Autorka szczegółowo analizuje wyniki własnych badań, porównuje je z danymi uzyskanymi przez innych badaczy. Podkreślam, że niniejsza praca prezentuje jedną z największych opublikowanych kohort pediatrycznych pacjentów po przeszczepieniu wątroby z przewlekłą niewydolnością wątroby i nadciśnieniem wrotnym.

Piśmiennictwo przedstawione w rozprawie zawiera 125 pozycji, w większości anglojęzycznych, zostało ono właściwie dobrane, dominują prace z ostatnich lat. W kilku pozycjach brakuje zapisu zakresu stron i/lub tomu.

Staranna analiza wyników przeprowadzonych badań poddanych analizie statystycznej oraz danych dostępnych z piśmiennictwa pozwoliła na sformułowanie **wniosków**, pozwalających na zweryfikowanie hipotezy badawczej oraz będących odpowiedzią na postawione cele badawcze.

Wnioski:

- ✚ Przeszczepienie wątroby przez normalizację ciśnienia w układzie wrotnym powoduje znaczące ograniczenie nasilenia hypersplenizmu obecnego przed transplantacją i zwiększenie liczby płytek krwi. U większości pacjentów następuje zmniejszenie małopłytkowości o co najmniej jeden stopień lub normalizacja liczby płytek krwi z jednoczesnym zmniejszeniem wymiarów śledziony.
- ✚ Znamienisty wzrost liczby płytek krwi obserwuje się już po dwóch tygodniach od przeszczepienia wątroby, a stabilizacja tego parametru następuje po około 12 miesiącach od transplantacji. Wymiary śledziony ulegają systematycznemu zmniejszeniu przez cały czas obserwacji potransplantacyjnej.
- ✚ Czynniki negatywnie wpływającymi na szybkość i zakres ustępowania hypersplenizmu po transplantacji są: duże nasilenie hypersplenizmu przed transplantacją, nieprawidłowa czynność narządu przeszczepionego i zaburzenia przepływu wrotnego.
- ✚ Izolowany hypersplenizm bez dodatkowych czynników ryzyka (znacząca wielkość śledziony, GRWR<1%, małopłytkowość <50 tys/mm³) nie stanowi bezwzględnego wskazania do jednoczesowej splenektomii podczas transplantacji wątroby u dzieci.
- ✚ Stosowanie specjalnego protokołu immunosupresyjnego po transplantacji wątroby u dzieci z hypersplenizmem wydaje się nie być uzasadnione; jakkolwiek współistnienie przetrwałego hypersplenizmu, powikłań okołoperacyjnych i działań niepożądanych leków stosowanych we wczesnym okresie po transplantacji może prowadzić do głębokiej trombocytopenii i konieczności modyfikacji immunosupresji.

Należy zwrócić uwagę, że część wniosków jest wynikami badań.

Poza drobnymi błędami edytorskim praca jest napisana starannie i przejrzysto, a prezentowane tabele, ryciny i schematy są czytelne.

Wydaje się, że powyższa praca może być pomocna w codziennej pracy klinicznej, ale też może być źródłem inspiracji do przyszłych badań naukowych. Na pewno interesujące byłoby kontynuowanie badań.

Otrzymane wyniki dostarczają niezwykle wartościowych, praktycznych informacji/wskazówek na temat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w tej grupie chorych.

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

Należy podkreślić, że problematyka przeprowadzonych przez Doktorantkę badań dostarcza ważnych i cennych z punktu widzenia praktycznego danych na temat hipersplenizmu u dzieci z przewlekłą niewydolnością wątroby i nadciśnieniem wrotnym w populacji pediatrycznej po przeszczepieniu wątroby

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Panek pt.:” **Czy przeszczepienie wątroby wpływa na hipersplenizm u dzieci z przewlekłą niewydolnością wątroby i nadciśnieniem wrotnym?**”, spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych określonym w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.z 2018 roku poz.1668 ze zm)

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

Sabina Więcek

dr hab.n.med. Sabina Więcek