Warszawa, 12 lipca 2023 r.

Prof. dr hab. n. med. Marek Szymczak
Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów
IP Centrum Zdrowia Dziecka
Al. Dzieci Polskich 20
04-730 Warszawa

RECENZJA

rozprawy doktorskiej na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki o zdrowiu mgr inż. Łukasza Górskiego: **„Przyczyny dyskwalifikacji biorców nerek typowanych do przeszczepienia".**
Promotor dr hab. n. med. Marek Pacholczyk.

Następstwem przewlekłej niewydolności nerek jest konieczność włączenia leczenia nerkozastępczego oraz kwalifikacja pacjenta do przeszczepienia nerki. Transplantacja jest standardową metodą leczenia schyłkowej niewydolności nerek zarówno u dorosłych, jak i pacjentów pediatrycznych, a celem takiej operacji jest osiągnięcie wydłużenia oraz znacznej poprawy komfortu życia pacjenta. Liczba narządów pozyskiwanych do przeszczepienia niestety jest ograniczona. Na podstawie danych „Poltransplantu" w 2022 roku w Polsce wykonano 784 transplantacji nerek, a 1119 pacjentów oczekiwało na przeszczepienie nerki. Szacuje się, że przewlekła choroba nerek stanowi problem zdrowotny 500–600 milionów osób, z czego 4-5 milionów dotyczy mieszkańców Polski. Przeszczepienie nerki jest najskuteczniejszą metodą leczenia nerkozastępczego w porównaniu z alternatywnymi metodami leczenia przewlekłej niewydolności nerek – hemodializą i dializą otrzewnową.

Mgr inż. Łukasz Górski w swojej pracy podjął się analizy problemu dyskwalifikacji biorców nerek typowanych do transplantacji. Temat ten jest kluczowy w aspekcie niedoboru narządów pozyskiwanych od dawców zmarłych.

Rozprawa doktorska została przedstawiona mi do oceny w postaci liczącego 143 stron zapisu komputerowego w formacie PDF oraz wersji drukowanej, oprawionej. Uzupełnieniem tekstu są 4 ryciny, 2 wykresy, oraz 39 tabel. Dołączone jest również oświadczenie Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Układ pracy jest typowy, podzielony na klasyczne rozdziały: wstęp, cele pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusja, wnioski. Ponadto umieszczono streszczenie w języku polskim i angielskim. Dysertacja została wzbogacona o indeks używanych skrótów, stanowiący pomocne dla czytelnika uzupełnienie oraz słowa kluczowe. Mam kilka wstępnych uwag. W streszczeniu zdanie „kwalifikacja chorego do przeszczepienia nerki polega na wykonaniu badań i przeprowadzeniu konsultacji, które mają wykluczyć istnienie przeciwwskazań do wykonania operacji" brzmi niefortunnie. Celem kwalifikacji jest przede wszystkim potwierdzenie wskazań, w tym wypadku do transplantacji nerek. Wykaz skrótów ułożony w kolejności alfabetycznej ułatwiłby korzystanie z niego, niektóre skróty przetłumaczone są mało precyzyjnie np. SPECT (powinno być - tomografia emisyjna pojedynczych fotonów, a nie scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego), KPC - "Klebsiella pneumoniae carbapenemase"; Klebsiella pneumoniae oporna na karbapanemy - powinno być wytwarzająca karbapenemazy), eGFR (współczynnik filtracji kłębuszkowej (klirens kreatyniny) - powinno być szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej.

Liczący ponad trzy strony spis treści jest zbudowany przejrzyście i zarazem szczegółowo, co ułatwia czytającemu analizę tekstu. Niektóre tytuły podrozdziałów mogłyby być bardziej doprecyzowane np. „miejsce w typowaniu".

We wstępie, liczącym 39 stron autor omówił zasady kwalifikacji i przygotowania chorego do przeszczepienia nerki w oparciu o ocenę poszczególnych układów z uwzględnieniem ryzyka operacyjnego. Doktorant przedstawił problem zakażeń u potencjalnych biorców nerek pod kątem analizy zakażeń bakteryjnych i wirusowych oraz postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w przypadku ich wystąpienia. Doktorant omówił również ryzyko nowotworu w tej grupie pacjentów i badania konieczne do wykluczenia aktywnej choroby nowotworowej w trakcie kwalifikacji do przeszczepienia nerki. Uwzględnione zostało w tej części także ryzyko nawrotu choroby podstawowej i utraty przeszczepu po transplantacji. Autor uwzględnił ważny problem współpracy chorego, mający wpływ na powodzenie transplantacji. W części ogólnej Doktorant wyodrębnił zasady alokacji nerek pobranych od dawców zmarłych obowiązujące w Polsce. Wstęp stanowi dobre wprowadzenie czytelnika w zagadnienie, zawiera liczne ryciny i tabele, które stanowią uzupełnienie części opisowej. W tej części zabrakło mi podstawowych definicji przewlekłej choroby

i przewlekłej niewydolności nerek. Doktorant używa w niektórych przypadkach terminologii kolokwialnej np. „posiew" zamiast badanie bakteriologiczne. W zamian określenia „graft" proponowałbym stosowanie terminologii polskiej „przeszczep". W zdaniu „w sytuacji gdy Ośrodek Transplantacyjny, który pobrał nerkę nie chce jej przeszczepić...." zmieniłbym na „nie podejmuje się jej przeszczepienia".

Cele pracy zostały sformułowane czytelnie, aczkolwiek w sposób trochę odbiegający od standardów zwyczajowo przyjętych dla dysertacji, a więc z uwzględnieniem celu ogólnego i celów szczegółowych.

Mgr inż. Łukasz Górski oparł badania na dużym materiale klinicznym obejmującym lata 2014 – 2016. W tym przedziale czasowym wykonano w Polsce 1967 transplantacji nerek i zdyskwalifikowano 2798 pacjentów. Praca ma charakter retrospektywnej analizy opartej o dane umieszczane w Ustawowych Rejestrach Transplantacyjnych i poszczególnych ich modułach. W pracy nie uwzględniono biorców jednoczasowego przeszczepienia trzustki z nerką oraz przeszczepień nerki od dawcy żyjącego.

Dane medyczne zostały wprowadzone do elektronicznej bazy danych w programie Microsoft Excel. stworzonej na potrzeby tej pracy doktorskiej. Baza danych została podzielona na dwa arkusze z uwzględnieniem dwóch okresów obserwacji związanych z odmienną punktacją za przynależność do Regionalnego Ośrodka Kwalifikacyjnego ROK. Metodyka pracy oparta jest na szczegółowej, rozbudowanej bazie danych iw sposób umożliwiający uzyskanie odpowiedzi na postawione cele dysertacji. Wymienione w tej części metody analizy statystycznej pozwoliły na uzyskanie wiarygodnej oceny uzyskanych wyników analizy. Zabrakło mi w tej części definicji niektórych ocenianych parametrów np. „współczynnik przeszczepialności", który pojawia się i jest zdefiniowany w części dotyczącej wyników badania. Nie wszystkie parametry wyszczególnione w bazie danych w części metodycznej zostały wykorzystane w przedstawionych dalej wynikach np.: jak była przechowywana nerka, czy pacjent miał cukrzycę, dawca o standardowych i rozszerzonych kryteriach. Parametry przedstawione do oceny w części metodycznej powinny mieć odzwierciedlenie w wynikach.

Wyniki pracy opisane zostały na 47 stronach w sposób bardzo rozbudowany i profesjonalny. Autor wykazał dużą staranność w ich przedstawieniu wykorzystując liczne tabele i wykresy, co stanowi niewątpliwy atut tej pracy i ułatwia percepcję. Współczynnik przeszczepialności wyrażający liczbę pacjentów przeszczepionych do sumy chorych przeszczepionych i zdyskwalifikowanych wyniósł 41%. Zauważalna jest duża różnica pomiędzy poszczególnymi ośrodkami transplantacyjnymi. Doktorant przedstawił analizę przyczyn dyskwalifikacji pacjentów do przeszczepienia nerki. Najczęstszymi przyczynami dyskwalifikacji biorców były: brak wymaganych badań i konsultacji lub brak ich aktualizacji (18,9%), duża odległość pacjenta od ośrodka transplantacyjnego i związany z tym narastający czas niedokrwienia pobranego narządu (14,3%), niewystarczająca diagnostyka kardiologiczna (12,7%), aktywny stan zapalny (12,1%). Autor wykazał, iż wśród pacjentów przeszczepionych więcej było w przedziale wiekowym od 18 do 50 lat, natomiast w grupie pacjentów zdyskwalifikowanych w wieku 61-70 lat. Na częstość dyskwalifikacji nie miała wpływu pilność przeszczepienia Częściej dyskwalifikowano biorców z większej odległości od ośrodka transplantacyjnego oraz z wykonanymi transplantacjami w przeszłości (67% vs 57%), z dłuższym okresem oczekiwania na przeszczepienie (14,42 mies. vs 11,32 mies.). Zdecydowana większość decyzji o dyskwalifikacji pacjenta z przeszczepienia została podjęta po przeanalizowaniu karty zgłoszenia w rejestrach transplantacyjnych (94,3%). Tylko 3% dyskwalifikacji odbyło się w stacjach dializ, a 2,8% w ośrodku transplantacyjnym. 81% pacjentów zdyskwalifikowanych zostało przeszczepionych w późniejszym terminie (z czego 86,6% w innym ośrodku transplantacyjnym, a 13,3% w tym samym). 13% zdyskwalifikowanych zmarło nie doczekawszy operacji przeszczepienia. Tylko w 4,7% przypadków ośrodki transplantacyjne zaproponowały przekazanie nerki w celu przeszczepienia do ośrodka, który kwalifikował chorego.
Do tej części mam tylko drobne formalne uwagi – zamiast terminu „osoby" proponowałbym używania terminu „pacjent" lub „chory".

Rozdział poświęcony dyskusji liczy 23 strony. Ta część dysertacji stanowi szczególnie mocny, wartościowy element pracy. Autor w sposób systematyczny analizuje uzyskane wyniki i umiejętnie interpretuje je. Dyskusja przeprowadzona jest sprawnie, w sposób logiczny z odniesieniem do piśmiennictwa krajowego i światowego, wręcz wzorcowo. Autor zwraca uwagę na niedoskonałości systemu

alokacji, różnice w podejściu między ośrodkami transplantacyjnymi oraz podaje sugestie zmian wynikające z tego opracowania.

Analiza uzyskanych wyników i przeprowadzonych korelacji doprowadziło do wyciągnięcia 9 wniosków. Zabrakło mi wśród moim zdaniem zbyt licznych wniosków większej liczby wytycznych, które były wymienione jako cele pracy. Część wniosków jest powtórzeniem wyników. W przypadku publikacji pracy proponowałbym sformułować szczegółowe cele pracy i odpowiadające wnioski.

Praca zawiera 93 pozycji piśmiennictwa według mojej opinii trafnie i adekwatnie dobranego z uwzględnieniem literatury krajowej.

Autor podjął się analizy bardzo ciekawej kwestii w transplantologii, wykazał się dużą znajomością tematu przeszczepiania nerek, a zwłaszcza alokacji. Dowiódł umiejętności samodzielnego posługiwania się metodami pracy naukowej. Wyniki tej dysertacji mogą zostać wykorzystane w praktyce do ulepszenia systemu alokacji nerek i pracy poszczególnych ośrodków transplantacyjnych. Rozprawa doktorska napisana jest poprawną polszczyzną, zawiera jedynie pojedyncze błędy edytorskie i określenia używane potocznie (np. niski poziom anty-HBs – powinno być przeciwciał) .

Przytoczone powyżej uwagi, wynikające z obowiązków recenzenta, w żaden sposób nie obniżają wartości naukowej pracy, która spełnia wszystkie kryteria stawiane rozprawom naukowym. Rozprawa doktorska mgr inż. Łukasza Górskiego spełnia w mojej opinii warunki określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Pozwalam sobie przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie magistra inżyniera. Łukasza Górskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Prof. dr hab. n. med.
Marek Szymczak
Z-ca KIEROWNIKA
Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów
Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"

Prof. dr hab. n. med. Marek Szymczak