

Piotr Domagała

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

AUTOREFERAT

Warszawa, 2019

1. Imię i nazwisko: Piotr Domagała

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:

- lekarz: I Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Warszawie, Warszawa, 2005
- doktor nauk medycznych: I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, 2009; rozprawa: „Przeszczepienie nerki pobranej od dawcy zmarłego o rozszerzonych kryteriach”; obrona z wyróżnieniem (promotor: dr hab. n. med. Artur Kwiatkowski; recenzenci: prof. dr hab. n. med. Sławomir Nazarewski i prof. dr hab. n. med. Zbigniew Włodarczyk)
- certyfikat endoskopisty: Sekcja Chirurgii Endoskopowej Towarzystwa Chirurgów Polskich, Warszawa, 2012
- MBA: studia podyplomowe MBA dla kadry medycznej, Akademia Leona Koźmińskiego, Warszawa, 2013
- specjalista chirurgii ogólnej: Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź, 2013
- specjalista transplantologii klinicznej: Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź 2015
- FEBS – Fellow of European Board of Surgery, Division of Transplantation, Transplant Surgery (Specjalizacja Europejska z Chirurgii Transplantacyjnej, Moduł 1, 2 i 4), Rzym, 2018
- dyplom ukończenia 2-letniego szkolenia w zakresie chirurgii transplantacyjnej – pobieranie narządów jamy brzusznej, przeszczepienie nerki, przeszczepienie wątroby, pobranie nerki od żywego dawcy metodami mało inwazyjnymi, Erasmus MC, University Medical Centre Rotterdam, Rotterdam, Holandia, 2019

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

- 2005–2006 – lekarz stażysta; Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Warszawa
- 2006–2007 – młodszy asystent; Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Warszawa
- 2007–2012 – lekarz rezydent; Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Warszawa
- 2012–2013 – asystent; Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Warszawa

- 2012–2013 – asystent WUM; Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
- 2013–obecnie – starszy asystent – chirurg; Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, WUM, Warszawa
- 2013–obecnie – adiunkt WUM; Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
- 2017–2019 – medical specialist – surgeon – Clinical Fellowship in Transplant Surgery, Erasmus MC, University Medical Centre Rotterdam, Rotterdam, Holandia; urlop bezpłatny w Szpitalu Klinicznym Dzieciątka Jezus i szkoleniowy w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego – jednotematyczny cykl publikacji:

„Zwiększenie liczby przeszczepień narządów poprzez optymalizację wykorzystania niestandardowych zmarłych dawców nerek”

b) autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa:

- 1) **Domagała P., Kwiatkowski A., Perkowska-Ptasinska A., Wszola M., Panufnik L., Paczek L., Durlik M., Chmura A.** Assessment of kidneys procured from expanded criteria donors before transplantation. *Transplant Proc.* 2009; 41 (8): 2966–2969.

IF = 0,994; MNiSW = 20

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na: opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu piśmiennictwa, zaplanowaniu pracy, wyborze metodyki, zebraniu danych, analizie wyników, interpretacji wyników, wyciągnięciu wniosków z pracy, napisaniu pracy, graficznym przedstawieniu wniosków, korekcie pracy przed złożeniem do druku, zaakceptowaniu ostatecznej wersji publikacji.

Mój udział szacuję na 85%.

- 2) **Domagala P.**, Kwiatkowski A., Wszola M., Czerwinski J., Cybula K., Trzebicki J., Chmura A. Complications of transplantation of kidneys from expanded criteria donors. *Transplant Proc.* 2009; 41 (8): 2970–2971.

IF = 0,994; MNiSW = 20

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na: zaprojektowaniu pracy, zebraniu piśmiennictwa, zaplanowaniu pracy, wyborze metodyki, zebraniu danych, analizie wyników, interpretacji wyników, wyciągnięciu wniosków z pracy, napisaniu pracy, graficznym przedstawieniu wniosków, korekcie pracy przed złożeniem do druku, zaakceptowaniu ostatecznej wersji publikacji.

Mój udział szacuję na 85%.

- 3) **Domagala P.**, Kwiatkowski A., Drozdowski J., Ostrowski K., Wszola M., Diuwe P., Durlik M., Paczek L., Chmura A. Successful outcome of transplant of kidneys recovered from a brain-dead liver transplant recipient: case report. *Prog Transplant.* 2012; 22 (4): 423–426.

IF = 0,806; MNiSW = 20

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na: pobraniu narządów, opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu piśmiennictwa, zaplanowaniu pracy, wyborze metodyki, zebraniu danych, analizie wyników, interpretacji wyników, wyciągnięciu wniosków z pracy, napisaniu pracy, graficznym przedstawieniu wniosków, korekcie pracy przed złożeniem do druku, zaakceptowaniu ostatecznej wersji publikacji.

Mój udział szacuję na 80%.

- 4) **Domagala P.**, Wszola M., Perkowska-Ptasinska A., Durlik M., Paczek L., Kwiatkowski A., Chmura A. Histological lesions in expanded criteria renal allografts. *Medtube Science* 2014; 2 (4): 8–14.

IF = 0; MNiSW = 0

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na: zaprojektowaniu pracy, zebraniu piśmiennictwa, zaplanowaniu pracy, wyborze metodyki, zebraniu danych, analizie

wyników, interpretacji wyników, wyciągnięciu wniosków z pracy, napisaniu pracy, graficznym przedstawieniu wniosków, korekcie pracy przed złożeniem do druku, zaakceptowaniu ostatecznej wersji publikacji.

Mój udział szacuję na 86%.

- 5) Jozwik A., **Domagala P.**, Karpeta E., Gorski L., Kieszek R., Wszola M., Chmura A., Kwiatkowski A. Is there a limit for expanding criteria of kidney donors? How far can we go? Medtube Science 2015; 3 (4): 8–11.

IF = 0; MNiSW = 7

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na: zaprojektowaniu pracy, zebraniu piśmiennictwa, zaplanowaniu pracy, wyborze metodyki, zebraniu danych, analizie wyników, interpretacji wyników, wyciągnięciu wniosków z pracy, korekcie pracy przed złożeniem do druku, zaakceptowaniu ostatecznej wersji publikacji.

Mój udział szacuję na 79%.

- 6) Jozwik A., **Domagala P.**, Kieszek R., Wszola M., Serwanska-Swietek M., Karpeta E., Gorski L., Bieniasz M., Jonas M., Berman A., Paczek L., Durlik M., Chmura A., Kwiatkowski A. Renal transplantation using kidneys procured from elderly donors older than 70 years. Transplant Proc. 2016; 48 (5): 1477–1481.

IF = 0,908; MNiSW = 15

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na: zaprojektowaniu pracy, zebraniu piśmiennictwa, zaplanowaniu pracy, wyborze metodyki, zebraniu danych, analizie wyników, interpretacji wyników, wyciągnięciu wniosków z pracy, graficznym przedstawieniu wniosków, korekcie pracy przed złożeniem do druku, zaakceptowaniu ostatecznej wersji publikacji.

Mój udział szacuję na 73%.

- 7) Diuwe P., **Domagala P.**, Durlik M., Trzebicki J., Chmura A., Kwiatkowski A. The effect of the use of a TNF-alpha inhibitor in hypothermic machine perfusion on kidney function after transplantation. Cont Clin Trials 2017; 59: 44–50.

IF = 2,658; MNiSW = 20

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na: kierowaniu projektem naukowym obejmującym badanie opisane w tej pracy, zaprojektowaniu pracy, zebraniu piśmiennictwa, zaplanowaniu pracy, wyborze metodyki, zebraniu danych, analizie wyników, interpretacji wyników, wyciągnięciu wniosków z pracy, graficznym przedstawieniu wniosków, korekcie pracy przed złożeniem do druku, zaakceptowaniu ostatecznej wersji publikacji.

Mój udział szacuję na 81%.

- 8) **Domagała P., Gorski L., Wszola M., Kieszek R., Diuwe P., Goralski P., Drozdowski J., Ostaszewska A., Gozdowska J., Ciszek M., Trzebicki J., Durlik M., Paczek L., Chmura A., Kwiatkowski A.** Successful transplantation of kidneys from deceased donors with terminal acute kidney injury. *Ren Fail.* 2019; 41 (1): 167–174.

IF =1,440; MNiSW = 15

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na: zaprojektowaniu pracy, zebraniu piśmiennictwa, zaplanowaniu pracy, wyborze metodyki, zebraniu danych, analizie wyników, interpretacji wyników, wyciągnięciu wniosków z pracy, napisaniu pracy, graficznym przedstawieniu wniosków, korekcie pracy przed złożeniem do druku, zaakceptowaniu ostatecznej wersji publikacji.

Mój udział szacuję na 86%.

Łączny Impact Factor cyklu publikacji: 7,8.

Łączna punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) cyklu publikacji: 117.

W załączeniu (ZAŁĄCZNIK NR 6) przedstawiono kopie prac wchodzących w skład jednotematycznego cyklu publikacji stanowiącego osiągnięcie naukowe.

W załączeniu (ZAŁĄCZNIK NR 7) przedstawiono oświadczenia współautorów prac określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie publikacji.

c) omówienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:

Cel naukowy

Ogólnym celem naukowym przedstawionego jednotematycznego cyklu publikacji była ocena wykorzystania nerek pobranych od dawców zmarłych o rozszerzonych kryteriach jako sposobu zwiększenia liczby przeszczepień narządów.

Celami szczegółowymi było uzyskanie odpowiedzi na następujące pytania dotyczące pobierania i przeszczepiania nerek pochodzących od dawców zmarłych o rozszerzonych kryteriach:

- I. Jakie są wyniki przeszczepienia nerki pobranej od dawcy o rozszerzonych kryteriach oraz które czynniki są najważniejsze w ocenie nerki przed przeszczepieniem?
- II. Czy przeszczepienie nerki pobranej od dawcy o rozszerzonych kryteriach wiąże się z występowaniem większej liczby powikłań?
- III. Czy wynik biopsji nerki przed przeszczepieniem ma znaczenie przy przeszczepieniu nerki pobranej od dawcy o rozszerzonych kryteriach?
- IV. Jakie nieprawidłowości u dawcy nerki można bezpiecznie zaakceptować?
- V. Jaka jest granica wieku dla dawcy nerki i czy można akceptować dawców nerek w podeszłym wieku?
- VI. Czy istnieje możliwość ograniczenia uszkodzenia nerki pobranej od dawcy zmarłego?
- VII. Jaka jest rola dawców zmarłych z ostrym uszkodzeniem nerek?

Aby znaleźć odpowiedzi na te pytania, zaplanowałem i przeprowadziłem cykl badań przedstawionych poniżej.

Omówienie celu naukowego

Przeszczepienie nerki jest od lat uznaną metodą leczenia chorych ze schyłkową niewydolnością tego narządu. Jest to metoda dająca lepsze wyniki, bezpieczniejsza i tańsza w porównaniu do innych metod leczenia nerkozastępczego, więc powinna być zawsze rozważana jako metoda z wyboru. Udoskonalenie techniki przeszczepienia, opieki około- i pooperacyjnej, jak również wprowadzenie nowoczesnych leków immunosupresyjnych o stosunkowo bezpiecznym profilu farmakologicznym spowodowało, że wczesne wyniki przeszczepienia nerki są bardzo dobre. Odległe wyniki przeszczepienia są akceptowalne i pozwalają wydłużyć życie biorcy oraz poprawić jakość tego życia.

Największym problemem współczesnej transplantologii jest niedobór narządów do przeszczepienia. Istnieje bardzo duża dysproporcja pomiędzy liczbą chorych ze schyłkową niewydolnością nerek a liczbą wykonywanych rocznie przeszczepień. Wprawdzie w ostatnich latach coraz mniej osób rozpoczyna dializoterapię, jednak różnica pomiędzy zapotrzebowaniem na ten rodzaj leczenia a możliwościami jego zaspokojenia jest znaczna. Jeśli zestawić to z umieralnością pacjentów hemodializowanych, która wynosi 50% w ciągu 5 lat od rozpoczęcia dializoterapii, oczywiste staje się, że istnieje potrzeba nieustannego poszukiwania sposobów zwiększenia liczby wykonywanych przeszczepień nerki.

Działania mające na celu zwiększenie liczby pobrań i przeszczepień nerki pochodzącej od żywego dawcy, eksperymentalne prace nad przeszczepami ksenogenicznymi oraz doświadczenia związane z hodowlą narządów to próby znalezienia możliwości zaspokojenia tych potrzeb. Jednym ze sposobów zwiększenia liczby przeszczepień jest wykorzystanie narządów pochodzących od dawców o rozszerzonych kryteriach (marginalnych, granicznych, suboptymalnych, niestandardowych). Obecnie obowiązująca definicja dawcy o rozszerzonych kryteriach powstała w oparciu o analizę wielu tysięcy przeszczepień nerki z bazy United Network of Organ Sharing (UNOS). W definicji uwzględniono wiek dawcy, historię nadciśnienia tętniczego, przyczynę zgonu (zgon z powodów sercowo-naczyniowych) oraz czynność nerki przed pobraniem

(wyrażoną stężeniem kreatyniny w surowicy krwi). Ponadto do niestandardowych dawców nerek zalicza się dawców z ostrym uszkodzeniem nerek, zakażonych wirusami zapalenia wątroby oraz dawców zmarłych wskutek nieodwracalnego zatrzymania krążenia.

Z dotychczas opublikowanych badań oraz wieloletnich doświadczeń można wnioskować, że wyniki przeszczepienia nerki pochodzącej od dawcy o rozszerzonych kryteriach są tylko nieznacznie gorsze od wyników transplantacji nerki pobranej od dawcy o kryteriach standardowych. Należy mieć jednak świadomość, iż nerka pochodząca od dawcy o rozszerzonych kryteriach jest nerką nie w pełni wartościową. Nasuwa się pytanie, czy należy takie nerki pobierać i przeszczepiać. Odpowiedź jest oczywiście twierdząca, jeśli weźmie się pod uwagę, że alternatywą dla chorych ze schyłkową niewydolnością nerek jest dializoterapia, z którą łączy się wysoka śmiertelność oraz niska jakość życia. Zgodnie z dostępnymi analizami śmiertelność chorych dializowanych przez 5 lat wynosi około 50%.

Akceptacja nerki pobranej od dawcy o rozszerzonych kryteriach powinna nastąpić po wnikliwej analizie potencjalnych korzyści i zagrożeń wynikających z przeszczepienia narządu, który nie jest idealny, i ryzyka związanego z dializowaniem w oczekiwaniu na „lepszy” narząd. W związku z tym istnieje silna potrzeba odpowiedzi na pytania dotyczące oceny nerki pobranej od suboptymalnego dawcy, kryteriów akceptacji takiego dawcy, jak również potencjalnych możliwości ograniczenia uszkodzenia nerki związanego z jej niedokrwieniem i reperfuzją.

Poniżej przedstawiłem omówienie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, które odpowiadają na pytania stanowiące szczegółowe cele naukowego cyklu publikacji.

I. Wyniki przeszczepienia i ocena nerki pobranej od dawcy o rozszerzonych kryteriach

Domagała P., Kwiatkowski A., Perkowska-Ptasinska A., Wszola M., Panufnik L., Paczek L., Durlik M., Chmura A. Assessment of kidneys procured from expanded criteria donors before transplantation. Transplant Proc. 2009; 41 (8): 2966–2969.

W pierwszej pracy wchodzącej w skład cyklu przeanalizowałem grupę 172 biorców allogennego przeszczepu nerkowego wykonanego w jednym ośrodku, obserwowanych od 3 do 35 miesięcy. Wziąłem pod uwagę parametry dawcy, biorcy oraz wyniki badania histopatologicznego bioptatu nerki pobranego w momencie przeszczepiania (biopsja „zero”). W ocenie histopatologicznej analizowałem takie parametry, jak: włóknienie zrębu, zanik cewek, arteriosklerozę, szkliwienie arterioli, zmiany zapalne, szkliwienie kłębuszków oraz zmiany zakrzepowe.

Ponad 25% przeszczepionych nerek pochodziło od dawców o rozszerzonych kryteriach. Grupą kontrolną byli biorcy nerki od dawcy o standardowych kryteriach. Roczna przeżywalność nerki wyniosła 86,9%. Charakterystyka dawców, biorców oraz parametrów związanych z przeszczepieniem (np. czas zimnego niedokrwienia) były porównywalne.

Nie stwierdziłem różnic w zakresie przeżycia pacjentów, porównując biorców nerki o rozszerzonych kryteriach i o kryteriach standardowych. Przeżywalność nerki pobranej od dawcy o rozszerzonych kryteriach była istotnie niższa w porównaniu do nerki pobranej od dawcy o kryteriach rozszerzonych (62,5% vs. 94,4%; $p = 0,004$). Nie stwierdziłem różnic w zakresie opóźnionej czynności przeszczepu pomiędzy grupami. Czynność nerki oceniana stężeniem kreatyniny w surowicy krwi oraz wielkością przesączania kłębuszkowego (według formuły Cockcrofta-Gaulta) również nie różniła się pomiędzy grupami w 12. i 24. miesiącu po przeszczepieniu. Stwierdziłem, że obecność przewlekłych zmian histopatologicznych („odziedziczonych” po dawcy) miała negatywny wpływ na przeżywalność graftu sześć miesięcy po przeszczepieniu. Ponadto zaobserwowałem istotnie mniejszą sześciomiesięczną przeżywalność przeszczepu nerkowego w przypadku nerki pobranej od dawcy o rozszerzonych kryteriach, w przypadku przewlekłych zmian histopatologicznych w bioptacie nerki lub w przypadku

przepływu mierzonego w czasie mechanicznej perfuzji w hipotermii poniżej 0,4 ml/g tkanki nerkowej.

Należy podkreślić, że była to jednocześnie pierwsza praca opisująca wyniki przeszczepienia nerki pobranej od dawcy o rozszerzonych kryteriach w polskiej populacji biorców allogennego przeszczepu nerkowego.

Wnioski:

- Przeżycie biorcy nerki pobranej od dawcy o rozszerzonych kryteriach nie różniło się od przeżycia biorcy nerki pochodzącej od dawcy o kryteriach standardowych.
- Przeżywalność nerki pobranej od dawcy o rozszerzonych kryteriach była niższa od przeżywalności nerki pochodzącej od dawcy o kryteriach standardowych.
- Obecność przewlekłych zmian histopatologicznych w bioptacie nerki przeszczepionej wpływa negatywnie na przeżywalność nerki sześć miesięcy po transplantacji.
- Wieloczynnikowa ocena przed przeszczepieniem nerki pobranej od dawcy o rozszerzonych kryteriach powinna uwzględniać parametry dawcy, wynik badania histopatologicznego bioptatu oraz parametry perfuzji.

II. Powikłania po przeszczepieniu nerki pobranej od dawcy o rozszerzonych kryteriach

Domagała P., Kwiatkowski A., Wszola M., Czerwinski J., Cybula K., Trzebicki J., Chmura A. Complications of transplantation of kidneys from expanded criteria donors. Transplant Proc. 2009; 41 (8): 2970–2971.

W kolejnej pracy przeanalizowałem występowanie powikłań pooperacyjnych w grupie 172 biorców allogennego przeszczepu nerkowego. Oprócz przeżycia pacjenta, przeżywalności narządu i wczesnej czynności nerki po przeszczepieniu porównałem występowanie powikłań pooperacyjnych u biorców nerki pobranej od dawcy o rozszerzonych kryteriach i u biorców nerki pobranej od dawcy o kryteriach standardowych. Oceeniłem występowanie następujących powikłań pooperacyjnych po przeszczepieniu nerki: chłonkotok i zbiornik chłonki, przetoka moczowa, krwiak,

zakrzepica naczyń nerkowych, zakażenie układu moczowego, zakażenie wirusem cytomegalii.

Stwierdziłem jeden przypadek pierwotnego braku czynności nerki w badanej grupie, a średnie stężenie kreatyniny w surowicy krwi rok po przeszczepieniu wyniosło 1,58 mg/dl. Nie zaobserwowałem istotnych statystycznie różnic w występowaniu powikłań pooperacyjnych pomiędzy grupami. W grupie biorców nerki pobranej od dawcy o standardowych kryteriach widoczna była tendencja do większej liczby zakażeń układu moczowego oraz zakażeń wirusem cytomegalii.

Wniosek:

- Przeszczepienie nerki pobranej od dawcy o rozszerzonych kryteriach związane jest z porównywalną liczbą powikłań po przeszczepieniu jak w przypadku nerki pobranej od dawcy o kryteriach standardowych.

III. Znaczenie biopsji nerki w przypadku pobierania i przeszczepienia nerki pochodzącej od dawcy o rozszerzonych kryteriach

Domagała P., Wszola M., Perkowska-Ptasinska A., Durlík M., Paczek L., Kwiatkowski A., Chmura A. Histological lesions in expanded criteria renal allografts. Medtube Science 2014; 2 (4): 8-14.

W kolejnej pracy zbadałem występowanie przewlekłych zmian histopatologicznych ocenionych w materiale uzyskanym z biopsji nerki wykonanej w momencie przeszczepiania (biopsja „zero”). Spośród 98 dawców nerek 23 stanowili dawcy o rozszerzonych kryteriach (23,5%), a 75 dawcy o kryteriach standardowych (76,5%).

Do analizy włączeni zostali biorcy nerki, której bioptat poddano ocenie histopatologicznej. W ocenie histopatologicznej przeanalizowałem takie parametry, jak: włóknienie zrębu, zanik cewek, arteriosklerozę, szkliwienie arterioli, zmiany zapalne, szkliwienie kłębuszków oraz zmiany zakrzepowe. Dodatkowo porównałem trzy systemy punktacji/oceny zmian histopatologicznych „odziedziczonych” po dawcy: systemy „BANFF”, „Pirani” i „CADI”.

Najczęściej występującym typem zmiany w materiale z biopsji „zero” była arterioskleroza.

W biopsjach nerek pobranych od dawców o rozszerzonych kryteriach w porównaniu do materiału z biopsji nerek pobranego od dawców o kryteriach standardowych częściej stwierdzałem obecność przewlekłych zmian histopatologicznych „odziedziczonych” po dawcy, takich jak: włóknienie zrębu (12,5% vs. 0,9%; $p = 0,002$), zanik cewek (22,5% vs. 3,7%; $p < 0,001$), arterioskleroza (62,9% vs. 22,7%; $p < 0,001$), szkliwienie arterioli (52,5% vs. 17,8%; $p < 0,001$) oraz szkliwienie kłębuszków (36,4% vs. 2,2%; $p < 0,001$). Stwierdziłem dodatnią zależność pomiędzy występowaniem zaniku cewek, arteriosklerozą, szkliwieniem arterioli i szkliwieniem kłębuszków a zwiększonym stężeniem kreatyniny po przeszczepieniu. Włóknienie zrębu oraz arterioskleroza były związane z częstszymi epizodami utraty przeszczepu nerkowego.

W analizie wieloczynnikowej fakt pochodzenia nerki od dawcy o rozszerzonych kryteriach oraz zanik cewek w biopsji „zero” zwiększały ryzyko upośledzonej czynności nerki rok po przeszczepieniu, wyrażonej stężeniem kreatyniny powyżej 2 mg/dl (odpowiednio OR 7,5; $p = 0,001$ i OR 7,03; $p = 0,04$).

Stwierdziłem brak zależności pomiędzy któryś z trzech ocenianych systemów punktacji zmian histopatologicznych a czynnością i przeżywalnością przeszczepu nerkowego rok po transplantacji.

Wnioski:

- W materiale z biopsji nerek pobranych od dawców o rozszerzonych kryteriach częściej występują przewlekłe zmiany histopatologiczne.
- Istnieje zależność pomiędzy występowaniem przewlekłych zmian histopatologicznych w biopsji nerki a czynnością i przeżywalnością allogennego przeszczepu nerkowego.
- Biopsja nerki przed przeszczepieniem (biopsja „zero”) powinna być rutynowo wykonywana i oceniana w każdym przypadku podejrzenia o uszkodzenie narządu.

IV. Granice akceptacji dawcy nerki o rozszerzonych kryteriach

Domagala P., Kwiatkowski A., Drozdowski J., Ostrowski K., Wszola M., Diuwe P., Durlik M., Paczek L., Chmura A. Successful outcome of transplant of kidneys recovered from a brain-dead liver transplant recipient: case report. Prog Transplant. 2012; 22 (4): 423–426.

Początkiem pogłębionej analizy granicy akceptacji dawców nerki o rozszerzonych kryteriach był pierwszy w Polsce przypadek pobrania (byłem chirurgiem pobierającym) i przeszczepienia narządów od biorcy innego narządu. Zaowocowało to powyższą publikacją opisującą wynik przeszczepienia dwóch nerek pobranych po śmierci mózgu od dawcy, który kilka dni wcześniej został biorcą wątroby.

Chory w wieku 21 lat został przyjęty do szpitala z ostrą niewydolnością wątroby w wyniku ciężkiego zatrucia paracetamolem. Pacjent został wpisany na listę osób oczekujących na pilne przeszczepienie wątroby. Trzeciego dnia od przyjęcia doszło u chorego do niewydolności oddechowej, a następnego dnia miał wykonane przeszczepienie wątroby. Pomimo bardzo dobrej bezpośredniej czynności przeszczepionej wątroby, przebieg pooperacyjny nie był satysfakcjonujący. U pacjenta rozpoznano śmierć mózgu i został zgłoszony jako potencjalny dawca nerek. U dawcy rozwinęło się ostre uszkodzenie nerek (stężenie kreatyniny w surowicy 5,8 mg/dl, stężenie mocznika w surowicy 150 mg/dl) przy forsowanej diurezie 2000 ml/12 godz.

Nerki pobrano w sposób typowy i podłączono je do mechanicznej perfuzji w hipotermii. Wysoki początkowo opór zmniejszył się i nastąpiła poprawa przepływu przez każdą z nerek. Wykonano też biopsje obu narządów i oceniono ich obraz histopatologiczny, nie stwierdzając zmian przewlekłych. Dysponując wszystkimi dostępnymi informacjami, podjęto decyzję o przeszczepieniu nerek.

Narządy przeszczepiono dwóm biorcom z listy osób oczekujących (27 i 51 lat), uzyskując bardzo dobre wyniki przeszczepień, po których nie wystąpiły powikłania pooperacyjne. W rok po przeszczepieniach stężenie kreatyniny w surowicy krwi biorców wyniosło odpowiednio 1,4 mg/dl i 1,2 mg/dl.

Wnioski:

- Przeszczepienie narządu w przeszłości nie wyklucza możliwości bycia dawcą innych narządów po śmierci.
- Rozważne zwiększanie kryteriów akceptacji dawcy nerek prowadzi do zwiększenia liczby przeszczepień z zadowalającymi wynikami.

Jozwik A., Domagala P., Karpeta E., Gorski L., Kieszek R., Wszola M., Chmura A., Kwiatkowski A. Is there a limit for expanding criteria of kidney donors? How far can we go? Medtube Science 2015; 3 (4): 8–11.

W kolejnej pracy przeanalizowałem pracę jednego ośrodka transplantacyjnego w zakresie pobierania i przeszczepiania nerek w okresie 68 miesięcy. W tym czasie przeszczepiono nerki 704 biorcom, a 181 nerek zdyskwalifikowano z przeszczepienia. Zbadałem przyczyny dyskwalifikacji nerek z pobrania i/lub przeszczepienia.

Sto dwadzieścia pięć nerek (63 potencjalnych dawców) zostało zdyskwalifikowanych na etapie zgłoszenia dawcy (przed pobraniem), a 56 nerek zdyskwalifikowano po pobraniu narządu, ale przed jego przeszczepieniem (podczas przechowywania).

Najczęstszą przyczyną dyskwalifikacji nerki była niesatysfakcjonująca czynność nerek u dawcy, wyrażona zwiększonym stężeniem kreatyniny i mocznika w surowicy, niską wartością przesączania kłębuszkowego, anurią lub proteinurią zazwyczaj u starszych dawców lub u dawców z nadciśnieniem tętniczym bądź cukrzycą (46,4% wszystkich dyskwalifikacji), co mogło świadczyć o przewlekłej chorobie nerek. W 24,3% przypadków przyczyną dyskwalifikacji było wykrycie lub silne podejrzenie procesu nowotworowego u dawcy. Najczęściej rozpoznawany bądź prawdopodobny był rak gruczołu krokowego (59%) oraz rak nerki (13,6%). Trzecią w kolejności przyczyną dyskwalifikacji były niezadowalające parametry perfuzji w czasie mechanicznej perfuzji w hipotermii, zazwyczaj w połączeniu z dodatkowymi czynnikami ryzyka występującymi u dawcy (11%).

Wnioski:

- Każdy potencjalny dawca powinien być brany pod uwagę jako dawca nerek.
- Najczęstszą przyczyną dyskwalifikacji dawcy nerek jest podejrzenie przewlekłej choroby nerek.

V. Limit wieku dawcy nerki

Jozwik A., Domagala P., Kieszek R., Wszola M., Serwanska-Swietek M., Karpeta E., Gorski L., Bieniasz M., Jonas M., Berman A., Paczek L., Durlik M., Chmura A., Kwiatkowski A. Renal

transplantation using kidneys procured from elderly donors older than 70 years. Transplant Proc. 2016; 48 (5): 1477–1481.

W kolejnej pracy przeanalizowałem 657 kolejnych przeszczepień nerki wykonanych w jednym ośrodku. Porównałem grupę 27 biorców, którym przeszczepiono nerkę pobraną od dawcy w wieku 70 lat lub starszego (dawca w podeszłym wieku), z grupą 630 biorców, którym przeszczepiono nerkę pobraną od dawcy mającego mniej niż 70 lat (dawca młodszy). Charakterystyka dawców i biorców była porównywalna.

Stwierdziłem nieistotny statystycznie większy odsetek opóźnionej czynności przeszczepu w grupie biorców nerki pobranej od dawcy w podeszłym wieku w porównaniu do grupy kontrolnej (46,1% vs. 32,7%; $p = \text{NS}$). Nie stwierdziłem istotnych statystycznie różnic w przeżywalności przeszczepu nerkowego w obu grupach w rok i 3 lata po przeszczepieniu (85% i 80% dla nerek badanych vs. 92% i 88% dla nerek z grupy kontrolnej). Ponadto przeżywalność przeszczepu była porównywalna do wyników ogólnokrajowych publikowanych przez Poltransplant (odpowiednio 89% i 82%). Jeżeli chodzi o czynność nerki po przeszczepieniu, zaobserwowałem nieistotny statystycznie trend w kierunku podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy krwi (1,9 mg/dl vs. 1,66 mg/dl; $p = \text{NS}$) oraz obniżonej wartości przesączania kłębuszkowego (55,42 ml/min vs. 30,61 ml/min; $p = \text{NS}$) u biorcy w 3 lata po przeszczepieniu.

W analizie wieloczynnikowej stwierdziłem, że wiek dawcy oraz stężenie kreatyniny w surowicy jego krwi są niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia opóźnionej czynności przeszczepu.

Wnioski:

- Wczesne i odległe wyniki przeszczepienia nerki pobranej od dawcy w podeszłym wieku są porównywalne do wyników przeszczepienia nerki pobranej od dawcy młodszeo.
- Wiek dawcy i stężenie kreatyniny w surowicy jego krwi są czynnikami ryzyka opóźnionej czynności przeszczepu.
- Każdy zmarły, niezależnie od wieku, powinien być rozpatrywany jako potencjalny dawca nerki.

VI. Ograniczenie uszkodzenia nerki pobranej od dawcy zmarłego

Diuwe P., Domagała P., Durlik M., Trzebicki J., Chmura A., Kwiatkowski A. The effect of the use of a TNF-alpha inhibitor in hypothermic machine perfusion on kidney function after transplantation. Cont Clin Trials 2017; 59: 44–50.

Kolejna praca wchodząca w skład cyklu jest podsumowaniem kilkuletnich badań w ramach projektu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (NR N N403 589338), realizowanego pod moim kierownictwem w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej. Projekt pt. „Ograniczenie niedokrwiennego uszkodzenia nerki przechowywanej w ciągłej perfuzji w hipotermii – ocena wpływu na czynność allogennego przeszczepu nerkowego”, realizowany w latach 2010–2015, miał na celu sprawdzenie możliwości „leczenia” izolowanego narządu, a dokładniej ograniczenia uszkodzenia narządu (nerki), w tym nerki pobranej od dawcy o rozszerzonych kryteriach, co pozwoliłoby na zwiększenie liczby dawców zmarłych. Według mojej wiedzy było to jednocześnie pierwsze w Polsce i na świecie prospektywne, randomizowane badanie, w którym podjęto próbę „leczenia” izolowanego narządu w ludzkim modelu klinicznym.

W projekcie założono możliwość ograniczenia uszkodzenia nerki przez zahamowanie aktywności czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa), który jest jedną z cytokin prozapalnych powodujących uszkodzenie narządu związane z niedokrwieniem.

Badaniem objęto 100 nerek pobranych od dawców po śmierci mózgu, z których 94 nerki przeszczepiono. Wszystkie nerki przechowywane były przy użyciu mechanicznej perfuzji w hipotermii. Nerki pobrane od tego samego dawcy losowo przydzielano do grupy badanej (47 biorców nerki) – do płynu perfuzyjnego po godzinie perfuzji dodawano inhibitor TNF-alfa (etanercept) lub kontrolnej (47 biorców nerki) – bez interwencji. Tym samym wykluczono wpływ parametrów dawcy na wyniki badania. Czasy niedokrwienia, zarówno zimny, jak i ciepły (czas zespołań naczyń), w obu grupach nie różniły się. Również pod względem charakterystyki biorców obie grupy były podobne. Okres obserwacji wyniósł od 12 do 46 miesięcy.

Nie stwierdziłem różnic w zakresie bezpośredniej, wczesnej i odległej czynności po przeszczepieniu pomiędzy grupami. W badanej grupie wystąpiły dwa epizody pierwotnego braku czynności, a w grupie kontrolnej nie stwierdzono ich. Odsetek

opóźnionej czynności wyniósł 23,4% dla obu grup. W grupie badanej zaobserwowałem nieistotną statystycznie różnicę w zakresie występowania funkcjonalnej opóźnionej czynności (21,3% vs. 31,9%; $p = \text{NS}$) na korzyść grupy badanej. Zaobserwowałem nieistotny statystycznie trend w zakresie zmniejszonego odsetka epizodów ostrego odrzucania w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (10,6% vs. 19,1%; $p = \text{NS}$). Roczna przeżywalność nerki przeszczepionej wyniosła 91,5% vs. 95,7%, odpowiednio dla grupy badanej i dla grupy kontrolnej ($p = \text{NS}$). Czynność przeszczepu wyrażona stężeniem kreatyniny w surowicy biorcy wyniosła 1,32 mg/dl vs. 1,36 mg/dl, odpowiednio dla grupy badanej i dla grupy kontrolnej ($p = \text{NS}$).

Brak klinicznego efektu zastosowanej *ex vivo* terapii może wynikać z wielu zmiennych oraz ograniczeń badania: analizowana grupa była stosunkowo mała; środowisko, w jakim prowadzono „leczenie”, było hipotermią; stosowano jedną dawkę leku niezależnie od narządu (wpływ wielkości, stopnia uszkodzenia); na wynik kliniczny przeszczepienia (czynność i przeżywalność przeszczepu) wpływają różne czynniki, zależne także od biorcy narządu. Dodatkowo, uszkodzenie narządu związane z niedokrwieniem jest złożonym procesem, w którym udział biorą między innymi różne komórki, cytokiny, enzymy proteolityczne oraz wolne rodniki tlenowe.

Wnioski:

- Zastosowanie inhibitora TNF-alfa podczas przechowywania nerki przy użyciu mechanicznej perfuzji w hipotermii nie wpływa na ograniczenie uszkodzenia nerki pobranej od dawcy zmarłego.
- Leczenie izolowanego narządu może w przyszłości potencjalnie wpłynąć na liczbę wykonywanych transplantacji i wyniki przeszczepiania.

Uzupełnieniem analizy metod ograniczenia uszkodzenia nerki pobranej od dawcy zmarłego jest rozdział w monografii: „Transplantologia praktyczna”. T. 6. Wyniki odległej transplantacji narządów. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2013; 978-83-01-17546-7 (**Domagała P., Wszola M., Kwiatkowski A. Metody ograniczania zmian niedokrwieniowych i reperfuzyjnych po przeszczepianiu narządów, s. 65–67**).

VII. Przeszczepienie nerki pobranej od dawcy z ostrym uszkodzeniem nerek

Domagala P., Gorski L., Wszola M., Kieszek R., Diuwe P., Goralski P., Drozdowski J., Ostaszewska A., Gozdowska J., Ciszek M., Trzebicki J., Durlik M., Paczek L., Chmura A., Kwiatkowski A. Successful transplantation of kidneys from deceased donors with terminal acute kidney injury. Ren Fail. 2019; 41 (1): 167–174.

W ostatniej pracy z omawianego cyklu przeanalizowałem grupę 226 biorców allogennego przeszczepu nerkowego. Dokonałem porównania grupy biorców, którzy otrzymali narząd od dawcy z ostrym uszkodzeniem nerek (66 biorców badanych), z grupą biorców, którzy otrzymali narząd od dawcy z prawidłową czynnością nerek (160 biorców kontrolnych). Za ostre uszkodzenie nerek u dawcy przyjmowałem przypadek, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy przed pobraniem było równe lub wyższe niż 2 mg/dl. Dawcy nerek z ostrym ich uszkodzeniem byli młodsi (42 vs. 47 lat; $p = 0,01$), częściej byli mężczyznami (80% vs. 55%; $p = 0,0001$) i mieli wyższy wskaźnik masy ciała (26,9 kg/m² vs. 25,3 kg/m²; $p = 0,015$) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Nie zaobserwowałem różnic pomiędzy grupami jeśli chodzi o przechowywanie narządu, czas niedokrwienia i charakterystykę biorców.

Stwierdziłem więcej epizodów opóźnionej czynności przeszczepu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (56% vs. 35%; $p = 0,004$). Liczba epizodów ostrego odrzucania potwierdzonego w materiale z biopsji nie różniła się pomiędzy grupami.

W obserwacji pięcioletniej przeżywalność przeszczepu (81% vs. 84%; $p = \text{NS}$) oraz czynność wyrażona stężeniem kreatyniny w surowicy krwi (1,34 mg/dl vs. 1,57 mg/dl; $p = \text{NS}$), jak również wartością przesączania kłębuszkowego były porównywalne, odpowiednio dla grupy badanej i dla grupy kontrolnej.

Wnioski:

- U biorców nerki z ostrym uszkodzeniem częściej występuje opóźniona czynność narządu po przeszczepieniu.
- Czynność i przeżywalność przeszczepionej nerki pochodzącej od dawcy z ostrym uszkodzeniem nerek są zadowalające.

- Dawcy z ostrym uszkodzeniem nerek mogą znacznie zwiększyć pulę narządów wykorzystanych do przeszczepienia.

Omówienie ewentualnego wykorzystania przeprowadzonych badań

Przeprowadzone badania i analizy pogłębiają wiedzę na temat jak najszerszego zwiększenia puli dawców nerki, przy zachowaniu korzyści z przeszczepienia dla biorcy i pozwalają lepiej zrozumieć to zagadnienie.

Wobec niedoboru wystarczającej liczby narządów od dawców o standardowych kryteriach, środowisko transplantacyjne zmuszone jest wykorzystywać narządy od dawców niestandardowych. Powyższe wnioski potwierdzają doniesienia z literatury, że takie narządy mogą być z powodzeniem pobierane i przeszczepiane przy akceptowalnych i często porównywalnych wynikach przeszczepienia w obserwacji zarówno krótko-, jak i długoterminowej.

Nerki pobrane od dawców o rozszerzonych kryteriach, dawców w podeszłym wieku, czy dawców z ostrym uszkodzeniem nerek mogą zostać z powodzeniem wykorzystane do transplantacji, przy zachowaniu ostrożności i właściwej ocenie przed przeszczepieniem. Przypadki, kiedy dawcą narządu staje się biorca innego narządu w przeszłości, chociaż rzadkie, również mogą zwiększyć liczbę przeszczepień.

Bardzo ważne jest intensyfikowanie działań mających na celu identyfikację potencjalnych dawców zmarłych. Z mojej obserwacji i praktyki klinicznej wynika, że w oddziałach intensywnej terapii i/lub neurochirurgii często nie bierze się pod uwagę niektórych zmarłych jako potencjalnych dawców, zakładając, że nie kwalifikują się oni jako dawcy narządów ze względu na przykład na wiek lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.

Należy podkreślić konieczność właściwej oceny narządu przed przeszczepieniem w sytuacji pobrania od dawcy o niestandardowych kryteriach. Jak wynika z powyższych analiz, prawdopodobnie pełna ocena narządu nie jest możliwa za pomocą tylko jednej zmiennej. W ocenie takiej nerki należy wziąć pod uwagę parametry dawcy, wskaźniki uzyskane w czasie mechanicznej perfuzji w hipotermii oraz wyniki badania histopatologicznego. W mojej ocenie każda nerka pobrana od dawcy o niestandardowych kryteriach powinna być przechowywana przy użyciu mechanicznej perfuzji w hipotermii, a w przyszłości być może przy użyciu mechanicznej perfuzji w

normotermii, co prawdopodobnie pozwoliłoby na bardziej fizjologiczną ocenę narządu przed przeszczepieniem (odwzorowanie warunków *in vivo*, możliwość badania czynności graftu).

Niewątpliwie istotna jest rola badania histopatologicznego pobranego narządu. Badanie histopatologiczne nerki pochodzącej od dawcy o niestandardowych kryteriach może pomóc w ewentualnym zdyskwalifikowaniu nerki z przeszczepienia (przy stwierdzeniu znacznych przewlekłych uszkodzeń) bądź w późniejszej ocenie przeszczepionej nerki w przypadku jej biopsji ze wskazań lub biopsji protokolarnej.

Najbardziej rozwojowy w mojej ocenie jest kierunek zaproponowany w publikacji dotyczącej zastosowania inhibitora TNF-alfa w trakcie przechowywania nerki w celu ograniczenia jej uszkodzenia. Koncepcja „leczenia” izolowanego narządu w czasie jego przechowywania wpisuje się w proponowaną przez wielu ideę pracowni lub centrum regeneracji narządów. W praktyce klinicznej koncepcja ta znajduje najszersze zastosowanie w przechowywaniu i ocenie płuc przed przeszczepieniem. Rozwój badań w zakresie „leczenia” izolowanego narządu w czasie jego przechowywania będzie możliwy, według mnie, w przypadku stosowania na szerszą skalę w praktyce klinicznej normotermii lub mechanicznej perfuzji w normotermii.

Wyniki badań omówionych w przedstawionym cyklu publikacji mogą być wykorzystane w celu:

- zwiększenia liczby pobranych i przeszczepionych nerek poprzez maksymalizację potencjału dawców zmarłych,
- opracowania algorytmów przechowywania i oceny nerki pobranej od dawcy o niestandardowych kryteriach,
- opracowania nowych narzędzi do oceny narządu w trakcie jego przechowywania,
- zaprojektowania i zrealizowania kolejnych badań związanych z „leczeniem” izolowanego narządu w środowisku hipo- lub normotermicznym.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Tematyka moich pozostałych obszarów badawczych dotyczy szeroko pojętej problematyki allogennego przeszczepu nerkowego i łącznie z omówionym powyżej jednotematycznym cyklem publikacji, stanowiącym osiągnięcie naukowe, tworzy spójną całość. Jest to zarazem odzwierciedlenie mojej codziennej pracy naukowej i klinicznej.

Badania wpływu mechanicznej perfuzji w hipotermii na wczesną i odległą czynność nerki po przeszczepieniu

Badania dotyczące zastosowania mechanicznej perfuzji w hipotermii do przechowywania allogennego przeszczepu nerkowego są istotnym obszarem badań zespołu Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej. Warto podkreślić, że Klinika była drugim ośrodkiem w Europie (po Maastricht w Holandii), który rozpoczął stosowanie w praktyce klinicznej mechanicznej perfuzji w hipotermii do przechowywania nerek (1994 rok). Od początku swojej pracy w Klinice zajmowałem się badaniem wpływu sposobu przechowywania narządu na wczesną i odległą czynność nerki po przeszczepieniu. Z zakresu badań nad mechaniczną perfuzją w hipotermii opublikowane zostały następujące prace:

- Praca dotycząca odległych wyników po przeszczepieniu, oceniająca zastosowanie mechanicznej perfuzji w hipotermii do przechowywania nerek (Kwiatkowski A., Wszola M., Kosieradzki M., Danielewicz R., Ostrowski K., **Domagała P.**, Lisik W., Nosek R., Fesolowicz S., Trzebicki J., Durlik M., Paczek L., Chmura A., Rowinski W. *Machine perfusion preservation improves renal allograft survival. Am J Transplant.* 2007; 7 (8): 1942–1947).

W analizowanym materiale stwierdzono, że mechaniczna perfuzja w hipotermii poprawia przeżywalność allogennego przeszczepu nerkowego, zmniejsza liczbę pacjentów wracających do dializ oraz poprawia odległą czynność nerki po przeszczepieniu.

- Praca dotycząca wpływu sposobu przechowywania nerki na występowanie zmian histopatologicznych w nerce przeszczepionej (Kwiatkowski A., Wszola M., Perkowska-Ptasinska A., Ostrowski K., **Domagała P.**, Fesolowicz S., Trzebicki J., Durlik M., Paczek L., Rowinski W., Chmura A. *Influence of preservation method on histopathological lesions of kidney allografts. Ann Transplant.* 2009; 14 (1): 10–13).

W pracy wykazano, że przechowywanie nerki przy zastosowaniu mechanicznej perfuzji w hipotermii zmniejsza częstość przewlekłego odrzucania oraz odsetek włóknienia zrębu (śródmiaższu) w biopsji przeszczepu nerkowego.

- Prospektywna praca porównująca przechowywanie nerki przed przeszczepieniem przy zastosowaniu mechanicznej perfuzji w hipotermii i hipotermii prostej (Kwiatkowski A., Wszola M., Kosieradzki M., Danielewicz R., Ostrowski K., **Domagała P.**, Lisik W., Fesolowicz S., Michalak G., Trzebicki J., Durlik M., Paczek L., Rowinski W., Chmura A. *The early and long term function and survival of kidney allografts stored before transplantation by hypothermic pulsatile perfusion. A prospective randomized study. Ann Transplant. 2009; 14 (1): 14–17.*

W pracy stwierdzono, że mechaniczna perfuzja w hipotermii zmniejsza liczbę pacjentów powracających do dializ.

- Praca analizująca ekonomiczne aspekty przechowywania nerki przed przeszczepieniem (Wszola M., Kwiatkowski A., Latek M., Ostrowski K., **Domagała P.**, Ciszek M., Trzebicki J., Durlik M., Chmura A., Rowinski W. *Long term medical and economical benefit of machine perfusion (MP) kidney storage in comparison to cold storage (CS). Ann Transplant. 2009; 14 (2): 24–29.*

Na podstawie badania stwierdzono, że przechowywanie nerki przy zastosowaniu mechanicznej perfuzji w hipotermii jest bardziej efektywne pod względem kosztów w porównaniu do przechowywania nerki w hipotermii prostej.

- Prospektywna, randomizowana praca porównująca dwa urządzenia do przechowania nerki przy zastosowaniu mechanicznej perfuzji w hipotermii (Wszola M., Kwiatkowski A., Diuwe P., **Domagała P.**, Gorski L., Kieszek R., Berman A., Perkowska-Ptasinska A., Durlik M., Paczek L., Chmura A. *One-year results of a prospective, randomized trial comparing two machine perfusion devices used for kidney preservation. Transpl Int. 2013; 26 (11): 1088–1096.*

W pracy wykazano, że przechowywanie nerki przy zastosowaniu mechanicznej perfuzji w hipotermii z wykorzystaniem urządzenia o zadanym ciśnieniu przepływu skraca czas trwania opóźnionej czynności przeszczepu oraz zmniejsza odsetek zmian przewlekłych ocenianych w materiale z biopsji wykonanej rok po przeszczepieniu w porównaniu do przechowywania z wykorzystaniem urządzenia o zadanej wartości przepływu.

- Praca oceniająca wpływ sposobu przechowywania na ekspresję genów związanych z uszkodzeniem niedokrwiennie-reperfuzyjnym nerki (Wszola M., Kwiatkowski A., **Domagala P.**, Wirkowska A., Bieniasz M., Diuwe P., Kieszek R., Durlik M., Chmura A. *Preservation of kidneys by machine perfusion influences gene expression and may limit ischemia/reperfusion injury. Prog Transplant. 2014; 24 (1): 19–26*).

Na podstawie analizy stwierdzono, że przechowywanie nerki przy zastosowaniu mechanicznej perfuzji w hipotermii zmniejsza ekspresję genów związanych z uszkodzeniem niedokrwiennie-reperfuzyjnym nerki, co ma szczególne znaczenie w przypadku nerek pobranych od dawców o rozszerzonych kryteriach.

Badania dotyczące zastosowania mechanicznej perfuzji w hipotermii do przechowywania nerki były prezentowane łącznie 19-krotnie w formie doniesień ustnych i plakatowych podczas krajowych i międzynarodowych zjazdów transplantacyjnych.

Badania wpływu zakażenia HCV u dawcy zmarłego na odległą czynność nerki po przeszczepieniu

Przeszczepienie nerki od dawcy zakażonego wirusem zapalenia wątroby typu C, częstsze w przeszłości (przed erą leków bezpośrednio działających przeciwwirusowo – DAA), związane było z wątpliwościami dotyczącymi wpływu zakażenia wirusem hepatotropowym na czynność nerki oraz ryzykiem nadkażenia innym genotypem wirusa. W Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej przeszczepiono najwięcej w Polsce nerek pobranych od dawców HCV dodatnich. Na temat wpływu zakażenia HCV u dawcy na odległą czynność nerki po przeszczepieniu została opublikowana jedna praca:

- Praca oceniająca odległą czynność przeszczepu nerkowego w przypadku pochodzenia nerki od dawcy HCV dodatniego (Kasprzyk T., Kwiatkowski A., Wszola M., Ostrowski K., Danielewicz R., **Domagala P.**, Malkowski P., Fesolowicz S., Nosek R., Czerwinski J., Trzebicki J., Durlik M., Paczek L., Patrzalek D., Rowinski W., Chmura A. *Long-term results of kidney transplantation from HCV-positive donors. Transplant Proc. 2007; 39 (9): 2701–2703*).

W pracy wykazano, że przeszczepienie nerki pobranej od dawcy zmarłego zakażonego wirusem zapalenia wątroby typu C biorcy HCV dodatniemu jest bezpieczne, a wyniki odległe w postaci przeżywalności i czynności graftu są porównywalne z grupą nerek pobranych od dawców HCV ujemnych.

Badania dotyczące wpływu zakażenia a HCV u dawcy zmarłego na odległą czynność nerki po przeszczepieniu były prezentowane 4-krotnie w formie doniesień ustnych i plakatowych podczas krajowych i międzynarodowych zjazdów transplantacyjnych.

Badania dotyczące wczesnych zakażeń u biorcy allogennego przeszczepu nerkowego

W ramach badań prowadzonych w Klinice na temat wczesnych zakażeń u biorcy allogennego przeszczepu nerkowego powstały następujące prace, których jestem współautorem:

- Praca analizująca czynniki ryzyka zakażenia układu moczowego u biorcy przeszczepu nerkowego (*Ostaszewska A., Wszola M., Kuthan R., Domagała P., Goralski P., Diuwe P., Drozdowski J., Gorski L., Kieszek R., Berman A., Serwanska-Swietek M., Gozdowska J., Kawecki D., Zygier D., Trzebicki J., Młynarczyk G., Durlik M., Paczek L., Chmura A., Kwiatkowski A. Urinary tract infection in patients after renal transplantation: evaluation of risk factors. Medtube Science 2014; 2 (3): 22–29*).

Na podstawie badania stwierdzono między innymi, że pochodzenie nerki od dawcy o rozszerzonych kryteriach, wydłużony czas operacji (powyżej 200 minut), opóźniona czynność przeszczepu, cukrzyca potransplantacyjna oraz powikłania moczowe zwiększają ryzyko zakażenia układu moczowego u biorcy allogennego przeszczepu nerkowego.

- Praca oceniająca ryzyko wystąpienia zakażenia cytomegalią u biorców przeszczepu nerkowego po okresie stosowania profilaktyki (*Deborska-Materkowska D., Perkowska-Ptasinska A., Sadowska A., Gozdowska J., Ciszek M., Serwanska-Swietek M., Domagała P., Miszewska-Szyszkowska D., Sitarek E., Jozwik A., Kwiatkowski A., Durlik M. Diagnostic utility of monitoring cytomegalovirus-specific immunity by QuantiFERON-cytomegalovirus assay in kidney transplant recipients. BMC Infect Dis. 2018; 18 (1): 179*).

W pracy wykazano, że negatywny wynik testu QuantiFERON-CMV u biorców, u których stosowano profilaktykę zakażenia wirusem cytomegalii, jest silnym wskaźnikiem ryzyka zakażenia tym wirusem po zakończeniu profilaktyki. Stwierdzono ponadto, że indukcja immunosupresji, limfocytopenia oraz hipogammaglobulinemia 90 dni po przeszczepieniu są czynnikami ryzyka zakażenia wirusem cytomegalii po zakończeniu profilaktyki.

Dodatkowo w Klinice prowadzone były badania z moim udziałem nad wpływem zakażenia *Chlamydia pneumoniae* u biorców nerki na występowanie przewlekłej dysfunkcji przeszczepu nerkowego. Były one prezentowane 5-krotnie w formie doniesień ustnych i plakatowych na krajowych i międzynarodowych zjazdach transplantacyjnych.

Badania dotyczące bezpieczeństwa jednostronnej nefrektomii i opieki nad żywym dawcą nerki

Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej wykonała dotychczas największą liczbę pobrań nerki od żywego dawcy w Polsce. Dlatego też tematyka bezpieczeństwa oraz następstw jednostronnej nefrektomii, jak również opieki nad żywym dawcą była przedmiotem mojego zainteresowania. W Klinice zrealizowany został w latach 2009–2014 projekt Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (NR N N403 295836) pt. „Wczesne i późne następstwa pobrania nerki od żywego dawcy. Opracowanie systemu opieki nad żywym dawcą”, którego byłem współwykonawcą. W ramach badań nad żywym dawcą nerki opublikowane zostały następujące prace, których jestem współautorem:

- Praca oceniająca system opieki nad żywym dawcą nerki w Polsce (Rowinski W., Chmura A., Włodarczyk Z., Ostrowski M., Rutkowski B., **Domagala P.**, Dziewanowski K., Matych J., Durlik M., Grenda R. *Are We Taking Proper Care of Living Donors? A Follow-up Study of Living Kidney Donors in Poland and Further Management Proposal. Transplant Proc. 2009; 41 (1): 79–81.*

We wnioskach z pracy zasygnalizowano potrzebę wdrożenia zorganizowanego programu opieki nefrologicznej i kardiologicznej u osób po jednostronnej nefrektomii.

- Praca oceniająca resztkową czynność nerki, częstość nadciśnienia tętniczego oraz białkomocz u żywych dawców po jednostronnej nefrektomii (*Bieniasz M., Domagala P., Kwiatkowski A., Gozdowska J., Ostrowski K., Kieszek R.A., Trzebicki J., Durlik M., Rowinski W., Chmura A. The assessment of residual kidney function after living donor nephrectomy. Transplant Proc. 2009; 41 (1): 91–92*).

Na podstawie analizy stwierdzono, że jednostronna nefrektomia u żywego dawcy nerki doprowadza do zmniejszenia wartości przesączania kłębuszkowego oraz że żywi dawcy nerki powinni zostać objęci długoterminową opieką medyczną.

- Praca oceniająca zmiany metaboliczne w zakresie witaminy D3 po jednostronnej nefrektomii (*Bieniasz M., Kwiatkowski A., Domagala P., Gozdowska J., Kieszek R., Ostrowski K., Deptula A., Durlik M., Paczek L., Chmura A. Serum Concentration of Vitamin D and Parathyroid Hormone After Living Kidney Donation. Transplant Proc. 2009; 41 (8): 3067–3068*).

W pracy wykazano, że u ponad 50% żywych dawców nerki po jednostronnej nefrektomii dochodzi do niedoboru witaminy D3, ale nie koreluje to ze stężeniem parathormonu.

- Praca analizująca markery czynności nerki po jednostronnej nefrektomii u żywego dawcy narządu (*Bieniasz M., Kwiatkowski A., Gozdowska J., Domagala P., Kieszek R., Drozdowski J., Ostrowski L., Zygiel D., Lazowski T., Chmura A. Is cystatin C valuable marker of glomerular filtration rate in living kidney donors after uninephrectomy? Transplant Proc. 2012; 44 (10): 2910–2912*).

Na podstawie badania stwierdzono, że ocena przesączania kłębuszkowego za pomocą uproszczonego wzoru MDRD (modyfikacja diety u chorych z nefropatią) u żywych dawców nerki jest dokładniejsza w porównaniu do oceny za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta lub stężenia cystatyny C w surowicy.

- Praca analizująca różne sposoby oceny czynności nerek u kandydatów na żywych dawców nerki (*Gozdowska J., Urbanowicz A., Sadowska A., Bieniasz M., Wszola M., Kieszek R., Domagala P., Kwiatkowski A., Chmura A., Durlik M. Glomerular filtration rate estimation in prospective living kidney donors: preliminary study. Transplant Proc. 2014; 46 (8): 2592–2597*).

W pracy stwierdzono, że najbardziej wiarygodnym sposobem nieinwazyjnej oceny wielkości przesączania kłębuszkowego u kandydatów na żywych dawców nerki jest formuła CKD-EPI.

- Praca dotycząca oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i profilu lipidowego u żywych dawców po jednostronnej nefrektomii (*Bieniasz M., Kieszek R., Domagala P., Wszola M., Drozdowski J., Serwanska-Swietek M., Gozdowska J., Zygier D., Trzebicki J., Pruszczyk P, Chmura A., Kwiatkowski A. Hypertension, Cardiovascular Episodes And Lipid Profile In Living Kidney Donors In Poland – Single Centre Experience. Medtube Science 2015; 3 (2): 13–15).*

Na podstawie badania wykazano, że pobranie nerki od żywego dawcy nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowego, a w ramach opieki długoterminowej żywi dawcy nerki powinni mieć oceniany profil lipidowy.

- Praca oceniająca skuteczność długoterminowego systemu opieki nad żywym dawcą nerki w kontekście wykrywania chorób i nieprawidłowości (*Kwapisz M., Kieszek R., Jedrzejko K., Domagala P., Bieniasz M., Gozdowska J., Zygier D., Drozdowski J., Zatorski M., Nowaczyk M., Palczewski P., Paczek L., Durlik M., Chmura A., Kwiatkowski A. Pathologies in Living Kidney Donors Diagnosed in the Long-Term Care System. Transplant Proc. 2016; 48 (5): 1439–1445).*

We wnioskach z pracy stwierdzono zasadność długoterminowego systemu opieki nad żywym dawcą nerki, podkreślając jego skuteczność w zakresie oceny stanu zdrowia i wczesnego wykrywania chorób niezwiązanych z jednostronną nefrektomią.

Badania dotyczące bezpieczeństwa oraz następstw jednostronnej nefrektomii, jak również opieki nad żywym dawcą były prezentowane łącznie 33-krotnie w formie doniesień ustnych i plakatowych na krajowych i międzynarodowych zjazdach transplantacyjnych.

6. Podsumowanie osiągnięć naukowo-badawczych

Jestem autorem lub współautorem 58 publikacji w formie manuskryptów, w tym 41 prac oryginalnych, 10 publikacji poglądowych oraz 7 opisów przypadków.

Dane bibliometryczne

Manuskrypty						
	Przed doktoratem		Po doktoracie		Razem	
	Ogółem	z IF	Ogółem	z IF	Ogółem	z IF
Prace oryginalne	7	7	34	22	41	29
Prace poglądowe	0	0	10	0	10	0
Opisy przypadków	1	0	6	2	7	2
Listy do redakcji	0	0	0	0	0	0
Łącznie	8	7	50	24	58	31
Inne						
Rozdziały w monografiach/ podręcznikach	0		11		11	
Monografie i podręczniki (redaktor/ współautor)	3		4		7	
Doniesienia konferencyjne w formie opublikowanych streszczeń w suplementach czasopism	31		30		61	

Sumaryczny *Impact Factor* według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania: **42,528**.

Sumaryczna punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, zgodnie z rokiem opublikowania: **690**.

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS, stan na 10.04.2019):

- według *WoS Core collection* bez autocytowań: **239**.

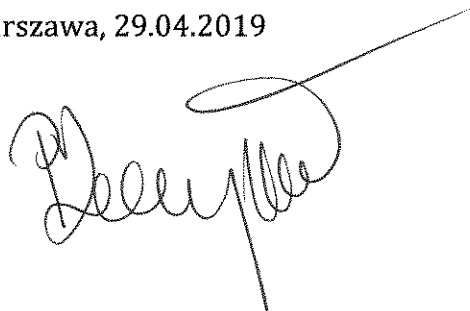
Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS, stan na 10.04.2019):

- według *WoS Core collection*: **10**.

W wykazie osiągnięć naukowo-dydaktycznych (ZAŁĄCZNIK NR 4) przedstawiłem pełny wykaz opublikowanych prac naukowych oraz informację o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki.

Analiza bibliometryczna (ZAŁĄCZNIK NR 5) została przygotowana przez Bibliotekę Główną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Warszawa, 29.04.2019

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'P. Domagała', with a long horizontal stroke extending to the right.