

Akceptuje
[Signature]

Gdańsk 12.06.2022

**OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ
NA STOPIEŃ NAUKOWY DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH I NAUK O ZDROWIU
W DYSCYPLINIE NAUKI MEDYCZNE
lek med. Małgorzaty Kościelskiej**

zatytułowanej: Ocena przydatności dializy śródoperacyjnej w czasie przeszczepienia wątroby

Do oceny przedłożono rozprawę doktorską, stanowiącą cykl powiązanych tematycznie publikacji, w skład którego wchodzi jedna praca pogładowa oraz 3 prace oryginalne o łącznym wskaźniku oddziaływania (IF) 5,419 oraz punktacji MEIN 200 pkt. We wszystkich pracach pierwszym autorem jest doktorantka. Prace te umieszczono w manuskrypcie opisującym rozprawę doktorską. Składa się on z: wykazu skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstępu, założeń i celu pracy, kopii prac stanowiących rozprawę, podsumowania, wniosków, piśmiennictwa, zawiera też opinię komisji bioetycznej i oświadczenia współautorów.

Przeszczepienie wątroby (LT) jest metodą leczenia z wyboru u chorych ze schyłkową lub ostrą niewydolnością wątroby oraz jest stosowane w niektórych przypadkach pierwotnych lub wtórnych guzów wątroby. Inne rzadkie wskazania do LT to między innymi uporczywy, oporny na leczenie świąd skóry w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych lub pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych, efekt masy w wielotorbielowatości wątroby oraz wybrane zaburzenia metaboliczne. Przeszczepienie wątroby to jeden z najtrudniejszych technicznie i czasochłonnych zabiegów w chirurgii. Hepatektomia własnej wątroby wiąże się z ryzykiem znacznego krwawienia śródoperacyjnego, w przypadku znacznego wodobrzusza usunięcie dużej ilości płynu z jamy otrzewnej może dodatkowo pogłębiać niestabilność hemodynamiczną pacjenta a w fazie anhepatycznej ze względu na brak wątrobowej syntezy czynników krzepnięcia oraz metabolizmu czynników przeciwkrzepliwych, mleczanów i cytrynianów może dochodzić do pogłębienia koagulopatii oraz kwasicy metabolicznej.

Wszystko to sprawia, że chory często już na tym etapie staje się coraz trudniejszy do prowadzenia a przed nim kolejna część operacji czyli wszczepienie wątroby. Przywrócenie przepływu krwi przez wątrobę czyli reperfuzja jest jednym z najbardziej krytycznych etapów zabiegu. Uwolnienie z przeszczepionego narządu do krążenia biorcy, potasu i cytokin może skutkować wystąpieniem tzw. zespołu poreperfuzyjnego (PRS), czyli niestabilności hemodynamicznej skutkującej nawet nagłym zatrzymaniem krążenia. PRS stwierdzany jest w czasie 12-55% transplantacji wątroby, a czynnikami ryzyka jego wystąpienia są m.in. wysoki wskaźnik MELD, wysokie stężenie kreatyniny i klasyczna technika zabiegu. Ostatnim etapem operacji jest wykonanie zespolenia tętnicy wątrobowej oraz dróg żółciowych. Wskaźniki przeżycia pacjentów po LT poprawiały się w ciągu kolejnych dekad (roczne 85-90%, 5-letnie 75-80%). Czynnikiem najsilniej wpływającymi na rokowanie są re-transplantacja i konieczność stosowania technik podtrzymujących życie przed zabiegiem do których należy między innymi leczenie nerkozastępcze (LN).

Ostre uszkodzenie nerek (AKI) jest częstym powikłaniem u pacjentów z marskością wątroby. Ocenia się, że występuje u 24-49% chorych na listach oczekujących. Upośledzenie funkcji nerek w chwili LT stwierdzane jest u 18-50% biorców, z czego 22-38% wymaga LN w okresie przedoperacyjnym. Przeprowadzenie chorego z niewydolnością nerek przez zabieg LT jest szczególnie trudne. Upośledzenie funkcji nerek zwiększa ryzyko ciężkiej hiperkaliemii i kwasicy metabolicznej, których konsekwencją jest niestabilność hemodynamiczna i zaburzenia rytmu serca. Prowadzenie takiego chorego w czasie zabiegu jest utrudnione ze względu na konieczność ograniczeń objętości przetaczanych płynów. U biorców z niewydolnością nerek częściej stwierdza się występowanie PRS. Pacjenci z niewydolnością nerek mają gorsze rokowanie odległe po LT. Biorąc pod uwagę ryzyko LT u chorych z upośledzoną czynnością nerek, część chorych leczonych jest NZ śródoperacyjnie. Jednak pomimo przesłanek teoretycznych przemawiających za zastosowaniem u takich chorych śródoperacyjnego LN nie uzyskano dotychczas przekonujących dowodów na jego korzyści, nie określono, u których pacjentów oraz którą metodę LN należałoby stosować.

Ocena rozprawy doktorskiej

W obliczu przytoczonych powyżej faktów w opinii recenzenta wysoce uzasadniany jest cel badań podjętych przez lek. med. Małgorzatę Kościelską, którym była retrospektywna ocena efektów zastosowania dializ śródoperacyjnych (techniki nieciągłej) prowadzonych podczas LT przy użyciu aparatu mobilnego Genius® w różnych grupach pacjentów. Stosowana technika zapewnia efektywność dializy zbliżoną do hemodializy konwencjonalnej, ale nie wymaga dostępu do stacji uzdatniania wody podczas zabiegu i jest stosowana w szpitalu, w którym przeprowadzono badania, od 2010 roku.

Połączenie cyklu prac w rozprawę doktorską jest uzasadnione. Prace stanowią spójną całość i mają za zadanie rozwiązanie problemu naukowego i klinicznego. Oparte są na analizie wieloletnich doświadczeń ośrodka. Doktorantka oceniała bezpieczeństwo dializ śródoperacyjnych, ich skuteczność w kontrolowaniu hiperkaliemii, kwasicy i przewodnienia oraz ich wpływ na przebieg śród- i pooperacyjny.

Poniżej wymieniono prace wchodzące w skład rozprawy doktorskiej:

1. **Małgorzata Kościelska**, Paweł Żebrowski, Jolanta Małyszko. Rola powolnej niskowydajnej dializy typu SLED w leczeniu nerkozastępczym. Wiadomości Lekarskie. 2019;72(11):2250-253. **[MNISW 20]**. Praca pogładowa.
2. **Małgorzata Kościelska**, Joanna Matuszkiewicz-Rowińska, Krzysztof Zieniewicz, Marek Krawczyk, Dorota Giercuskiewicz, Janusz Sierdziński, Paweł Żebrowski, Jolanta Małyszko. Intraoperative Dialysis During Liver Transplantation. Transplantation Proceedings. 2020;52(8):2454-2458. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.01.129. **[IF 1,066; MNISW 40]**. Praca oryginalna.
3. **Małgorzata Kościelska**, Joanna Matuszkiewicz-Rowińska, Dorota Giercuskiewicz, Marek Krawczyk, Grzegorz Niewiński, Janusz Sierdziński, Krzysztof Zieniewicz, Paweł Żebrowski, Jolanta Małyszko. Simultaneous Liver-Kidney Transplantation and the Use of Intraoperative Dialysis: A Monocenter Study. Transplantation Proceedings. 2022 Apr 11:S0041-1345(22)00183-X. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.02.024. Epub ahead of print. **[IF 1,066; MNISW 40]**. Praca oryginalna.

4. Małgorzata Kościelska, Joanna Matuszkiewicz-Rowińska, Dorota Giercuszkiewicz, Marek Krawczyk, Grzegorz Niewiński, Janusz Sierdziński, Krzysztof Zieniewicz, Paweł Żebrowski, Jolanta Małyszko. Intraoperative Dialysis with the Use of a Mobile Dialysis System During Liver Transplantation. *Advances in Medical Sciences*. 2022;67(2):1-8. doi: 10.1016/j.advms.2022.04.004. [IF 3,287; MNISW 100]. Praca oryginalna.

Na podstawie załączonych oświadczeń współautorów należy uznać, że Doktorantka miała zasadniczy wkład w ich powstanie.

Doktorantka omówiła zagadnienie będące tematem rozprawy, w tym powyższe prace w manuskrypcie.

We Wstępie manuskryptu Doktorantka ze znajomością tematu i w oparciu o piśmiennictwo omawia aktualną wiedzę na temat LT w tym między innymi wskazania i przeciwwskazania do LT, techniki zabiegu i jego powikłania. Ze względu na tematykę rozprawy opisuje zagadnienia związane z niewydolnością nerek u chorych z marskością poddawanych LT oraz metody LN. Analizuje aktualne doniesienia na temat śródoperacyjnego leczenia NZ oraz doświadczenia w tym temacie ośrodka transplantacyjnego, w którym powstały prace stanowiące rozprawę doktorską.

W rozdziale Założenia i cel publikacji Doktorantka uznała za istotne retrospektywne przeanalizowanie wieloletnich wyników śródoperacyjnego LN chorych poddawanych LT. Założyła, że wyniki badań mogą mieć istotne znaczenie naukowe i kliniczne.

Doktorantka analizowała trzy grupy chorych. Pierwszą stanowili pacjenci z przedoperacyjną niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny ≥ 2 mg/dl). Wybór tego kryterium jest uzasadniony ze względu na brak możliwości wiarygodnego określenia GFR u chorych z marskością. Drugą grupą byli chorzy z zachowaną (lub częściowo zachowaną) przedoperacyjną funkcją nerek, u których powikłania zabiegu wywołały głębokie zaburzenia metaboliczne nie reagujące na leczenie zachowawcze, a trzecią stanowili biorcy jednoczasowego przeszczepienia wątroby i nerki (SLKT).

W przeprowadzonych badaniach oceniano bezpieczeństwo, skuteczność śródoperacyjnych dializ oraz ich wpływ na przebieg śród- i pooperacyjny.

Analiza opublikowanego cyklu publikacji

W pierwszej pracy z 2019 roku mającej charakter poglądowy omówiono charakterystykę dializ typu SLED (powolnej niskowydajnej dializy) oraz ich zastosowanie, w tym jako dializ śródoperacyjnych. Autorzy pracy omawiają technikę dializy typu SLED, która łączy zalety metod ciągłych oraz hemodializy konwencjonalnej. Może być wykonywana przy użyciu klasycznych aparatów do hemodializ lub aparatów mobilnych typu *single-pass batch dialysis system* (Genius®). Podkreślają zalety tej techniki tj. możliwość leczenia chorych niestabilnych hemodynamicznie, możliwość efektywnego leczenia chorych z ciężkimi zaburzeniami elektrolitowymi lub kwasowo-zasadowymi, mniejsze zapotrzebowanie na antykoagulację. Praca ta stanowi wprowadzenie do kolejnych prac opisujących doświadczenia z zastosowaniem tej techniki u chorych poddawanych LT.

Druga praca jest pracą oryginalną i ma charakter pilotażowy opisujący wyjściową charakterystykę oraz przebieg operacji i śródoperacyjnych dializ u 88 pacjentów przy użyciu systemu mobilnego (Genius®) w latach 2010-2016 (w tym 6 SLKT). W czasie tych zabiegów nie podawano antykoagulacji. Autorzy zwracają uwagę na wyjściowe znaczne obciążenia bioców w tym wysoki wskaźnik MRLD, średnie stężenie kreatyniny wynoszące 2,82 mg/dl, konieczność pobytu w OIT u 50% i leczenia NZ u 45% oraz na dobre wyniki stosowania śródoperacyjnej dializy. PRS wystąpił w 17% przypadków, ale tylko u 13,9% osób, u których dializę rozpoczęto co najmniej 15 minut przed reperfuzją. Układ dializacyjny zakrzepł u 9,1% chorych.

Wyniki tej pracy były wstępem i zachętą do kolejnych doświadczeń ośrodka, czyli do zastosowania dializy śródoperacyjnej u bioców SLKT.

Trzecia praca jest pracą oryginalną, w której porównano charakterystykę, przebieg śród- i pooperacyjny bioców SLKT w grupie leczonej i nieleczonej dializą śródoperacyjną. Opisano 10 chorych ze schyłkową niewydolnością nerek i wątroby poddanych SLKT. Sześciu z nich było

leczonych dializą śródoperacyjną z zastosowaniem systemu mobilnego a czterech zachowawczo. Nie obserwowano PRS u żadnego z badanych chorych niezależnie od przynależności do grupy i stwierdzono duży odsetek zakrzepnięcia układu dializacyjnego u leczonych SLED. Praca ta daje przesłanki kliniczne co do ewentualnych zaleceń dotyczących antykoagulacji u kolejnych chorych poddawanych SLKT. Autorzy mają dystans do uzyskanych wyników i nie wyciągają na ich podstawie wniosków dotyczących korzyści z zastosowania tej metody.

Czwarta praca jest pracą oryginalną i retrospektywną opisującą 102 pacjentów poddanych LT z dializą śródoperacyjną w okresie od stycznia 2010 roku do grudnia 2018 roku z zastosowaniem mobilnego systemu (Genius®) bez antykoagulacji. Autorzy podzielili chorych na 3 grupy: Grupa 1: biorców LT z przedoperacyjnym stężeniem kreatyniny < 2 mg/dl; Grupa 2: biorców LT z przedoperacyjnym stężeniem kreatyniny ≥ 2 mg/dl oraz biorców SLKT. 30% zabiegów stanowiły re-transplantacje. W Grupie 2 znajdowali się chorzy bardziej obciążeni - średni wskaźnik MELD wynosił 39,2, a mediana stężenia kreatyniny 4 mg/dl; 67% osób przebywało w OIT a 29% wymagało mechanicznej wentylacji. Grupa 1 składała się z pacjentów mniej obciążonych, u których doszło do niespodziewanych powikłań i znacznych zaburzeń metabolicznych w trakcie operacji i z tego powodu w czasie jej trwania zostali zakwalifikowani do dializy śródoperacyjnej.

Nie odnotowano innych powikłań leczenia. Zakrzepnięcie układu obserwowano u 4% chorych. Autorzy wnioskują, że śródoperacyjna dializa z zastosowaniem mobilnego systemu do dializ jest bezpieczna i skuteczna i łatwiejsza do przeprowadzenia. Obserwowano mniejszy odsetek PRS niż u podobnie obciążonych osób opisywanych przez innych autorów. Mimo że badanie to nie ma grupy kontrolnej, to w obliczu braku prospektywnych badań randomizowanych stanowi dużą wartość naukową i kliniczną. Pokazuje bowiem bezpieczeństwo oraz praktyczne zastosowanie rzadko stosowanej metody jaką jest mobilny system dializacyjny. Dostarcza danych do porównania z innymi metodami dializacyjnymi stosowanymi podczas LT.

Wszystkie prace oryginalne są starannie napisane, bogate w analizy, zawierają porównawcze precyzyjnie przygotowane tabele charakteryzujące chorych. Czwarta praca zawiera dodatkowo wykresy porównujące zachowanie badanych parametrów w poszczególnych grupach oraz wykres Kaplana-Meiera przeżywalności chorych uczestniczących w badaniu. Prace te opublikowano w recenzowanych czasopismach.

Podsumowanie i wnioski

Doktorantka w tej części manuskryptu omawia wyniki prac odnosząc się do nielicznych danych z dostępnego i właściwie cytowanego piśmiennictwa.

Na podstawie wykonanych badań Doktorantka postawiła odpowiadające celom i wynikom Wnioski. Stwierdza, że dializa śródoperacyjna prowadzona przy użyciu aparatu mobilnego Genius® podczas LT u chorych z wysokim MELD i niewydolnością nerek jest efektywna, prosta w wykonaniu i bezpieczna oraz że tzw. opóźniona dializa może być stosowana jako leczenie „ratunkowe” u chorych z powikłaniami śródoperacyjnymi. Doktorantce udało się wykazać, że prowadzenie zabiegu bez antykoagulacji wiąże się z niską częstością zakrzepicy układu, poza grupą chorych z dobrą czynnością metaboliczną wątroby i tym samym zachowaną krzepliwością krwi poddanych SLKT.

Podsumowując uważam, że ogromnym walorem pracy jest nie tylko teoretyczne opisanie (praca 1) ale praktyczne wykazanie zalet dializy mobilnej typu SLED z zastosowaniem aparatu Genius® (prace 2, 3, 4). Zaletami metody w porównaniu z technikami ciągłymi jest wyższa efektywność w korekcji zaburzeń elektrolitowych i kwasowo-zasadowych, mniejszy koszt, łatwiejsza obsługa techniczna i mniejsze zapotrzebowanie na antykoagulację. Natomiast w odróżnieniu od hemodializ konwencjonalnych można ją prowadzić przy użyciu aparatów mobilnych, nie wymagających systemu uzdatniania wody w miejscu wykonywania zabiegu. Zalety tej metody zostały potwierdzone w 3 badaniach oryginalnych wchodzących w skład cyklu publikacji. Są one pierwszymi badaniami dokumentującymi zastosowanie dializ z

użyciem systemu mobilnego podczas LT. Doktorantka wskazuje jednak na konieczność potwierdzenia badań na większej grupie pacjentów z zastosowaniem grupy kontrolnej.

Opis dysertacji zawiera również zwięźle napisane streszczenia w języku polskim i angielskim i piśmiennictwo zawierające 66 aktualnych i właściwie cytowanych w tekście pozycji.

W ocenie recenzenta: przedstawiona do oceny rozprawa doktorska ma duże znaczenie naukowe i kliniczne. Doktorantka precyzyjnie przeanalizowała wyniki leczenia nerkozastępczego za pomocą dializy mobilnej typu SLED z zastosowaniem aparatu Genius® podczas LT. W prezentowanej pracy opisano po raz pierwszy wykorzystanie tej metody podczas zabiegów LT w grupie chorych wymagających LN. Wykazanie bezpieczeństwa, skuteczności, nieskomplikowanej obsługi technicznej przemawia za stosowaniem tego typu dializy śródoperacyjnej u wymagających leczenia nerkozastępczego chorych.

Z racji bycia recenzentem i wielkiego zainteresowania uzyskanymi wynikami, chciałbym prosić o doprecyzowanie w czasie obrony profilu chorego poddawanego LT, który odniósłby największe korzyści z prowadzenia zabiegu przeszczepienia z zastosowaniem tej techniki dializacyjnej. Również proszę jeśli to możliwe o określenie profilu chorego, którego w czasie zabiegu należałoby jak najszybciej (kiedy?) podłączyć do śródoperacyjnej dializy.

Podsumowując uważam, że przedstawiona do recenzji dysertacja prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Kandydatki w dyscyplinie nauki medyczne oraz dowodzi umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Uzyskane przez Autorkę wyniki są nowatorskie i wskazują dalsze kierunki badań nad zastosowaniem dializy śródoperacyjnej w czasie LT. W mojej opinii przedstawiona rozprawa **lek med. Małgorzaty Kościelskiej** spełnia 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 (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.) toteż zwracam się do Rady Dyscypliny

Nauki Medyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie **lek med. Małgorzaty Kościelskiej** do dalszych etapów postępowania.

Ze względu na nowatorski charakter prac opublikowanych w renomowanych czasopismach i znaczny wkład uzyskanych wyników w rozwój nauki wnoszę o wyróżnienie dysertacji.

Kierownik Katedry i Kliniki
Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych

Alicja Dębska-Ślizień

Prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień
Prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień

Kierownik Katedry i Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny