

dr hab. n. med. Grzegorz Budziński
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej
I Transplantacyjnej
Śląski Uniwersytet Medyczny-SUM
Katowice

Katowice 14.02.2020

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lekarza Rafała Stankiewicza**

pt: „Ocena czynników prognostycznych i wyników leczenia ostrej niewydolności wątroby przeszczepem”

Dynamiczny rozwój transplantacji wątroby stawia przed medycyną coraz to nowe wyzwania w ratowaniu ludzkiego życia. Takim wyzwaniem jest właśnie ciężka piorunująca niewydolności tego narządu. Powszechnie określana mianem ALF należy do najcięższych uszkodzeń wątroby. W przeciwieństwie do długo rozwijającej się marskości, to schorzenie rozwija się nagle i prowadzi do skrajnej niewydolności tego narządu. W przeciągu kilku dni może doprowadzić do zgonu, cieszącej się uprzednio dobrym zdrowiem osoby. Jedynym skutecznym leczeniem tego schorzenia jest przeszczep wątroby.

Od lat 60tych XX stulecia po pionierskich zabiegach transplantacji wątroby wykonanych przez T.E. Starzla w USA ze wskazań natywnych, na początku lat 80 tych przyszła kolej na ostre schorzenia wątroby, jakim był określany wówczas tzw „ostry żółty zanik wątroby”, później nazwany ostrą niewydolnością wątroby-ALF. Dobre wyniki w natywnych transplantacjach wątroby spowodowały zainteresowanie pojedynczych ośrodków od późnych lat 80tych poprzedniego stulecia prób przeszczepiania wątroby w ALF. Powoli medycyna transplantacyjna zaczęła odnosić sukcesy w tej ciężkiej, obarczonej dużym ryzykiem śmiertelności chorobie i doprowadzać do pełnego wyleczenia..

Według Światowej Organizacji Zdrowia w okresie od 2011r.do 2017r. znacząco wzrasta liczba kandydatów do transplantacji wątroby, a tym samym kandydatami zostają chorzy w ciężkim stadium choroby ALF (stosowane skróty odpowiadają zamieszczonym we wstępie dysertacji). Postępowanie kwalifikacyjne tych chorych do LTx jest trudne zarówno w aspekcie klinicznym i etycznym. Opracowane do tego kryteria polegają na kwalifikacji chorego z ALF do pilnej transplantacji. Ciężkość zachorowania, oraz współistniejąca z tym wielochorobowość

związana z uszkodzeniem nie tylko wątroby, dyktuje konieczność tworzenia skal rokowniczych mogących prognozować przeżycie po przeszczepie. Do tego służą opracowane systemy punktacyjne takie jak SOLD czy SOFT oparte o dane zgromadzone rejestrze UNOS, czy kolejne skale BAR i SRTR uzupełnione o dane europejskie. Skale SOFT i BAR uwzględniają parametry dawcy i biorcy. Mogą pośrednio prognozować o stopniu ryzyka zgonu w zestawieniu dawca i biorca narządu. Systemy te pozwalają prognozować wyniki leczenia jednak dla poszczególnych ośrodków.

W swojej dysertacji Doktorant, pracując w ośrodku polskim, Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, który jest jednym z wiodących w Europie w przeszczepianiu wątroby, postanowił opracować dla swojego ośrodka własną skalę punktową o charakterze predykcyjnym dotyczącą przewidywania wystąpienia zgonu u chorych po przeszczepie z powodu ALF.

Przedstawiona mi do oceny praca, obejmująca w całości 96 stron, ma typowy układ. Przedstawiona została w formie klasycznej rozprawy na stopień doktora nauk medycznych. Recenzujący prezentuje swoje zadowolenie z tego formatu pracy, ponieważ pozwala to uniknąć kontrowersyjnej w rozumieniu recenzenta praktyki „salami slize” w dysertacji opierającej się na dorobku publikacyjnym. Praca poprzedzona jest spisem treści, wykazem stosowanych skrótów, spisem tabel i rycin, które ułatwiają śledzenie dalszej treści. Na początku autor umieścił streszczenia w języku polskim i angielskim.

We wstępie obejmującym 25 stronic tekstu Autor przedstawił ogólnie zagadnienia związane z problemem przeszczepiania wątroby w aspekcie zarówno pozyskiwania narządów i klinicznym, w odniesieniu do wszystkich wskazań i szczególnie do wskazań w przebiegu ALF. Dużą uwagę poświęca epidemiologii i zasadom kwalifikacji w trybie pilnym do transplantacji. Przedstawia główne przyczyny tego zachorowania w zależności od regionu i uwarunkowań społecznych. W leczeniu ALF dużą uwagę poświęca we wstępie na leczenie zachowawcze i wspomagające przed przeszczepem. Kolejnym ważnym tematem wstępu jest problem kwalifikacji chorych z ALF do przeszczepu. Porusza problematyczne kwestie związane z celowością leczenia tak skrajnie ciężkiego schorzenia. Omawia różne wypracowane przez wiodące ośrodki na świecie w tej dziedzinie kryteria kwalifikacji

do LTx, takie jak OPTN/UNOS, punktację MELD-Na, kryteria King's College Hospital oraz Clichy.

Na podstawie przedstawionych założeń i problemów związanych z przeszczepianiem wątroby chorym z ALF. Doktorant sformułował cele pracy, z których jeden już jest zawarty w tytule, oraz wiodący jakim była możliwość stworzenia własnej skali – modelu predykcyjnego, dotyczącego przewidywania wczesnego zgonu chorego z ALF po przeszczepie.

W części: **Materiał i metody** Autor przedstawia badaną grupę 115 chorych (71 kobiet i 44 mężczyzn), którzy w okresie Od 2001r. do 2017r. z powodu ALF zostali zakwalifikowani i przebyli LTx. (*Badania wykonano po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej (Uchwała AKBE 149/2015) Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego - kopia dołączona pracy*). Omawia przyczyny zachorowania na ALF porównując je z danymi innych ośrodków. Zwraca uwagę na obecne czynniki powodujące ALF w różnych obszarach świata z uwzględnieniem zatruc paracetamolem, toksynami i w przebiegu wiremicznym. Rozkład jest zbliżony do zachorowań w krajach rozwiniętych, przy czym intrygującym pozostaje dość duża grupa z ALF o nieznannej etiologii bo aż 49 chorych (42%) i nadal wysoki odsetek wiremii HBV. Szczegółowo omawia procedurę leczenia - w okresie oczekiwania na LTx, czyli leczeniu zapobiegającemu encefalopatii oraz przeciw obrzękowemu mózgu, zapewnienia prawidłowej funkcji nerek i krążenia. Promuje stosowanie leczenia dializami albuminowymi „Prometeusz”, które od 2003 r stosowano u 42%.. Mediana czasu oczekiwania na narząd w tej grupie wynosiła 2 dni, przy czym zakres oczekiwania sięgał w pojedynczych przypadkach prawie 2 tygodnie. Kryteria kwalifikacji w opinii recenzenta należały do mniej restrykcyjnych w porównaniu z rekomendowanymi KCC, czy Clichy. Narząd pochodził najczęściej od dawcy zmarłego, często o rozszerzonych kryteriach a (jedynie u 3 chorych wykorzystano płat prawy dawcy żywego). Technika przeszczepienia to głównie zespolenie VCI sposobem piggy-back, z zespoleniem dróg żółciowych bez drenu Kehra.

Przeżycie w tej grupie wyniosło odpowiednio: 31dni - 76,5%, 1 rok - 71% i 3lata - 70%. Mimo, iż wyniki nie odbiegają od najlepszych ośrodków światowych, to nadal wczesne zgony tj do 31 dnia od Ltx są wysokie i wynoszą ok. 25%. To skłoniło Doktoranta do przeanalizowania tych przypadków i znalezienia punktów-czynników wspólnych, które mogły tak niekorzystnie rokowniczo zdecydować o osiągnięciu punktu końcowego, którym była śmierć.

W kolejnym, 13 stronicowym rozdziale zatytułowanym wyniki Autor na 7 rycinach i w 5 tabelach przejrzysto przedstawił czynniki zależne od dawcy, biorcy i procedury przeszczepu. Natomiast w komentarzach słownych uzupełnia je o dodatkową charakterystykę i analizę. Wśród czynników wczesnego ryzyka zgonu związanego z dawcą na podstawie analizy jednoczynnikowej i wieloczynnikowej (tabela XXV) stwierdza, że żaden z nich nie stanowił czynnika wczesnego zgonu. W analizie jednoczynnikowej parametrów śródoperacyjnych wpływających na wystąpienie wczesnego zgonu wyodrębni następujące: zespół poreperfuzyjny, wysoką liczbę przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych i przetoczeń świeżego osocza mrożonego. Natomiast wieloczynnikowa analiza wykazała, że jedynie przetaczanie powyżej 8 jednostek KKcz była niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zgonu. Podobnie w analizie czynników związanych z biorcą (tabela XXIV) stwierdza, że na zwiększoną liczbę zgonów wpływała: ALF o nieznannej etiologii, niska punktacja skali Glasgow, występowanie wodobrzusza, wysokie stężenie mleczanów w surowicy krwi, wysokie stężenia amoniaku, stosowanie amin presyjnych przed LTx, stosowanie wentylacji mechanicznej i stosowanie systemu dializ albuminowych „Prometeusz” przed transplantacją. Parametry te wskazywały jednoznacznie na ciężkość przebiegu ALT i prawdopodobnie długi czas oczekiwania na przeszczep. Tej analizy w podziale na przedziały czasowe oczekiwania na LTx doktorant nie przedstawił. W analizie wieloczynnikowej wykazał natomiast, że wysokie stężenia amoniaku były jedynym niezależnym czynnikiem wczesnego zgonu wśród parametrów związanych z biorcą. Na podstawie tych analiz Doktorant postanowił stworzyć algorytm oparty na tych czynnikach mając na uwadze wieloczynnikową zależność. Na podstawie analiz z krzywej ROC wybrał wartości progowe o znaczeniu predykcyjnym dla możliwości wystąpienia zgonu dla dwóch wybranych parametrów z analizy wieloczynnikowej mającej wpływ na wystąpienie zgonu. Była to ilość przetaczanych jednostek KKcz w czasie przeszczepu i stężenie amoniaku w surowicy krwi biorcy. Te wartości dla ilości przetaczanej krwi wynosiły 8 i więcej jednostek przetaczanej krwi, a dla poziomu amoniaku były większe od 365 ug/dl. Łącząc te parametry związane ze stężeniem amoniaku i ilościami przetoczonymi jednostek KKcz na uzyskanych krzywych ROC z odcięcia punktu c Doktorant stworzył predykcyjny model ryzyka zgonu, określony jako „Z”.

W domniemaniu recenzenta to skrót od „zgon”. W szeroko rozbudowanej na 15 stron **dyskusji**, Autor ponownie analizuje i interpretuje czynniki, które miały wpływ na zgony chorych w przebiegu ostrej niewydolności wątroby operowanych w ośrodku w którym pracuje. Odnosi je do czynników z innych ośrodków, jednocześnie powtarzając niektóre elementy dysertacji ze wstępu. Nie powoduje to jednak konfliktu, a wręcz potwierdza wyciągnięte stwierdzenia z przeprowadzonej wieloczynnikowej analizy parametrów mogących mieć wpływ na zgon chorych po przeszczepie. W krótkim podsumowaniu dyskusji sam autor stwierdza to co stanowi największą niewiadomą, czyli jakie ewentualne czynniki mogłyby mieć znaczenie w okresie kwalifikacji do LTx. Niech nie będzie aż tak sceptyczny. Predyktory te, które wytypował dają wytyczne by je minimalizować, czyli skutecznie obniżyć poziom amoniaku przed przeszczepem i znacznie zredukować ilość przetoczeń KKcz w czasie przeszczepu.

Metody statystyczne do oceny uzyskanych wyników zastosowano właściwie.

Piśmiennictwo obejmuje 237 pozycji, głównie z ostatniego okresu, a załączone pozycje i ich odniesienia w tekście adekwatnie wiążą się z omawianą problematyką.

Wysunięte **wnioski** wypływają z wyników realizowanych analiz. Wydaje się, że wniosek 1 powinien wyłączyć wniosek 2, ponieważ opracowanie tak ważnych czynników predykcyjnych wystąpienia zgonu winne same nasuwać konieczność wykonywania przeszczepów w ALF bez względu na punkt końcowy....

Wnioski końcowe recenzenta: Przedstawiona do oceny dysertacja jest o prawidłowej konstrukcji merytorycznej. Założone cele Doktorant realizuje przy pomocy dobrze dobranych metod badawczych, szczególnie w analizie wszystkich czynników zależnych zarówno od dawcy, biorcy i procedury przeszczepu. Po przeprowadzonej wieloczynnikowej analizie wszystkich parametrów postanowił stworzyć dla swojego ośrodka własny, prawdopodobnie bardzo przydatny model oparty na wykorzystaniu dwóch czynników prognozujących niestety zgon, ale nie przesadzających o nim.

W mojej opinii, analiza retrospektywna będące podstawą przewodu doktorskiego została dobrze przeprowadzona, oraz może być podstawą do wykorzystania w ocenie chorych z ALF do transplantacji i wprowadzenia dodatkowych terapii w tej grupie. Należy pamiętać, że jest to grupa która najczęściej w nieświadomy sposób z absolutnego zdrowia, nagle przenosi się w ciężki stan bezpośredniego zagrożenia życia. Uważam, iż robocza nazwa tego modelu jako „Z”

powinna doczekać się bardziej autorskiego skrótu w powiązaniu z „Kliniką na Banacha”

Jako recenzent jestem jeszcze zmuszony do wykazania drobnych uchybień w konstrukcji pracy pod względem edytorskim; jest ich mało, są to pojedyncze błędy literowe i stylistyczne. Jedynie w części wstęp str. 32 autor stworzył najdłuższe zdanie w pracy, obejmujące 149 słów, w tym 24 razy powtórzono słowo biorca a 16 razy dawca. Jest to opis skali SOFT. Wydaje się, że zarówno dla czytelności jej należało stworzyć rycinę z wyodrębnieniem w kolumnach czynników zależnych do dawcy, biorcy i pobrania lub dokonać gotowego „zapożyczenia” z innej publikacji .

Powyższe uwagi mają charakter porządkowy i mogą być przydatne w redagowaniu pracy do druku, lecz nie podważają wysokiej oceny rozprawy.

Rozprawa lek. Rafała Stankiewicz w pełni odpowiada wszelkim wymogom stawianym dysertacjom doktorskim, czyli spełnia warunki określone w art. 13.Ustawy z dnia 14 marca 2003r. 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 2018. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (DZ.U. z 2018r. poz 1669 z późn.zm), co upoważnia mnie do wystąpienia z wnioskiem do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Myślę, że opublikowanie wyników badań w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym umożliwi wyróżnienie tej rozprawy, na co moim zdaniem ona w pełni zasługuje.

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej,
Naczyniowej i Transplantacyjnej
40-027 Katowice, ul. Francuska 20/24
tel /fax 032 -255-50-52

5561973
dr hab. n. med.
Grzegorz BUDZIŃSKI
prof. zwyczajny chirurgii ogólnej, naczyniowej
i transplantologii klinicznej
Angiolog