

Akceptuję


Prof. dr hab. med. Janusz Strzelczyk

Kierownik Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej

II Katedry Chirurgii

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Ocena

Rozprawy doktorskiej lekarza Agnieszki Jóźwik zatytułowanej 'Wpływ techniki rekonstrukcji dróg żółciowych u biorcy wątroby na częstość występowania powikłań żółciowych'

Promotor pracy: dr hab. n. med. Marek Pacholczyk

Z Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Niewydolności narządowa jest bardzo istotnym problemem, z którym boryka się współczesna medycyna. Poczesne miejsce w walce z nią zajmuje przeszczepianie narządów. W przypadku wątroby kliniczne zastosowanie tej procedury rozpoczęło się na początku lat pięćdziesiątych ubiegłego stulecia. Były to jednak pojedyncze doniesienia dotyczące przeszczepów tego narządu u zwierząt. Przełom w postaci pierwszego udanego przeszczepu wątroby u człowieka związany jest z nazwiskiem Tomasa Starzla. W roku 1967 ten

amerykański chirurg przeprowadził pierwszą udaną tego typu operację.

Poprzedzona ona była pięcioma nieudanymi operacjami . Biorczynią była 18-miesięczna dziewczynka, która przeżyła po operacji 18 miesięcy. Ten sukces spowodował istny wysyp kolejnych operacji. Związany jest on z nazwiskami Roya Calne, Rudolfa Pichlmayra, Henri Bismutha, Rudiego Kroma.

Pierwsze efekty były często niezadowolające. Dopiero wprowadzenie do powszechnego stosowania cyklosporyny, a później takrolimusu , stosowanie nowych płynów prezerwacyjnych , postępy w zakresie anestezjologii oraz w instrumentarium chirurgicznym spowodowały istotne poprawienie wyników przeszczepiania. W tym miejscu recenzent nie może odmówić sobie przyjemności przypomnienia faktu, że był jednym z członków zespołu prowadzącego pierwsze prace nad wykorzystaniem nowego leku zakodowanego pod nazwą FK 506, dziś powszechnie używanego pod nazwą takrolimus.

Polscy chirurdzy rozpoczęli program przeszczepiania wątroby w roku 1987 (Prof. Stanisław Zieliński, Szczecin). Po nim zabieg ten wykonał Prof. Marian Pardela w Katowicach. Te próby niestety nie były zakończone powodzeniem, pierwszy udany przeszczep przeprowadził w roku 1990 Prof. Piotr Kaliciński wraz z zespołem . Miało to miejsce w Warszawie, w Centrum Zdrowia Dziecka.

W chwili obecnej w Polsce aktywnych jest 9 ośrodków, w których przeprowadza się przeszczepy wątroby. Są to w kolejności alfabetycznej : Bydgoszcz, Gdańsk, Katowice, Szczecin, Warszawa (3 ośrodki), Wrocław (2 ośrodki). W centrach tych przeprowadza się głównie przeszczepy od dawców zmarłych; w chwili obecnej coraz bardziej aktywne są głosy postulujące rozpoczęcie przeszczepiania od dawców bez bijącego serca.

Postęp medycyny niestety nie doprowadził do stworzenia nowych, skutecznych metod leczenia niewydolności wątroby. Przeszczepienie wątroby wciąż pozostaje chirurgiczną metodą leczenia wielu chorób, które doprowadzają do niewydolności tego narządu. Przeszczepienie wątroby jest skomplikowaną procedurą, nie wolną od ryzyka powikłań. Jednymi z nich, nierzadko komplikującym przebieg pooperacyjny i trudnymi do leczenia są powikłania związane z drogami żółciowymi. Nie bez powodu nazywane są one piętą Achillesową przeszczepienia wątroby.

Doktorantka postanowiła zająć się tymi powikłaniami, stawiając sobie za cel ocenę zależności powikłań żółciowych od techniki ich rekonstrukcji. Materiałem badawczym jest grupa 649 chorych, leczonych przeszczepieniem wątroby w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus w Warszawie w latach 2000- 2018.

Dla przeprowadzenia analizy uzyskanych danych podzielono ich na grupy. Pierwsza z nich (14 osób) to biorcy wątroby, u których wykonano zespolenie dróg żółciowych do jelita cienkiego na pętli Roux-en-Y (choledochojejunostomia). Druga grupa to chorzy, którym zespolono własne drogi żółciowe z drogami żółciowymi przeszczepionego narządu sposobem koniec do końca. U większości (392 osoby) zastosowano drenaż zewnętrzny dróg żółciowych (dren Levina). Nieco mniejsza była grupa chorych, u których nie stosowano żadnego drenażu, było to 213 biorców. U kolejnych 30 osób zastosowano drenaż wewnętrzny dróg żółciowych. Do szynowania zespolenia użyto stentu Endoflex. Decyzja o wykonaniu drenażu lub jego braku każdorazowo podejmowana była przez operatora w trakcie transplantacji.

Ogółem różnego rodzaju powikłania żółciowe wystąpiły u 167 biorców przeszczepu wątroby, była to jedna czwarta wszystkich operowanych chorych.

Spośród wszystkich powikłań związanych z drogami żółciowymi najczęstsza była przetoka żółciowa. Stwierdzono ją u 103 chorych, co stanowiło 15.87% wszystkich przeszczepień wątroby.

Kolejnym co do częstości powikłaniem było zapalenie dróg żółciowych, wystąpiło ono u 67 biorców, czyli u co dziesiątego biorcy przeszczepu.

Rzadziej stwierdzano zwężenie w zespoleniu – 16 przypadków (2.47%), martwicę dróg żółciowych – 8 osób (1.23%), hemobilię – 3 (0.46%), ropnie żółciopochodne - 3 (0.46%), kamicę dróg żółciowych - 2 (0.31%), zwężenie poza zespoleniem – 1 (0.15%). Porównano grupę chorych z powikłaniami i bez powikłań żółciowych. Stwierdzono, że jedynym parametrem różnicującym te grupy był rodzaj stosowanego drenażu dróg żółciowych. Wpływał on również na częstość występowania poszczególnych rodzajów powikłań.

Efektom przeprowadzonej przez Doktorantkę analizy jest przedstawiona mi do oceny dysertacja.

Jest ona napisana w układzie typowym i składa się z następujących rozdziałów : wstęp, rys historyczny, przegląd piśmiennictwa, podział powikłań żółciowych, czynniki ryzyka, rodzaje i charakterystyka konkretnych powikłań żółciowych, diagnostyka i leczenie, założenie i cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, wykaz piśmiennictwa.

Dodatkowo uzupełniają je: spis tabel, spis rycin, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim, opinia komisji bioetycznej.

Całość napisana jest klarownym językiem i zredagowana w sposób ułatwiający czytanie, co jest bardzo istotne wzięwszy pod uwagę specjalistyczny charakter pracy.

Rozdział zatytułowany „Materiały i metodyka” dokładnie omawia teoretyczne założenia pracy, Autorka omawia w nim kryteria włączenie pacjentów do badania. Objęło ono 649 pacjentów poddanych przeszczepieniu wątroby. Jak stwierdzono powyżej grupa badana podzielona została w zależności od rodzaju wykonanego zespolenia dróg żółciowych biorcy i dawcy.

Trudność porównania wyników omawianej pracy polegała na mnogości porównywanych parametrów. Grupy badanie nie były homogenne, co dodatkowo utrudniało analizy.

Poddano analizie pacjentów z wszystkich 4 grup pod względem dostępnych danych. Badano dane dotyczące biorcy narządu: wiek, płeć, jego BMI, punktację w skalach Child-Pugh, MELD oraz MELD-Na, pilność przeszczepienia, główne wskazanie do transplantacji oraz - czy było to pierwsze, czy kolejne przeszczepienie. Z danych klinicznych porównywano śródoperacyjną utratę krwi w trakcie transplantacji oraz medianę przetoczonych śródoperacyjnie jednostek koncentratu krwinek czerwonych. Analizowano długości czasu zimnego oraz drugiego ciepłego niedokrwienia. Kolejnymi badanymi zmiennymi były czynniki zależne od dawcy: płeć, wiek oraz BMI, a także fakt wystąpienia nagłego zatrzymania krążenia przed donacją. Stwierdzając istotne różnice pomiędzy grupami zauważono, że grupa chorych z zespoleniem do pętli Roux-en-Y zdecydowanie wyróżnia się na tle pozostałych grup. Wśród chorych z zespoleniem przewodowo-jelitowym zauważono niższą medianę wieku biorcy i dawcy oraz niższe BMI biorcy i dawcy narządu. Stwierdzono również różnice w

rozpoznaniu, które było wskazaniem do transplantacji. Przewlekłe stwardniejące zapalenie dróg żółciowych stwierdzono u połowy chorych, znacznie więcej, niż u pacjentów z pozostałych grup.

Ważnym stwierdzeniem był fakt pilności przeszczepu- w tej grupie była to połowa chorych.

Jednym z analizowanych parametrów było doświadczenie ośrodka. Analizując dane z poszczególnych lat nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy danymi . Wraz z upływem lat częstość powikłań zmniejszała się bardzo wolno .

Występowania zapalenia dróg żółciowych jest jednym ze spornych czynników w analizie częstości powikłań. Wielu autorów wyłącza je z kategorii powikłań chirurgicznych i włącza do powikłań infekcyjnych. Ich pominięcie w niniejszej analizie danych spowodowało zmniejszenie się odsetka powikłań żółciowych z 25 na 19 procent.

Spośród badanych parametrów jedynie rodzaj zastosowanego drenażu dróg żółciowych lub jego brak wpływał na częstość występowania powikłań żółciowych.

Najczęstszym sposobem zaopatrzenia dróg żółciowych u chorych z powikłaniami było zespolenie koniec do końca z drenażem zewnętrznym. W tej grupie chorych na występowanie powikłań żółciowych nie miały wpływu wiek, płeć i BMI biorcy, punktacja w skalach Child-Pugh, MELD oraz MELD-Na. To samo stwierdzono w odniesieniu do przedoperacyjnej wartości bilirubiny i hemoglobiny oraz wskaźnika INR u biorcy. Podobnie pilność przeszczepienia, wskazanie do transplantacji, kolejność przeszczepienia, śródoperacyjna utrata krwi, ilość przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych oraz

konieczność przetaczania krioprecypitatu nie miały takiego wpływu. To samo stwierdzono w przypadku analizowania czasu zimnego oraz ciepłego niedokrwienia. Na wystąpienie powikłań żółciowych nie miały wpływu również czynniki zależne od dawcy wątroby – jego wiek, płeć, BMI, stężenie sodu w surowicy oraz wystąpienie nagłego zatrzymania krążenia.

Ciekawym stwierdzeniem jest fakt wpływu wystąpienia powikłań żółciowych na długość przeżycia po przeszczepie. Doktorantka udowodniła, że prawdopodobieństwo pięcio- i dziesięcioletniego przeżycia przeszczepu u chorych powikłanych jest wyższe, niż u chorych bez tych powikłań.

Bardzo ważną częścią dysertacji jest rozdział zatytułowana Dyskusja. Doktorantka analizuje w nim wyniki innych autorów stwierdzając bardzo różniące się między sobą wnioski.

W odróżnieniu od innych autorów Doktorantka nie stwierdziła zależności pomiędzy wystąpieniem powikłań a na przykład czasem zimnego niedokrwienia, przedoperacyjnym stężeniem sodu czy wyższym MELD biorcy .

We wnioskach Doktorantka stwierdza, że częstość powikłań żółciowych w badanej grupie chorych nie odbiega od opisywanych w literaturze i pozostaje na stosunkowo niskim poziomie. Natomiast wciąż nie można wyeliminować całkowicie tych powikłań bez względu na rodzaj zespolenia.

Wystąpienie powikłań żółciowych wydłuża hospitalizację po przeszczepieniu wątroby, jednak nie wpływa w sposób istotny na przeżycie biorców oraz narządu przeszczepionego

Przeprowadzone badanie nie daje jednoznacznej odpowiedzi, która z metod operacyjnych powinna być stosowana rutynowo.

Wybór sposobu zespolenia pozostaje domeną osobistego doświadczenia chirurga.

Praca ta jest badaniem retrospektywnym, obserwacyjnym. Opiera się na analizie danych dostępnych w historiach chorób oraz w systemie informatycznym Szpitala. Analizę statystyczną wykonano przy pomocy pakietu STATISTICA 13.3 (StatSoft Polska, Kraków, Polska). Dane zostały scharakteryzowane przy pomocy standardowych statystyk opisowych. Zmienne ilościowe zostały scharakteryzowane jako średnie z odchyleniami standardowymi lub mediany z zakresami, zmienne jakościowe - przy użyciu median z zakresami (rozstęp kwartylny). Rozkład normalności zmiennych badano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Do porównania grup użyto testu Chi-kwadrat, U-Manna-Whitneya lub ANOVA. Analizę przeżycia przeprowadzono za pomocą estymatora Kaplana Meiera. Wartości p mniejsze od 0,05 uznano za istotne statystycznie.

Wysoko oceniam założenia i wykonanie przedstawionej pracy. Jest ona zakończona syntetycznym streszczeniem i wykazem 51 pozycji starannie wyselekcjonowanego piśmiennictwa. Całość rozprawy została opracowana z dużym nakładem pracy i starannością, znalazłem w niej tylko kilka drobnych błędów edytorskich.

Praca wykonana przez Doktorantkę jest niewątpliwie bardzo ważna dla oceny wyników leczenia niewydolności wątroby jej przeszczepem,

Z zacytowanego piśmiennictwa – w sposób bardzo dojrzały wybranym i diskutowanym – można wysnuć zupełnie różne wnioski. Wielu znanych ekspertów w przeszczepianiu wątroby stosuje różne metody zespalania kikuta dróg żółciowych, uznając jednocześnie ich wyższość nad innymi metodami. Jedynym sposobem usunięcia tych różnic jest rzetelne publikowanie swoich wyników, z uwzględnieniem wszystkich, nawet najmniejszych aspektów klinicznych.

Pracę Doktorantki uważam za ważny głos w tej dyskusji, angażującej autorytety z ośrodków przeszczepiania wątroby z całego świata.

Uważam, że praca doktorskiej lekarza Agnieszki Jóźwik zatytułowanej "Wpływ techniki rekonstrukcji dróg żółciowych u biorcy wątroby na częstość występowania powikłań żółciowych" w pełni 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 późniejszymi zmianami) w związku z art. 179 ust. ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późniejszymi zmianami)". W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenia lekarza Agnieszki Jóźwik do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na przedstawione powyżej walory pracy Recenzent wnosi o jej wyróżnienie.

Prof. dr hab. med. Janusz Strzelczyk

KIEROWNIK
Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Prof. dr hab. n. med. Janusz Strzelczyk

