

07R-1-00330-03-08
"Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"
CHIRURGII DZIECIEJCJI I TRANSPLANTACJI NARZĄDÓW
Odział Transplantacji Narządów
04-730 Warszawa, Al. Dzieci Polskich 20
tel.: 22 815 13 43; fax: 22 815 15 75
Regon: 000567961; NIP: 952 11 43 675
000000013825-16-164-4651
L/CH/OTN

Akceptuję
[Signature]

Warszawa, 4 grudnia 2022 r.

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

RECENZJA

**rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Konrada Kobrynia pt.
„Ocena programu pobierania fragmentu wątroby u żywych dawców rodzinnych
do transplantacji biorców pediatrycznych”.**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Waldemar Patkowski

Przeszczepienie wątroby jest obecnie uznaną metodą leczenia schyłkowej niewydolności wątroby zarówno u pacjentów dorosłych jak i dzieci. Niemal połowa pacjentów pediatrycznych kwalifikowanych do transplantacji wątroby nie przekracza 5. roku życia, a masa ciała większości z nich jest mniejsza niż 10 - 15 kg. Z tego względu stanowią oni grupę biorców, dla których istnieje deficyt narządów pobieranych od dawców zmarłych. Częściowym rozwiązaniem tego problemu stało się wprowadzenie tzw. wariantowych technik przeszczepienia wątroby. Najbardziej rozpowszechnioną jest obecnie metoda przeszczepienia fragmentu wątroby od spokrewnionego dawcy żywego. Przeszczepienia fragmentu wątroby pobranego od dawcy żywego stanowią obecnie w IP Centrum Zdrowia Dziecka ponad 60% wszystkich transplantacji wątroby i były możliwe dzięki współpracy z Kliniką Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W Polsce program pobierania fragmentu wątroby od spokrewnionych żywych dawców prowadzony jest od 1999 roku w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby WUM i jak dotąd jest to jedyny ośrodek pobierający fragment wątroby od żywych dawców w kraju i jeden z czołowych ośrodków w Europie pod względem liczby przeprowadzanych tego typu operacji rocznie.

Rozprawa doktorska została przedstawiona mi do oceny w postaci liczącego 199 stron zapisu komputerowego w formacie PDF. Uzupełnieniem tekstu są 22 ryciny opisane przez autora jako zdjęcia, 38 wykresów, oraz 14 tabel. Układ pracy jest typowy, podzielony na klasyczne rozdziały: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski. Ponadto umieszczono streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz tabel, rycin, załączników, piśmiennictwo, oraz załączniki dotyczące pracy badawczej. Dysertacja została wzbogacona o indeks używanych skrótów ułożony alfabetycznie, stanowiący pomocne dla czytelnika uzupełnienie.

Liczący ponad cztery strony spis treści jest zbudowany przejrzysto i szczegółowo, co ułatwia czytającemu analizę tekstu, aczkolwiek niektóre tytuły rozdziałów mogłyby być bardziej precyzyjne np. „różnica cięcia chirurgicznego”.

We wstępie, liczącym 96 stron i będącym częścią ogólną, autor omówił rys historyczny rozwoju pobierania fragmentu wątroby od żywych dawców na świecie i w Polsce, wskazania do transplantacji wątroby u dzieci, zasady kwalifikacji dawców żywych do pobrania fragmentu wątroby. Doktorant wyodrębnił odmienności kwalifikacji dawców w okresie pandemii Covid-19 spowodowanej koronawirusem SARS-Cov-2, co świadczy o uwzględnieniu najnowszych problemów. Lekarz Konrad Kobryń opisał szczegółowo etapy kwalifikacji dawcy, technikę chirurgiczną pobrania fragmentu wątroby. Przedstawił odmienności anatomiczne wątroby z uwzględnieniem anomalii unaczynienia tętniczego, wrotnego i dróg żółciowych. Dokładnie przedstawił przeciwwskazania chirurgiczne do pobrania fragmentu wątroby od dawcy żywego i przyczyny dyskwalifikacji. W tej części doktorant opisał zasady kwalifikacji i postępowania z dawcą fragmentu wątroby obowiązujące w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby WUM. Autor omówił wyniki pobierania fragmentu wątroby od żywych dawców na podstawie danych europejskich z European Liver Transplant Registry ELTR w latach 1991 – 2020.

Ta część dysertacji jest bardzo rozbudowana, stanowi większą część pracy. Autor traktując tę część, jako ogólną powinien moim zdaniem wyodrębnić standardy postępowania w Jego Klinice i umieścić je w części metodycznej doktoratu. Zabrakło mi w kilku miejscach odwołania do literatury, pomimo iż ta część fragmentami ma charakter dyskusji. Doktorant używa skrótów angielskich i nie jest to według mnie błędem, aczkolwiek należało to przyjąć jako zasadę i zamiast skrótu TK (tomografia komputerowa) użyć skrótu CT (Computed Tomography). Jako transplantologa pracującego w ośrodku pediatrycznym moją uwagę zwróciło brak uwzględnienia, jako

sukcesu programu pobierania i przeszczepiania fragmentu wątroby, wykorzystania tego wariantu w ostrej niewydolności wątroby u dzieci zwłaszcza z niską masą ciała. Przedstawiając wskazania do transplantacji wątroby u dzieci z podziałem na wiek, autor umieścił dwa identyczne wykresy z Europejskiego Rejestru Transplantacji Wątroby (24. strona pracy), co można potraktować jako błąd edytorski. Dyskwalifikacji dawców ze względu na niezgodność biorca - dawca w zakresie grup głównych krwi nie można uznać za zasadę, gdyż wielokrotnie w CZD przeszczepiano fragment wątroby od dawcy niezgodnego grupowo, oczywiście po odpowiednim przygotowaniu biorcy i modyfikacji immunosupresji. Przedstawiony przez autora podział powikłań, aczkolwiek traktowany jako cytowanie, jest nieprecyzyjny - powikłania kardiologiczno-pulmonologiczne traktowane są jako synonim powikłań jamy klatki piersiowej i odpowiednio powikłania w jamie brzusznej jako odpowiednik powikłań w obrębie przewodu pokarmowego. Doktorant używa w niektórych przypadkach terminologii kolokwialnej (np. „zimny stolik”, „posiew”), jak również nieprawidłowej nomenklatury badań diagnostycznych – „stężenie transaminaz” zamiast „aktywność”, „stężenie białka” zamiast „poziom” itp. Tytuł tabeli 7 zamiast „Poważne powikłania poszczególnych ośrodków po pobraniu fragmentu wątroby od dawcy żywego” powinien zgodnie z wcześniejszym opisem w tekście być zatytułowany „Zgony”.

Wstęp stanowi dobre wprowadzenie czytelnika w zagadnienie, zawiera liczne ryciny, które stanowią uzupełnienie części opisowej, w większości będące dokumentacją własną autora lub Kliniki.

Cele pracy zostały sformułowane czytelnie. Głównym celem pracy była analiza programu pobierania fragmentu wątroby od spokrewnionego dawcy żywego do przeszczepienia u biorcy pediatrycznego oraz poszerzenie wiedzy na podstawie 20-letniego doświadczenia ośrodka transplantacyjnego. Ponadto doktorant przedstawił cele szczegółowe będące doprecyzowaniem zamierzenia ogólnego pracy:

1. Analiza ewolucji operacji pobrania fragmentu wątroby od dawcy żywego,
2. Analiza powikłań wczesnych u dawców rodzinnych,
3. Identyfikacja optymalnego dawcy fragmentu wątroby.

Cel ogólny zawęziłbym do pierwszego członu, nie umieszczałbym jako celu pracy poszerzenia wiedzy.

Lekarz medycyny Konrad Kobryń oparł badania na bardzo dużym materiale klinicznym. Grupę badaną stanowi 372 dawców rodzinnych fragmentu wątroby, którzy byli operowani w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 1999-2019. Materiał tej rozprawy doktorskiej został pozyskany i analizowany w ramach projektu badawczego pt. „Wypracowanie optymalnego modelu pobierania fragmentu wątroby od dawcy rodzinnego” prowadzonego w latach 2012-2016 w trybie podyplomowych stacjonarnych studiów doktoranckich na I Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Dokumentacja medyczna grupy badanej była retrospektywnie analizowana, a dane medyczne zostały wprowadzone do elektronicznej bazy danych stworzonej na potrzeby tego projektu i pracy doktorskiej. Ta część pracy ma charakter retrospektywnej analizy opartej o informacje zebrane z wywiadu, dokumentacji medycznej, badania klinicznego i badań dodatkowych.

Postępowanie prospektywne pracy doktorskiej polegało na ocenie rekonwalescencji i ogólnego stanu zdrowia żywych dawców fragmentu wątroby podczas hospitalizacji jak również w ambulatorium transplantacyjnym przy Klinice w latach 2014-2016.

Metodyka pracy jest dobrana w taki sposób, by uzyskać odpowiedzi na postawione problemy kliniczne stanowiące cele dysertacji. Wymienione przez autora metody analizy statystycznej umożliwiły uzyskanie wiarygodnej oceny uzyskanych wyników badań.

Zabrakło mi w tej części dokładniejszego opisu metodologii zbierania danych, jak również sposobu ich oceny. Autor zbyt ogólnie opisał badania zaplanowane do wykonania w ramach tej analizy, np. „biochemia”, „markery nowotworowe”, bez ich charakterystyki i wyszczególnienia.

Wyniki pracy opisane zostały na 29 stronach. Doktorant nazwał tę część pracy jako „omówienie wyników statystycznych”, co powinno również mieć miejsce, ale po omówieniu ogólnych wyników badania. Lekarz Konrad Kobryń szczegółowo przedstawił analizę czynników demograficznych z podziałem na dwa dziesięciolecia programu pobierania fragmentu wątroby w Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby WUM. Wykazał, iż charakterystyczne dla obu okresów było to, że w każdym większości dawców stanowiły kobiety. Doktorant zauważył tendencją wzrostową liczby **pobrań fragmentu wątroby od dawców żywych w poszczególnych latach z utrzymaniem mediany 22 pobrań rocznie w drugim dziesięcioleciu programu.** Autor **dokładnie przeanalizował udział poszczególnych operatorów w kolejnych latach programu, wykazał ewidentną różnicę pomiędzy pierwszym, a drugim dziesięcioleciem w danych dotyczących dni hospitalizacji dawców fragmentu wątroby.** W drugim

dziesięcioleciu pacjenci szybciej opuszczali szpital po operacji. Mediana pobytu dawców w szpitalu po pobraniu fragmentu wątroby dla pierwszych 10 lat wyniosła 8 dni versus 6 dni dla dawców rodzinnych z drugiej dekady. W drugim dziesięcioleciu programu antybiotykoterapia ewidentnie trwała krócej, a zasadniczo wzrosło zastosowanie antybiotykowej profilaktyki okołoperacyjnej. Analiza powikłań wczesnych u dawców rodzinnych wg klasyfikacji Clavien-Dindo wykazała niski odsetek powikłań. Autor poddał analizie wykładniki stanu zapalnego, co zostało zilustrowane wykresami, ale bez ich dokładniejszego omówienia. Omawiając wykładniki związane z utratą krwi autor wykazał istotność statystyczną pomiędzy obniżeniem pooperacyjnym poziomu hemoglobiny w grupie mężczyzn i kobiet. Istotnie statystycznie jest to, że w grupie mężczyzn pooperacyjne obniżenie poziomu hemoglobiny było dużo bardziej wyraźne niż w grupie kobiet. Wśród kobiet wzrost poziomu hemoglobiny następował szybciej niż u mężczyzn i w 5 dobie po operacji był już zbliżony do wyjściowego sprzed operacji.

Oceniając funkcję metaboliczną i syntetyczną wątroby autor wykazał, iż podwyższenie wartości INR następowało w zerowej dobie po pobraniu fragmentu wątroby, normalizowało się w kolejnych dobach, a w 5 dobie po operacji było zbliżone do poziomu sprzed operacji. Wzrost poziomu bilirubiny był charakterystyczny u dawców fragmentu wątroby w zerowej dobie po operacji. Obniżenie poziomu bilirubiny rozpoczynało się już w pierwszej dobie pooperacyjnej, a jej normalizacja większości dawców miało miejsce w 5 dobie po operacji.

Większość dawców charakteryzował wzrost aktywności ALT i AST w zerowej dobie po operacji. W poszczególnych przypadkach dochodziło do wzrostu aktywności transaminaz powyżej 500 U/l. Normalizacja ALT i AST miała miejsce do 5 doby po pobraniu fragmentu wątroby. Dynamika wzrostu poziomu aktywności AST była podobna jak dla ALT, ale poziom aktywności był niższy.

W celu identyfikacji optymalnego dawcy fragmentu wątroby lekarz Konrad Kobryń przeprowadził wieloczynnikową analizę czynników z uwzględnieniem pooperacyjnego zaburzenia funkcji wątroby (PLD – ang. postoperative liver dysfunction) w pierwszych 5 dniach po operacji. Nie uwidocznił dużych czynników opisujących wystąpienie dysfunkcji wątroby pozostawionej po pobraniu fragmentu wątroby u dawcy. U stosunkowo niewielkiego odsetka pacjentów (5%, 19/371) można było rozpoznać PLD. Wśród dwóch przypadków hemihepatektomii prawostronnej tylko w przypadku pozostawienia 25% wątroby wystąpił PLD. Analizę czynników

zwiększających ryzyko wystąpienia PLD po pobraniu fragmentu wątroby doktorant przedstawił w tabeli. Zabrakło mi bardziej szczegółowego omówienia analizowanych parametrów. W kolejnej części autor przedstawił wyniki formularza obserwacyjnego dawców fragmentu wątroby.

Rozdział poświęcony dyskusji liczy 14 stron. Dyskusja pomimo, iż jest nieproporcjonalnie krótka w stosunku do części ogólnej, przeprowadzona jest sprawnie, w sposób logiczny z odniesieniem do pozycji piśmiennictwa krajowego i światowego.

Praca zawiera 167 pozycji piśmiennictwa w tym również doniesienia z ośrodka autora, według mojej opinii trafnie i adekwatnie dobrane. Zauważyłem, iż niektóre pozycje piśmiennictwa nie zawierają roku wydania.

Przeprowadzone badania doprowadziły do wyciągnięcia 3 wniosków, które są odpowiedzią na postawione cele badawcze. Wniosek 3. aczkolwiek zrozumiały, sformułowany został trochę niewłaściwie. Stwierdzenie „kobiety mają przewagę nad mężczyznami ze względu na lepsze wyniki wczesne pooperacyjne” jest niezręczne. Optymalny wiek dawcy poniżej 40. roku życia nie wynika w mojej opinii explicite z wyników przedstawionych w tekście, aczkolwiek dobrze przeprowadzona analiza statystyczna wyników na pewno to wykazała.

Dysertację kończą wykazy tabel, rycin i załączników. Streszczenia w języku polskim i angielskim autor umieścił przed zasadniczą częścią pracy.

Rozprawa doktorska napisana jest poprawną polszczyzną, aczkolwiek zawiera pojedyncze błędy edytorskie i określenia używane potocznie.

Niezależnie od przedstawionych powyżej uwag i zastrzeżeń, o których wspominałem z obowiązku recenzenta i które nie umniejszają wartości całej pracy, oceniam rozprawę doktorską lekarza medycyny Konrada Kobrynia pozytywnie. Oparta jest o duży, dobrze udokumentowany materiał kliniczny z ośrodka mającego największe w Polsce doświadczenie w chirurgii i pobieraniu fragmentu wątroby oraz transplantologii.

Autor dowiódł bardzo dużej znajomości problematyki dotyczącej pobierania fragmentu wątroby od spokrewnionego dawcy żywego dla biorcy pediatrycznego. **Zdobyte przez autora doświadczenie w Klinice pozwoliło na sprawne poruszanie się w temacie dysertacji. Postawione cele pracy zostały zrealizowane.**

Przytoczone powyżej uwagi, wynikające z obowiązków recenzenta, w żaden sposób nie obniżają wartości naukowej pracy, która spełnia wszystkie kryteria

stawiane rozprawom naukowym. Rozprawa doktorska lekarza Konrada Kobrynia spełnia w mojej opinii warunki określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.)”

Pozwalam sobie przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lekarza Konrada Kobrynia do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z-ca KIEROWNIKA
Kliniki Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów
Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka

Z poważaniem^{Prof. dr hab. n. med. Marek Szymczak}

Prof. dr hab. n. med.
Marek Szymczak