

Prof. dr hab. med. Bożena Sobkowicz  
Klinika Kardiologii  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A  
15-276 Białystok

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych  
lek. Justyny Rybickiej pt.:

**„Ocena krążenia u dorosłego chorego z czynnościowo pojedynczą komorą po operacji Fontana z wykorzystaniem badania echokardiograficznego i rezonansu magnetycznego. Enteropatia z utratą białka a nowe biomarkery stanu zapalnego”**

W związku z niebywałym postępem kardiologii coraz więcej dzieci ze złożonymi, wrodzonymi wadami serca dożywa wieku dorosłego. Jako młodzi dorośli pojawiają się w gabinetach kardiologów nieprzygotowanych do kontrolowania i leczenia takich chorych.

Zalecenia ESC proponują wprawdzie powołanie specjalistycznych centrów prowadzących dorosłych pacjentów z wrodzonymi wadami serca, jednak w codziennej praktyce częściej chorzy ci leczeni będą w rejonie przez lekarzy POZ i miejscowych kardiologów. Szczególną i bardzo różnorodną grupę chorych stanowią pacjenci po operacji Fontana. Pod względem anatomicznym znajdują się tu chorzy z wieloma wadami wrodzonymi serca, których najważniejszym elementem jest czynnościowo pojedyncza komora o różnej morfologii (dominująca lewa lub prawa lub wspólna). Na przestrzeni lat zmieniała się technika chirurgiczna i znów mamy tu wachlarz modyfikacji oryginalnej operacji Glenna i Fontana. Całościowa, echokardiograficzna ocena takiej wady z uwzględnieniem funkcjonowania zespołu przez kardiologa rutynowo nie wykonującego takich badań wydaje się niemożliwa. Stąd potrzeba opracowania najbardziej przydatnych metod oceny funkcji serca, wydolności wysiłkowej dla wieloletniego monitorowania tych chorych.

Rozprawa liczy 106 stron i zawiera typowy dla tego rodzaju opracowań układ rozdziałów oraz liczący 103 pozycje wykaz dobrze dobranego piśmiennictwa.

We wprowadzeniu Autorka rzeczowo mawia złożoną problematykę wrodzonych wad serca z czynnościowo pojedynczą komorą. Autorka przytacza współczesny podział wad serca z pojedynczą komorą oraz przedstawia historię rozwoju i ewolucję technik chirurgicznych. W podrozdziale dotyczącym patofizjologii układu krążenia u pacjentów z czynnościowo pojedynczą komorą przed i po operacji Fontana Doktorantka szczegółowo omawia zmiany morfologii i funkcji zarówno skurczowej jak i rozkurczowej wspólnej komory związane z jej pooperacyjnym obciążeniem. Przedstawia różnice w budowie mięśniowej lewej i prawej

komory, analizuje czynniki mające wpływ na wzrost oporu naczyniowego płucnego oraz przedstawia zaburzone mechanizmy mające na celu utrzymanie rzutu serca zarówno w spoczynku jak i podczas wysiłku. W podrozdziale dotyczącym enteropatii z utratą białka Doktorantka przedstawia możliwe patomechanizmy tego powikłania zarówno teorię związaną z zaburzeniami hemodynamicznymi jak i teorię zapalną. Wskazuje jednocześnie, że nie ma dobrych markerów ryzyka wystąpienia enteropatii. W kolejnych podrozdziałach wstępu Autorka omawia dwie najbardziej przydatne metody obrazowania serca: echokardiografię oraz rezonans magnetyczny. W części dotyczącej badania echokardiograficznego Doktorantka koncentruje się na zaletach nowoczesnych technik diagnostycznych przydatnych w ocenie zarówno funkcji skurczowej jak i rozkurczowej komory: technice pomiaru prędkości miokardialnych (TDI) oraz technice śledzenia markerów akustycznych (STE). Przydatność tych technik nie została udowodniona w grupie chorych z pojedynczą komorą, co jest niewątpliwą nowością pracy.

Autorka wykazuje doskonałą znajomość tematu. Wstęp jest napisany w sposób przejrzysty, wyraźnie sygnalizuje zainteresowania badawcze Autorki i stwarza podstawę do jasno sformułowanych hipotez pracy. Podjęty przez Autorkę temat uważam za niezwykle ambitny, wręcz pionierski nie tylko z naukowego lecz także z praktycznego punktu widzenia. Hipotezy badawcze i cele pracy określone są precyzyjnie. Dotyczą one:

- oceny funkcji skurczowej i rozkurczowej wspólnej komory za pomocą echokardiografii i rezonansu magnetycznego, w tym możliwości wykazania różnic zależnych od typu komory i rodzaju zespolenia
- oceny wydolności fizycznej pacjentów po operacji Fontana metodą ergospirometrii oraz wykazanie ewentualnych korelacji z parametrami echokardiograficznymi oraz objętościami przepływu przez aortę i tętnice płucne w rezonansie magnetycznym,
- znaczenia laboratoryjnych markerów uszkodzenia i niewydolności mięśnia sercowego oraz stanu zapalnego w różnicowaniu pacjentów po operacji Fontana z i bez enteropatii z utratą białka do przewodu pokarmowego.

Należy w tym miejscu z mocą podkreślić, że Autorka zastosowała kilka całkowicie oryginalnych i dotąd niepublikowanych pomysłów badawczych. Należą do nich między innymi: ocena czynności serca i wydolności wysiłkowej w zależności od zastosowanej techniki chirurgicznej, korelacja pomiędzy wydolnością fizyczną ocenianą przy pomocy testu ergospirometrycznego a funkcją skurczową i rozkurczową serca ocenianą metodą

echokardiografii tkankowej oraz objętością przepływu krwi przez aortę ocenianą techniką rezonansu magnetycznego.

Przeanalizowana przez Autorkę grupa badana jest unikalna: 40 dorosłych pacjentów z pojedynczą komorą po operacji Fontana pochodzących z jednego ośrodka badawczego - Kliniki Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie. Niewiele ośrodków europejskich może poszczycić się takim materiałem, a co za tym idzie doświadczeniem. Jest to zasługą wieloletniego Ordynatora i mentora Doktorantki prof. dr hab. Piotra Hoffmana. Kryteria włączenia i wyłączenia do badania sformułowane są jasno i stanowią gwarancję wartości uzyskanych wyników.

Analiza statystyczna jest bardzo mocną stroną niniejszej pracy. Doktorantka właściwie wykorzystała najnowocześniejsze metody obliczeniowe, co podnosi wartość uzyskanych wyników.

Niezwykłe ciekawe i zaskakujące wyniki, przedstawione są bardzo klarownie, w formie 12 tabel i 11 rycin. W badanej grupie młodych pacjentów, wiele lat po operacji metodą Fontana, w 75% przypadków dominującą komorą była komora lewa. U połowy chorych wykonano zespolenie z zastosowaniem tunelu bocznego, najmniejszą podgrupę stanowili pacjenci z połączeniem prawy przedsionek tętnica płucna.

W echokardiograficznej ocenie funkcji skurczowej lewej komory wykazano niewiele różnic między grupami. Gdy porównywano typ dominującej komory różnicującym parametrem była jedynie amplituda ruchu bocznej części pierścienia zastawki przedsionkowo-komorowej (LAPSE). Gdy porównywano rodzaj zespolenia dodatkowym, wyróżniającym parametrem była jeszcze frakcja wyrzucania komory, przy czym wskaźniki te nie pokazywały dokładnie tego samego. Oba wskazywały, u chorych z zastosowaniem tunelu zewnątrz sercowego funkcja skurczowa wspólnej komory była najbardziej upośledzona w stosunku do dwóch pozostałych grup. Funkcja rozkurczowa wspólnej komory nie różniła się w zależności od typu komory poza jednym parametrem: prędkością wczesnorozkurczową segmentu podstawnego ściany dolnej, którego najniższą wartość stwierdzono u chorych z dominującą prawą komorą. Może to wskazywać, że pierścień i segment przypodstawny ściany wolnej w tej grupie pacjentów są wystarczającymi markerami funkcji zarówno z skurczowej jak i rozkurczowej. Podobnie jak w przypadku oceny funkcji skurczowej, większe różnice (4 parametry) wykazano przy porównywaniu pacjentów z różnym typem zespolenia. Problemem jest interpretacja tych różnic. Czy należy przyjąć, że chorzy operowani z zastosowaniem tunelu zewnątrz sercowego mają cechy upośledzenia relaksacji a pacjenci z połączeniem prawy przedsionek-tętnica płucna restrykcyjny profil napływu?

Bardziej jednoznacznie wypadła ocena wydolności fizycznej chorych metodą testu ergospirometrycznego jednoznacznie wskazując, że chorzy z dominującą prawą komorą oraz pacjenci z tunelem zewnątrzsercowym mają istotnie niższe wskaźniki czynnościowe w stosunku do pozostałych. Wspólna komora wydaje się być natomiast atutem jeśli chodzi o wydolność fizyczną pacjentów. Bardzo interesującą i rzadko spotykaną w piśmiennictwie była analiza zależności pomiędzy parametrami funkcji komory uzyskanymi w badaniu echokardiograficznym oraz rezonansie magnetycznym a wskaźnikami wydolności fizycznej ocenianej ergospirometrycznie. Najwięcej korelacji wykazano dla pulsu tlenowego, właściwie dla większości analizowanych parametrów echokardiograficznych i z rezonansu magnetycznego. Najwyższy współczynnik korelacji stwierdzono dla ocenianego rezonansem magnetycznym przepływu krwi w aorcie oraz dla prędkości skurczowej bocznego pierścienia zastawki przedsionkowo-komorowej. Te dwa parametry okazały się także niezależnymi czynnikami w wieloczynnikowej analizie regresji.

W bardzo ciekawym omówieniu, podzielonym na kilka logicznie umieszczonych podrozdziałów, Doktorantka z wielką swobodą, szczegółowo i krytycznie omawia wyniki swoich badań na tle dobrze dobranej literatury z ostatnich lat.

Na podstawie uzyskanych wyników badań autorka formułuje 4 wnioski, które są odzwierciedleniem celów badawczych. Dla Recenzenta wyniki pracy wskazują jak dalece teoria rozmija się z praktyką albo też jak nieskończenie wielka jest zdolność adaptacji naszego organizmu do istniejącej patologii. Może zresztą oznaczają one, że wciąż nie mamy dostatecznie dobrych narzędzi dla udowodnienia naszych hipotez. Mam tu na myśli małą przydatność nowoczesnej techniki śledzenia markerów akustycznych dla zróżnicowania grup pacjentów w zależności od typu komory oraz rodzaju zespolenia, choć patofizjologicznie wydaje się, że jest to idealne narzędzie. Autorka zauważa ten fakt i krytycznie omawia przyczyny. W tym kontekście lepiej wypadły proste, od dawna znane parametry wywodzące się z doplera tkankowego.

Uwagi Recenzenta są nieliczne i w żadnym stopniu nie umniejszają wartości pracy:

1. Bardzo istotnym i wiele wnoszącym elementem pracy była ocena wydolności fizycznej pacjentów przy zastosowaniu ergospirometrii. Uważam, że we Wstępie technika ta powinna być omówiona. Ciekawią mnie doświadczenia Autorki z dotyczące bardziej powszechnej metody oceny czynnościowej jaką jest test 6 minutowy.

2. Istotny wpływ na zachowanie się echokardiograficznych wskaźników funkcji komory mogła mieć znamienna niedomykalność wspólnej zastawki. W analizie materiału nie znalazłam informacji na ten temat.
3. Brakuje mi w omówieniu wyników, a może i we wnioskach oryginalnego spostrzeżenia Autorki o wykazanej relacji pomiędzy większością ocenianych parametrów echokardiograficznych, przede wszystkim funkcji skurczowej wspólnej komory, a pulsem tlenowym w badaniu ergospirometrycznym. Doktorantka komentuje ten fakt jednym zdaniem – że dotąd nie analizowano u chorych po operacji Fontana takiej zależności. Jest to w mojej opinii niezwykle cenne spostrzeżenie wskazujące, że obie techniki są komplementarne. Może to mieć w przyszłości wielkie znaczenie dla zrozumienia, a także interpretacji zjawisk patofizjologicznych zachodzących u tych pacjentów na przestrzeni wielu lat obserwacji.
4. W mojej ocenie rozdział dotyczący enteropatii z utratą białka jest jak gdyby „doklejony” do pozostałej, bardzo spójnej reszty pracy. Może aby je powiązało należało zbadać hipotezę dotyczącą udziału mechanizmów hemodynamicznych w występowaniu tej patologii i porównać grupy z i bez enteropatii pod względem analizowanych parametrów echo, rezonansu magnetycznego oraz oceny czynnościowej?

Podsumowując:

Rozprawę doktorską lek. Justyny Rybickiej oceniam niezwykle wysoko. Mam poczucie wielkiej unikalności poruszanej problematyki oraz poważnych implikacji klinicznych jakie ta praca wnosi. Wyciągnęłam z niej bardzo istotne wnioski, które wpłyną na moje własne decyzje kliniczne w przyszłości. Autorka wykazała się umiejętnością przedstawienia założeń pracy, zgromadzenia materiału badawczego, a następnie krytycznego przeanalizowania uzyskanych wyników oraz formułowania wniosków.

Praca spełnia kryteria rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i niniejszym wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Kardiologii w Warszawie o dopuszczenie lek med. Justyny Rybickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. **W mojej opinii niniejsza praca doktorska spełnia wszelkie kryteria jej wyróżnienia, o co wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu.**

Białystok, 16.05.2015

Prof. dr hab. med. Bożena Sobkowicz  
Klinika Kardiologii  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku