Recenzja

Tytuł rozprawy doktorskiej: **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**

Autor: lek. med. Justyna Rybicka

Promotor: profesor nadzw. dr hab. n. med. Mirosław Kowalski

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych pod tytułem „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" lekarza medycyny Justyny Rybickiej jest wynikiem jej szczególnych profesjonalnych zainteresowań problemami pacjentów dorosłych z wadami wrodzonymi serca, w tym wykorzystania współczesnych metod diagnostycznych, przede wszystkim echokardiograficznych.

Praca zawarta jest na 106 stronach, ma klasyczny układ pracy doktorskiej. Obejmuje czternaście rozdziałów – wprowadzenie, hipotezy badawcze, cele pracy, materiał i metody, analiza statystyczna, wyniki, omówienie wyników i dyskusja, podsumowanie, ograniczenia pracy, wnioski, streszczenie, spis tabel (12 tabel), spis rycin (16 rycin), piśmiennictwo (103 pozycje merytorycznie dobranego współczesnego piśmiennictwa) – poprzedzonych wykazem zastosowanych w Pracy skrótów.

Operacja Fontana, stanowiąca połączenie różnymi technikami chirurgicznymi głównych żył systemowych z tętnicami płucnymi z pominięciem komory podpłucnej jest od ponad 40 lat powszechnie zaakceptowanym paliatywnym leczeniem dzieci z bardzo zróżnicowaną morfologicznie grupą złożonych wad wrodzonych serca typu czynnościowo pojedynczej komory. Stworzone w wyniku operacji krążenie, oparte na funkcji jednej komory, odbiega istotnie od krążenia dwukomorowego pod względem anatomicznym, hemodynamicznym i czynnościowym.

Patofizjologia tzw. krążenia fontanowskiego w istotnej mierze tłumaczy istniejące u każdego pacjenta potencjalne ryzyko wystąpienia w różnym okresie po operacji kaskady wielu rozmaicie nasilonych i często powiązanych ze sobą powikłań. Przewlekle podwyższone systemowe ciśnienie żylne, zmniejszone obciążenie wstępne czynnościowo pojedynczej komory i wtórnie do tego obniżenie rzutu systemowego, zmiany anatomiczne i czynnościowe wtórne do wykonanych w różnych okresach technik operacyjnych oraz do pierwotnej wady serca stanowią najważniejsze tło dla zmian obserwowanych w odległym okresie po leczeniu. Zaburzenia funkcji wątroby z jej narastającym włóknieniem i podwyższonym ryzykiem zmian nowotworowych, zaburzeniami w zakresie syntezy czynników krzepnięcia nasilające zaburzenia zatorowo-zakrzepowe, dysfunkcja, przede wszystkim rozkurczowa komory jednoznacznie ograniczająca przepływ płucny i wtórnie rzut systemowy, brak pulsacyjnego przepływu płucnego doprowadzający do zmiany fizjologicznej stymulacji czynnościowej śródbłonka, skomplikowana i nie do końca poznana w sensie patofizjologicznym jelitowa utrata białka oraz szereg innych stanowią o tym, że powszechnie uznaje się pacjentów leczonych metodą Fontana (uwzględniając wszelkie modyfikacje chirurgiczne) za najbardziej wymagającą z profesjonalnego punktu widzenia, jednocześnie w sposób naturalny narastającą liczbowo grupę. Prowadzenie prac badawczych przyczynia się do pogłębiania wiedzy dotyczącej tych pacjentów, a co za tym idzie możliwości przewidywania zdarzeń i planowania leczenia. Z tych powodów wybór tematu

pracy doktorskiej przez lekarza medycyny Justynę Rybicką zasługuje na szczególne uznanie, jest tematem ważnym i aktualnym, chociaż bardzo trudnym.

We wprowadzeniu Doktorantka w skondensowany, zrozumiały sposób przedstawiła niezbędny dla czytelnika zakres informacji dotyczący: wad z grupy czynnościowo pojedynczej komory kwalifikowanych do leczenia metodą Fontana, anatomii i patofizjologii krążenia fontanowskiego, a przede wszystkim aspektów stanowiącym główną tematykę pracy czyli enteropatii z jelitową utratą białka oraz badaniom echokardiograficznym i metodą rezonansu magnetycznego w diagnostyce zaburzeń czynnościowych po operacji Fontana. Najprawdopodobniej planowo, ze względu na brak takich pacjentów w badanej grupie, nie wspomniała o wadach z grupy czynnościowo pojedynczej komory z pierwotnie dużym/zwiększonym przepływem płucnym, które wymagają innego leczenia etapowego przed ostateczną operacją typu Fontana, a w których mogą dodatkowo występować zmiany w naczyniach płucnych wtórne do pierwotnie zwiększonego przepływu płucnego, co w sposób oczywisty wpływa na wyniki odległe.

Dla przeprowadzenia oceny czynnościowej krążenia fontanowskiego Autorka wyznaczyła następujące cele szczegółowe

1. Ocena funkcji skurczowej pojedynczej komory u pacjentów po operacji Fontana za pomocą badania echokardiograficznego z wykorzystaniem technik tkankowych i rezonansu magnetycznego serca.
2. Ocena funkcji rozkurczowej pojedynczej komory u pacjentów po operacji Fontana za pomocą badania echokardiograficznego z wykorzystaniem technik tkankowych.
3. Ocena wydolności fizycznej pacjentów po operacji Fontana za pomocą testu ergospirometrycznego.
4. Ocena objętości przepływów krwi przez aortę i tętnice płucne w rezonansie magnetycznym.
5. Porównanie wartości stężeń „nowych" biomarkerów stanu zapalnego u pacjentów po operacji Fontana z enteropatią i bez enteropatii z utratą białka do przewodu pokarmowego.

Dla osiągnięcia postawionych celów Doktorantka poddała analizie badania wykonane u 40 dorosłych chorych (16 kobiet, 24 mężczyzn; średni wiek 26.3 ± 5.9 lat) z czynnościowo pojedynczą komorą, w średnio 17.6+/-4.8 lat po operacji Fontana, hospitalizowanych w Klinice Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii Warszawie w latach 2012-2013. Kryteria włączenia stanowiły: czynnościowo pojedyncza komora, stan po operacji Fontana i pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu. Wyłączeni z badania byli: pacjenci w okresie krótszym niż 6 miesięcy od ostatniej operacji oraz obciążeni dodatkowymi problemami medycznymi, których współistnienie mogłoby zaburzać interpretację wyników zaplanowanych badań. W badanej grupie dominowali pacjenci z czynnościowo pojedynczą komorą typu komory lewej (75%), natomiast najczęstszym typem operacji Fontana była tzw. tunel boczny (50%). 90% przebadanych pacjentów pozostawało w I i II klasie wydolności NYHA. Enteropatię z jelitową utratą białka stwierdzono u 18% (n=7) włączonych do badania.

U wszystkich poza badaniem przedmiotowym, wykonano badanie echokardiograficzne, w tym tkankową echokardiografię doplerowską, rezonansu magnetycznego, ergospirometryczne oraz badania laboratoryjne. Dla potrzeb opracowania z wykonanych badań Doktorantka właściwie wybrała parametry, które dają możliwość ustosunkowania się do postawionych w Pracy hipotez badawczych. Przyjęta przez Doktorantkę metodyka badań została wystarczająco dokładnie przedstawiona, a poprzez zastosowanie szeregu analiz statystycznych umożliwiła na formułowanie ocen i znalezienie zależności.

Otrzymane wyniki lek med. Justyna Rybicka przedstawiła w formie przejrzystych wykresów i tabel skomentowanych w tekście pracy. Należy podkreślić, że Doktorantka w dojrzały sposób zinterpretowała wyniki swoich badań, posługując się bardzo sprawnie argumentami z bieżącej literatury tematu, co zawarła w liczącym 20 stron omówieniu wyników i dyskusji. Ostatecznie przedstawiła następujące wnioski, które odpowiadają wyznaczonym celom szczegółowym

Wnioski:

1. Wykazano, że wybrane parametry echokardiografii tkankowej, które charakteryzują funkcję skurczową i rozkurczową pojedynczej komory pozwalają na różnicowanie pacjentów w zależności od typu komory oraz wykonanego zespolenia.
2. Echokardiografia tkankowa odzwierciedla stopień upośledzenia wydolności fizycznej chorych po operacji Fontana a jej parametry korelują z parametrami uzyskanymi w czasie testu ergospirometrycznego.
3. W ocenie wydolności fizycznej chorych po operacji Fontana, istotne znaczenie ma badanie metodą rezonansu magnetycznego oceniającego przepływ krwi przez aortę i tętnice płucne oraz wykazano, że objętość przepływu krwi przez aortę jest niezależnie związana z maksymalnym pulsem tlenowym.
4. Podwyższone wartości biomarkerów stanu zapalnego: hsIL-10 i hsTNF-α mają związek z występowaniem enteropatii z utratą białka, a hsTNF-α jako jedyny z badanych parametrów zapalnych okazał się niezależnym predyktorem enteropatii.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska jest jedną z nielicznych w Polsce podejmujących temat problemów wad wrodzonych serca u dorosłych pacjentów, a wręcz unikalną poświęconą tematyce problemów pacjentów po operacji Fontana, uznanych na całym świecie za najtrudniejszych.

Wykazanie możliwości oceny krążenia fontanowskiego przy zastosowaniu współczesnych metod diagnostycznych, a przede wszystkim echokardiografii tkankowej mają istotne znaczenie poznawcze i praktyczne, chociaż oczywiście wymagają dalszych prac i uszczegółowień. Wykazanie istotności hsTNF-α jako parametru stanowiącego predyktor PLE jest bardzo ważnym wnioskiem z opracowania, wskazującym na zasadność włączenia tego oznaczenia do standardu diagnostycznego pacjentów po operacji Fontana.

Warto pamiętać, że pacjenci stanowiący przedmiot opracowania byli średnio ponad 17 lat po operacji typu Fontana. 90% z nich było w grupie I i II wydolności NYHA. Zgodnie z danymi z literatury w okresie ponad 10 lat po takim leczeniu tylko około 55% pacjentów tak dobra wydolność. Należy więc uznać, że przebadani pacjenci byli bardzo dobrze zaadaptowani do krążenia fontanowskiego, a wykazane przez Doktorantkę zmiany miały wielokrotnie charakter przedkliniczny. Wskazuje to na konieczność kontynuowania badań dla oceny ewentualnego narastania zaburzeń w dalszej obserwacji, co byłoby zgodne z patofizjologią krążenia fontanowskiego, a jednocześnie mogłoby umożliwić wczesne działania terapeutyczne.

Uwagi i komentarze recenzenta

1. Objęta analizą grupa 40 pacjentów po operacji typu Fontana jest bardzo zróżnicowana pod względem morfologii oraz typu operacji co umożliwia wystąpienie pewnych uproszczeń interpretacyjnych wyników wykonanych badań. I tak na przykład w omawianiu wyników warto jest wziąć pod uwagę rodzaj wykonanej operacji, która ze względu na technikę i zakres działania chirurgicznego może wpływać na ocenę np. parametrów ruchu pierścienia zastawki przedsionkowo-komorowej. W odniesieniu do oceny pojemności zarówno końcoworozkurczowej, jak końcowoskurczowej w czynnościowo pojedynczej komorze nawet badanie metodą rezonansu magnetycznego jest obciążone błędem wynikającym z nieprawdopodobnie zróżnicowanej morfologii wad w tej grupie, przyjętego protokołu manualnego zarysowywania konturów jamy komory obejmującej zarówno dominującą komorę, jak komorę hipoplastyczną czy jamę odpływową, braku standardu w uwzględnianiu lub pomijaniu w obrysie czasami istotnego beleczkowania komory czy np. częściowo zachowanej przegrody międzykomorowej. Wydaje się, że z tych powodów przepływy w naczyniach, np. w aorcie oraz tętnicach płucnych są bardziej jednoznacznymi parametrami czynności komory.

2. W tabeli nr 1 wskazane byłoby uwzględnienie dokładnych rozpoznań wad operowanych metodą Fontana. Podane nazwy odpowiadają dość dużym grupom wad, których kwalifikowanie do operacji Fontana musi być uzasadnione, a szczegółowe rozpoznanie jest najczęściej tym uzasadnieniem. Rozpoznanie PS – stenoza płucna, to szczególny przykład podania najprawdopodobniej tylko części rozpoznania. Umieszczenie w tej samej tabeli informacji dotyczących ewentualnych operacji poprzedzających wykonanie operacji typu Fontana jest istotne dla odtworzenia pełnego obrazu problemów terapeutycznych, ale także dla rozumienia szeroko przez Doktorantkę omawianego procesu zmian adaptacyjnych komory, w tym powstawania zaburzeń jej funkcji.
3. Sugerowałabym w pierwszym wniosku zastąpienie sformułowania „pozwalają na różnicowanie pacjentów" na „wykazują różnice zależne od typu komory oraz wykonanego typu operacji Fontana"

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości opracowania.

Doktorantka w pełni udowodniła, że potrafi prowadzić pracę naukową. Praca jest napisana przystępnym, profesjonalnym językiem, bardzo starannie zaprojektowana i wydana. Zawiera dobrze dobrane, wysokiej jakości ryciny, jednoznacznie ilustrujące poruszane w tekście aspekty oraz czytelne tabele i wykresy przedstawiające wyniki i zależności statystyczne poszczególnych danych.

Przedstawiona do recenzji Praca Doktorska stanowi istotny wkład do współczesnej diagnostyki echokardiograficznej wad wrodzonych serca u dorosłych po operacji Fontana. Jest samodzielnym dorobkiem lekarza medycyny Justyny Rybickiej.

Praca odpowiada wymogom pracy na stopień doktora nauk medycznych. Wnoszę, więc do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Kardiologii o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

19.05.2015

dr hab. n. med.
GRAŻYNA BRZEZIŃSKA-RAJSZYS
specjalista chorób dzieci
kardiolog dziecięcy
Nr identyf. PWZ 6881291