

Recenzja pracy lek med. Pawła Cześniewicza „ Czynniki wpływające na rozwój nieprawidłowych połączeń naczyniowych oraz wyniki ich przezskórnego leczenia u pacjentów przed końcowym etapem leczenia sposobem Fontany”.

Przesłana do recenzji rozprawa doktorska porusza bardzo istotny temat leczenia pacjentów z tzw. pojedynczą komorą leczonych traktem Fontanowskim. Jej autor podjął się bardzo trudnego zadania, gdyż jest to bardzo różnorodna grupa pacjentów. Leczenie tą metoda jest etapowe i wiele różnorodnych czynników wpływa na jego wyniki. Analizowany temat jest bardzo istotny z powodu stale rosnącej populacji pacjentów leczonych tą metodą. Tytułowy problem nieprawidłowych połączeń naczyniowych i wyników ich przezskórnego leczenia jest tylko częścią ogromnej pracy, jaką wykonał autor. Rozprawa ma znacznie szerszy aspekt, porusza wiele innych zagadnień dotyczących leczenia tej grupy pacjentów. W swojej pracy autor ocenia również aspekty echokardiografii i farmakoterapii tej wady. Dzięki temu temat rozprawy został przeanalizowany bardzo gruntownie i wieloczynnikowo.

Praca obejmuje 93 strony wydruku komputerowego o typowym dla rozpraw doktorskich układzie. Praca wzbogacona jest 24 bardzo bogatymi w dane tabelami oraz 10 czytelnymi rycinami.

We wstępie autor wyczerpująco przedstawia zasady leczenia pacjentów z czynnościowo pojedynczą komorą. Opisuje kolejne etapy leczenia operacyjnego i zasady kwalifikacji do leczenia. Przedstawia rolę nieprawidłowych połączeń tętniczo-tętnicznych systemowo-płucnych, które są tematem pracy. Wstęp stanowi istotny element niezbędny do zrozumienia tematyki i wystarczająco wprowadza do dalszych własnych opracowań Doktoranta.

Na uwagę zasługuje materiał pracy – grupa aż 106 pacjentów z funkcjonalnie pojedynczą komorą po drugim etapie leczenia chirurgicznego, co jak na tą wadę jest dużym materiałem. W analizowanej grupie dominują pacjenci z zespołem niedorozwoju lewego serca (n=47), a pozostali reprezentują aż 9 różnych wad serca o morfologii pojedynczej komory. W analizowanej grupie dominowała morfologia prawej komory. Aż 75% badanych to chłopcy, co jest zgodne z danymi literaturowymi o przewadze płci męskiej w tym typie wad. Autor dokonuje retrospektywnej analizy wykonanych zabiegów kardiochirurgicznych na 1 etapie leczenia. Przedstawia dane dotyczące stosowanych leków zarówno tych wpływających na układ krążenia jak i stosowanych w profilaktyce przeciwzakrzepowej.

Wyniki pracy są dobrze udokumentowane a metody statystyczne dobrane prawidłowo.

Autor rozprawy w tabeli 9 przedstawia zakres i ilość wykonanych zabiegów interwencyjnych na poszczególnych etapach leczenia oraz wykonanych cewnikowań diagnostycznych serca. Łącznie jest to imponująca ilość 203 cewnikowań diagnostycznych i aż 385 zabiegów interwencyjnych (13 różnych rodzajów zabiegów). Tabela 10 przedstawia procentowy rozkład najczęściej wykonanych zabiegów interwencyjnych w badanej grupie. Do dalszej analizy autor wybrał 158 cewnikowań serca oraz 330 różnych zabiegów interwencyjnych wykonanych pomiędzy drugim a trzecim etapem leczenia chirurgicznego. Autor słusznie wyłączył z analizy cewnikowania oraz zabiegi interwencyjne wykonane w trybie pilnym lub podczas zabiegów hybrydowych oraz te, w których nie dysponował pełnymi danymi hemodynamicznymi lub antropometrycznymi. Słusznie z grupy analizowanej zostali również wykluczeni pacjenci z brakiem żyły głównej dolnej. Dzięki temu autor uzyskał bardzo dobrze dobraną analizowaną grupę. Cenną zaletą analizowanego materiału poza jego liczebnością jest sygnalizowany również przez autora fakt, że zabiegi zostały przeprowadzone przez ten sam zespół interwencyjny. Jak wynika z analizy nielicznych powikłań wykonanych zabiegów jest to zespół o bardzo dużym doświadczeniu.

Bardzo podoba mi się, że autor pracy poszukiwał różnych możliwych przyczyn mogących wpływać na wyniki leczenia pacjentów z pojedynczą komorą. Dlatego dokonał analizy badanej grupy dzieląc ją na podgrupy w zależności od morfologii pojedynczej komory, rodzaju wady, leczenia sildenafilem, przyjmowania leków wpływających na układ krążenia.

Analiza badanej grupy w zależności od typu morfologicznego pojedynczej komory pozwoliła na wyciągnięcie wniosków, że pacjenci o morfologii prawej komory przyjmowali więcej leków wpływających na układ krążenia, mieli istotnie wyższy poziom NT-proBNP oraz gorszą funkcję skurczową komory badaniu echokardiograficznym. Wszystkie te czynniki sprawiają, że grupa pacjentów o morfologii prawej komory cechuje się znacznie gorszymi wynikami leczenia i gorszym rokowaniem.

Poruszył również temat stosowania sildenafilu u pacjentów leczonych traktem Fontanowskim. Pomimo licznych informacji o stosowaniu takiego leczenia mało jest prac analizujących jego wpływ na zmiany hemodynamiczne w krążeniu płucnym i systemowym. W pracy wykazano, że pacjenci leczeni sildenafilem częściej byli poddawani cewnikowaniu serca oraz częściej mieli wykonywane zabiegi interwencyjne (w szczególności poszerzenia zwężonych tętnic płucnych czy zamknięciu nieprawidłowych połączeń tętniczo-tętnicznych systemowo-płucnych). Wynika to prawdopodobnie z faktu, że w grupie tej intensywniej poszukiwano możliwości na obniżenie podwyższonego ciśnienia w tętnicy płucnej. Stwierdzone w grupie przyjmujących sildenafil wyższe ciśnienie w tętnicy płucnej było właśnie wskazaniem do włączenia tego leku. Niższy opór systemowy w tej grupie może wynikać jak

slusznie autor zauwazyl w dyskusji z innego mechanizmu dzialania tego leku niz w grupie pacjentow z nadciśnieniem płucnym, które jest głównym wskazaniem do jego stosowania.

Analiza w zależności od rodzaju wady wykazała, że pacjenci z zespołem niedorozwoju lewego serca mają w porównaniu z pacjentami z innymi wadami gorsze parametry niewydolności serca jak i morfometryczne. Są oni jednak w młodszym wieku kwalifikowani do drugiego etapu leczenia. W tabelach 15-17 autor wykazał że morfologia komory nie ma wpływu na kwalifikację do operacji sposobem Fontany, a w tabeli 18, że również na ryzyko zgonu.

W dalszej analizie autor wykazał, że pacjenci, u których stwierdzono nieprawidłowe połączenia naczyniowe charakteryzują się wyższym średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej przy porównywalnym ciśnieniu zaklinowania. Przekłada się to na wyższy średni gradient przepływowy oraz wyższy opór płucny. Jest to szczególnie istotne przy kwalifikacji do zabiegu kardiochirurgicznego. Niepodwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej oraz niskie opory płucne są najistotniejszym parametrem hemodynamicznym. Zbyt wysokie ciśnienie w tętnicy płucnej może być przyczyną dyskwalifikacji od zabiegu typu Fontana. Ważnym spostrzeżeniem wynikającym z pracy jest wykazanie braku różnic w minimalnych średnicach naczyń płucnych pomiędzy grupą z MAPCA's a grupą bez tych połączeń, co świadczy, że zwężenia tętnic płucnych same w sobie nie są przyczyną powstawania nieprawidłowych połączeń naczyniowych tętniczo-tętnicznych systemowo płucnych.

Analizę wpływu parametrów echokardiograficznych, hemodynamicznych i morfometrycznych na powstawanie nieprawidłowych połączeń autor zawarł w tabeli nr 19. Uzyskane dane pokazują, że pacjenci z MAPCA mają niższą saturację niż pacjenci bez tych połączeń. W dalszej analizie autor wykazał, że saturacja wzrasta po ich zamknięciu. Najistotniejszym wydaje się wykazanie w toku dalszej analizy, że zabiegi przezskórne zamknięcia nieprawidłowych połączeń tętniczo-tętnicznych systemowo-płucnych przyczyniają się do istotnej zmiany parametrów hemodynamicznych (obniżenie ciśnienia w łożysku płucnym), przez co pacjenci częściej kwalifikowani są do ostatecznego etapu zabiegu, co przekłada się również na mniejszą ilość zgonów. Spostrzeżenie to ma zatem bardzo ważne implikacje kliniczne.

Pragnę zwrócić uwagę, że analizowana w tabeli 19 liczba N z nieprawidłowymi połączeniami MAPCA i bez nich nie jest liczbą pacjentów, a liczbą wykonanych cewnikowań co nie jest jasno zaznaczone w tabeli. W ostatnich 5 wierszach tabeli przedstawiających ilość zabiegów interwencyjnych, ilość zamknięć MAPCA's oraz ich rozkład na prawe i lewe płuco dane wpisane są odwrotnie.

Dalszą analizę nieprawidłowych MAPCA's przeprowadzono w zależności od docelowego źródła ich zaopatrywania. Bardzo ciekawa analiza MAPCA's zaopatrujących tylko płuco prawe, tylko płuco lewe

lub oba płuca w porównaniu do grupy bez istotnych nieprawidłowych połączeń tętniczo-tętnicznych została przedstawiona na rycinach 3-6. Szkoda tylko, że brak jest w tym miejscu komentarza analizującego uzyskane wyniki.

Bardzo ciekawym aspektem pracy jest analiza wpływu przezskórnego zamknięcia nieprawidłowych połączeń naczyniowych oraz innych zabiegów interwencyjnych na kwalifikację do operacji sposobem Fontana oraz śmiertelność w tej grupie. Analizę tę przeprowadzono w oparciu o grupę 26 pacjentów, którzy po przezskórnym zamknięciu nieprawidłowych połączeń tętniczo-tętnicznych systemowo-płucnych mieli przed operacją sposobem Fontany wykonane kolejne cewnikowanie serca. Analiza wykazała, że zabieg zamknięcia tych nieprawidłowych połączeń spowodował spadek średniego ciśnienia płucnego, ciśnienia końcowo-rozkurczowego w pojedynczej komórce, ciśnienia zaklinowania kapilar płucnych a także średniego gradientu przezpłucnego.

Praca zawiera bardzo ciekawą dyskusję, w której autor poszukuje rozwiązań i wyjaśnień uzyskanych wyników. Na zagadnienia patrzy w sposób bardzo szeroki poszukując różnych przyczyn stwierdzonych nieprawidłowości. Autor właściwie dobiera dowody przy omawianiu wyników swojej pracy. Krytyczną analizę wyników badań własnych konfrontuje z wynikami innych autorów. Świadczy to o doświadczeniu zarówno klinicznym jak i naukowym autora. Wyjaśnień poszukuje również w cytowanym piśmiennictwie, trafnie dobierając zarówno pozycje potwierdzające jego wnioski jak i będące w opozycji. Praca zawiera 58 pozycji poprawnie cytowanego piśmiennictwa. Są to pozycje zarówno historyczne, istotne dla wykazania naturalnego przebiegu wady jak i zmieniających się wyników leczenia. W liście cytowanego piśmiennictwa znajdują się również najnowsze publikacje. Wykazał się dobrą znajomością piśmiennictwa krajowego i światowego dotyczącego omawianego zagadnienia. W tym miejscu pragnę zasugerować, aby pozycje piśmiennictwa cytować zbiorczo, a nie każdą w osobnym nawiasie.

Jak sam zauważa autor nie wszystkie nieprawidłowości wynikające z krążenia fontanowskiego miały szansę zaistnieć w analizowanej grupie, a więc w grupie pacjentów do 18 rż. Z tego względu popieram sugestię autora o konieczności kontynuowania tych badań u pacjentów starszych.

Pracę kończy 5 poprawnie sformułowanych wniosków, które w pełni odpowiadają postawionym celom pracy.

Praca napisana jest poprawnym językiem. Nie dopatrzyłem się błędów językowych ani stylistycznych.

Uwagi do pracy mają głównie charakter edytorski i nie umniejszają wartości pracy. W wykazie skrótów proponuję zamieścić angielskie odpowiedniki skrótów, a dopiero potem ich odpowiedniki polskie. Skrót AVSD – przetłumaczono jak o niezbalansowany kanał przedsionkowo-komorowy, a

przecież w tym skrócie nie ma informacji o jego niezbalansowaniu. Dwukrotnie umieszczono skróty dla średniego ciśnienia płucnego oraz średniego gradientu przepłucnego za każdym razem przypisując im inny skrót. Brak jest skrótu jednostek Wood'a używanych później w tekście.

Wykaz tabeli i rycin sugeruję, aby umieścić na końcu pracy.

W tabeli 1 i 2 proponuję obok podanych liczebności umieścić ich wartość procentową, co ułatwi ich czytelność. W tabeli 8 gdzie autor podaje funkcję skurczową komory warto obok wartości łącznych podać dane dla poszczególnych typów morfologii komory (prawa i lewa).

W tabeli 10 obok wartości procentowych pacjentów u których wykonano procedury interwencyjne można podać ilości pacjentów (wiem że wartości te podane są już w tabeli 9, ale nie zaszkodzi podać je również w tej tabeli). W tabeli 11 proponuję poprawnie nazwać kolumny pacjentów nieprzyjmujących i przyjmujących sildenafil (zamiast Mean NIE i Mean TAK).

Praca wydaje się, że dotyczy bardzo wąskiego zagadnienia, ale tak jak pisałem praca to gruntowna analiza całego dotychczasowego procesu leczenia tej grupy pacjentów zarówno chirurgicznego jak i interwencyjnego oraz farmakologicznego. Analizowany materiał mógłby być tematem kilku rozpraw naukowych. Z tych informacji autor stara się wywnioskować, które z czynników wpływają na rozwój nieprawidłowych połączeń tętniczo-tętnicznych systemowo-płucnych oraz jaki jest efekt ich przezskórnego zamykania zarówno na parametry hemodynamiczne jak i na dalsze leczenie pacjentów (kwalifikacja do ostatecznego etapu leczenia). Wykazał się umiejętnością wyciągania z badań wniosków mających pełne uzasadnienie w przedstawionych, przeanalizowanych wynikach.

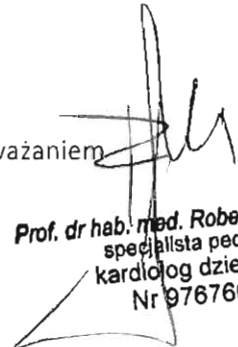
Rozprawa doktorska bardzo mi się podoba, jest logicznie zaplanowana, rzetelnie wykonana i bardzo dobrze napisana. Praca jest źródłem wielu bardzo ciekawych informacji na temat tej wady, zasad kwalifikacji i metod jej leczenia. W bardzo ciekawy sposób autor wykazał rolę zabiegów przezskórnego zamykania nieprawidłowych połączeń naczyniowych u pacjentów przed końcowym etapem leczenia sposobem Fontany. Lek med. Paweł Cześniewicz wykazał się zdolnością wyboru właściwych celów badawczych, dotyczących aktualnych, ważnych i nie do końca rozwiązanych problemów pacjentów z czynnościowo pojedynczą komorą leczonych traktem fontanowskim.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek med. Pawła Cześniewicza pt: „Czynniki wpływające na rozwój nieprawidłowych połączeń naczyniowych oraz wyniki ich przezskórnego leczenia u pacjentów przed końcowym etapem leczenia sposobem Fontany” spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. z dnia 2017 r., poz. 1789). W związku z powyższym wnoszę do Rady

Dyscyplin Nauk Medycznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o dopuszczenie lek med. Pawła Czeźniewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, ze względu na wysoki poziom naukowy pracy, jej wysoką przydatność kliniczną, oryginalność uzyskanych wyników oraz dojrzałość przeprowadzonej analizy naukowej – zwracam się do Rady Dyscyplin Nauk Medycznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o wyróżnienie pracy.

Z poważaniem



Prof. dr hab. med. Robert Sabiniewicz
specjalista pediatra
kardiolog dziecięcy
Nr 9767600

Gdańsk dnia 24-03-2020