Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Katedra i Klinika Kardiologii Dziecięcej
40 - 752 Katowice ul. Medyków 18
tel. 032 207 18 55 fax 032 207 10 54

Katowice, 12 sierpnia 2019 r.

Prof. dr hab. n. med. Lesław Szydłowski
Kierownik Katedry i Kliniki Kardiologii Dziecięcej
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Natalii Dłużniewskiej pt. „Obserwacja odległa dorosłych chorych po operacji tetralogii Fallota w dzieciństwie" opartej na monotematycznym cyklu 3 prac

Przedstawiona do oceny dysertacja powstała w oparciu o monotematyczny cykl trzech artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed oraz znajdujących się na liście Journal Citation Reports (Thomson Reuters, Clarivate Analytics).
Niniejsza praca doktorska zgodna jest z nowymi przepisami dotyczącymi postępowań wszczętych po 30 kwietnia 2019 r
Prace uzyskały łącznie 34 punkty MNiSW oraz IF 1,652

Aktywność naukowa doktorantki jest znaczna, bowiem jest autorem również innych prac które nie zostały włączone do monotematycznego cyklu, dla których liczba punktów MNiSW wynosi 124 zaś IF= 5,848. Łącznie, dotychczasowy dorobek naukowy doktorantki to 14 publikacji i 3 streszczenia zjazdowe dla których liczba punktów MNiSW wynosi 158, zaś IF=7,5

Prace włączone w cykl tematyczny:

1: „Effect of ventricular function and volumes on exercise capacity in adults with repaired Tetralogy of Fallot" Dłużniewska N., Podolec P., Miszalski-Jamka T., Krupiński M., Banyś P., Urbańczyk M., Suder B., Kopeć G., Olszowska M., Tomkiewicz-Pająk L. Indian Heart Journal 2018; 70(1): 87–92 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2017.07.021

2: „Quality of life in adults with repaired tetralogy of Fallot" Dłużniewska N., Podolec P., Olszowska M., Weryński P., Suder B., Kopeć G., Tomkiewicz-Pająk L. Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2018; 15 (2): 107–113 DOI: https://doi.org/10.5114/kitp.2018.76476

3: „Long-term follow-up in adults after tetralogy of Fallot repair" Dłużniewska N., Podolec P., Skubera M., Smaś-Suska M., Pająk J., Urbańczyk-Zawadzka M., Płazak W., Olszowska M., Tomkiewicz-Pająk L. Cardiovascular Ultrasound 2018; 16: 28 DOI: https://doi.org/10.1186/s12947-018-0146-7

Zespół Fallota (ToF) jest najczęstszą wrodzoną siniczą wadą serca i stanowi około 10% wszystkich przypadków wrodzonych wad serca u dzieci.
Zaburzenia hemodynamiczne zależą głównie od stopnia zwężenia drogi wypływu z prawej komory serca, jak również rozwoju łożyska naczyń płucnych.
Przebieg naturalny wady zawiera całą gamę objawów, większość z nieoperowanych nie dożywa 40 lat, natomiast po korekcji chirurgicznej 35-letnie przeżycie wynosi około 85%.
Jedynym właściwym postępowaniem jest leczenie operacyjne i w zależności od anatomii serca oraz wieku pacjenta może to być leczenie paliatywne lub korekcja jedno lub wieloetapowa.

Pierwszą operację paliatywną wykonał Alfred Ballock w 1944 która polegała na połączeniu tętnicy podobojczykowej z tętnicą płucną. Celem operacji było zwiększenie napływu do łożyska płucnego, dzięki czemu uzyskano spektakularne zmniejszenie sinicy ośrodkowej.

Po wielu latach rozpoczęto leczenie polegające na jednoczasowym poszerzeniu drogi wypływu z prawej komory z równoczesnym zamknięciem ubytku międzykomorowego. Dzisiaj preferuje się wykonanie tej operacji w sposób dwuetapowy.

Dzieci z zespołem Fallota po operacyjnym leczeniu wady wymagają kontroli przez całe życie. Rośnie zatem populacja młodocianych po operacyjnym leczeniu wad wrodzonych serca (GUCH), którzy po ukończeniu 18 roku życia stają się osobami pełnoletnimi, natomiast prezentują problemy z którymi borykali się w wieku dziecięcym. Nierzadko zachodzi konieczność powtórnych operacji, zabiegów kardiologii interwencyjnej, leczenia arytmii serca, niewydolności serca itd.

Lek med. Natalia Dłużniewska, asystentka w Klinice Chorób Serca i Naczyń Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medium w sposób szczególny zajęła się problematyką pacjentów z zespołem Fallota po operacji wady w wieku dziecięcym.

Postawiła sobie za cel ocenę rodzaju powikłań odległych oraz częstości ich występowania u dorosłych chorych po operacji tetralogii Fallota, ocenę jakości życia u tych chorych, jak również określenie funkcji prawej i lewej komory oraz wpływu niedomykalności zastawki tętnicy płucnej na wydolność fizyczną dorosłych po operacji tetralogii Fallota.

Do badania włączyła kolejnych 143 pełnoletnich pacjentów z rozpoznaną wrodzoną wadą serca – tetralogia Fallota oraz poddanych korekcji chirurgicznej wady w dzieciństwie, będących w opiece Poradni Wad Wrodzonych oraz hospitalizowanych w Klinice Chorób Serca i Naczyń KSS im. Jana Pawła II w Krakowie.

Grupę kontrolną stanowili zdrowi, dobrani pod względem płci i wieku ochotnicy.
Badanie przeprowadzono według przygotowanego protokołu badania uwzględniającego m. innymi badanie przedmiotowe i podmiotowe, rodzaju przebytej operacji, badanie fizykalne, uwzględniające klasę czynnościową wg NYHA.
U każdego wykonano badanie echokardiograficzne przezklatkowe, w którym oceniono funkcję prawej i lewej komory oraz funkcję zastawek przedsionkowo-komorowych i głównych pni tętniczych.
Badaniem rezonansu magnetycznego serca oceniono parametry takie jak: masa, objętość i wymiar prawej komory, masa, objętość i wymiar lewej komory, frakcję wyrzutową prawej i lewej komory, powierzchnię prawego oraz lewego przedsionka.
Kolejnymi badania i były: 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera, test spiroergometryczny na bieżni ruchomej z uwzględnieniem szczytowego zużycia tlenu – VO2peak (ml/kg/min), szczytowego wentylacyjnego ekwiwalentu dwutlenku węgla – VE/VCO2peak, oraz czasu trwania wysiłku – T (min) celem obiektywnej oceny wydolności fizycznej grupy badanej, wykonane przy użyciu modyfikowanego protokołu Bruce'a
Zastosowano również Kwestionariusz Jakości Życia SF-36
We wszystkich pracach zastosowano właściwe testy statystyczne.

Analiza artykułów:

W artykule Nr 1 „Effect of ventricular function and volumes on exercise capacity in adults with repaired Tetralogy of Fallot" Autorka wykazała, że późnym powikłaniem korekcji ToF w dzieciństwie jest niedomykalność zastawki tętnicy płucnej, z wtórnym powiększeniem prawej komory. Doktorantka dokonała również analizy funkcji komory i wpływu na komorę lewą. Przedstawiła również zastosowanie MR do oceny prawej komory pod kątem kwalifikacji do wymiany zastawki tętnicy płucnej. Wykazano, że w porównaniu z grupa

kontrolną chorzy po operacyjnym leczeniu TOF mają znacznie obniżony poziom maksymalnego zużycia tlenu na szczycie wysiłku (VO2peak). Pacjenci po korekcji ToF mieli również niższe tętno na szczycie wysiłku.

Wykazała również, że stopień niedomykalności zastawki tętnicy płucnej ma wpływ nie tylko na prawą ale także na lewą komorę. W grupie z istotną niedomykalnością płucną wykazano pozytywną korelację pomiędzy czasem trwania wysiłku, a wymiarem rozkurczowym, wymiarem skurczowym, objętością końcoworozkurczową oraz końcowoskurczową lewej komory.

Doktorantka wysunęła wniosek, że dorośli chorzy po operacji ToF mają znacznie obniżoną tolerancję wysiłku fizycznego w porównaniu do populacji zdrowej, która związana jest z nieprawidłową funkcją prawej komory oraz najprawdopodobniej lewej komory, gdyż pomiędzy tymi komorami dochodzi do interakcji.

Artykuł Nr 2 pt „Quality of life in adults with repaired tetralogy of Fallot" dotyczny jakości życia pacjentów po operacji TOF.

Doktorantka posłużyła się ankietą SF-36 i stwierdziła, że samoocena poszczególnych domen zdrowia fizycznego oraz psychicznego znacząco różniła się w grupie badanej i kontrolnej. Samoocena fizycznych i psychicznych obszarów zdrowia była znacznie gorsza u pacjentów z ToF niż w grupie kontrolnej. Ponadto doktorantka wykazała, że istnieje silny związek między obiektywną oceną wydolności fizycznej a fizycznymi aspektami jakości życia. Co ciekawe, funkcja prawej komory oraz nasilenie niedomykalności zastawki tętnicy płucnej miały wpływ na jakość życia pacjentów. Autorka wyciągnęła wnioski mówiące, że dokładny obraz stanu zdrowia pacjentów po korekcji ToF powinien zawierać kompleksową ocenę zarówno jakości życia jak i wydolności fizycznej.

Artykuł Nr 3 pt „Long-term follow-up in adults after tetralogy of Fallot repair" dotyczy oceny odległej wyników leczenia 83 pacjentów z TOF (średnia wieku 30,5 ± 10,7 lat) w dwóch grupach w zależności od czasu od operacyjnego leczenia (< 25 lat i ≥ 25 lat). Retrospektywnie analizowano dane z badań: elektrokardiograficznego, testu spiroergometrycznego, badania echokardiograficznego i rezonansu magnetycznego serca.

Doktorantka wykazała, że długotrwałe przeżycie i stan kliniczny po chirurgicznej korekcji ToF w dzieciństwie są na ogół dobre, wyrażają się zadowalającym stanem klinicznym oraz dobrą wydolnością wysiłkową u pacjentów operowanych ponad 25 lat temu. Uzyskane wyniki wskazują również na to, że użytecznym i łatwym do zastosowania czynnikiem oceny funkcji prawej komory może być czas trwania zespołu QRS, obserwowano bowiem pozytywną korelację między czasem trwania zespołu QRS, a objętością końcoworozkurczową

prawej komory, indeksowaną objętością końcoworozkurczową prawej komory, masą prawej i lewej komory.

Z przedstawionych do oceny 3 prac Autorka wyciągnęła wspólne wnioski mówiące, że:

-dorośli chorzy po operacji ToF mają obniżoną tolerancję wysiłku fizycznego w porównaniu do populacji zdrowej

-obniżona tolerancja wysiłku fizycznego związana jest z nieprawidłową funkcją prawej komory oraz może być powiązana z dysfunkcją lewej komory, co sugeruje prawo- i lewokomorową interakcję

-bezpośrednie porównanie jakości życia osób dorosłych po naprawie ToF wskazuje, że funkcja prawej komory i nasilenie niedomykalności zastawki płucnej są związane z jakością życia pacjentów. Dodatkowo złożona ocena i instrumenty jakości życia powinny być stosowane razem, aby uzyskać dokładny obraz stanu zdrowia pacjentów po korekcji ToF

-długotrwałe przeżycie i stan kliniczny po chirurgicznej korekcji ToF w dzieciństwie są na ogół dobre a przedstawione obserwacje wskazują na optymistyczną funkcję kliniczną i wydolność wysiłkową u pacjentów operowanych ponad 25 lat temu.

Uwagi do Doktorantki:

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę, że nazwa wady – Tetralogia Fallota jest dokładnym tłumaczeniem z j. angielskiego- Tetralogy of Fallot. Tymczasem w wadzie tej główne anatomiczne nieprawidłowości są tylko dwie, a mianowicie duży ubytek międzykomorowy typu „malalignment" oraz podzastawkowe zwężenie drogi wypływu z prawej komory. Pozostałe dwie z „czwórki" zespołu są jedynie następstwem tych pierwszych. W pediatrii używamy określenia „zespół Fallota" (ale skrót jednak jest ToF)

Ponadto, w dołączonym piśmiennictwie brak konsekwencji w podawaniu stron:

Przykłady

Jun; 33(11): 1386–96

Circulation. 2012; 125: 2440–2446

Cardiol. 2005; 12(11): 765–774.

Przegl. Lek. 2008; 65(4): 177–9.

Te drobne uwagi w żaden sposób nie umniejszają wartości dysertacji, ale gdyby to była monografia, wówczas miałoby to znaczenie przed przygotowaniem do druku.

Uwagi końcowe:

Jako lekarz zajmujący się od wielu lat diagnostyką i leczeniem dzieci z zespołem Fallota, z dużym zainteresowaniem analizowałem przedstawione do oceny artykuły. Dwa z trzech były mi znane wcześniej.

Z całą odpowiedzialnością stwierdzam, że poruszona tematyka ma istotne znaczenie naukowe, wnosi nowe informacje na temat tej złożonej wrodzonej wady serca.

I potwierdza się to, czego uczymy studentów i młodych lekarzy, że zespół Fallota jest wadą serca, która u większości będzie wymagała dokładnej i systematycznej oceny przez wiele lat – o ile nie do końca życia.

Podnoszony w pracach aspekt wydolności zastawki tętnicy płucnej ma istotne znaczenie, szczególnie u tych pacjentów, u których zastawka musi być wymieniona operacyjnie lub w trakcie zabiegu interwencyjnego.

Przedstawiony do oceny cykl prac dotyczący zespołu Fallota oceniam bardzo wysoko i biorąc pod uwagę tematykę, istotny wkład w naukę, oraz wcześniejszą akceptację prac przez zespół anonimowych recenzentów powołanych przez redaktora naczelnego czasopism, wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medium Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie lek. med. Natalii Dłużniewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie wnoszę o wyróżnienie pracy.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Kardiologii Dziecięcej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Lesław Szydłowski