Prof. dr hab. med. Jacek Białkowski
Oddział Kliniczny Wrodzonych Wad Serca i Kardiologii Dziecięcej
Śląski Uniwersytet Medyczny
Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Zabrze, 30.06.2020 r.

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Moniki Smaś-Suskiej pt. „Powikłania wielonarządowe u dorosłych chorych po operacji Fontana".

Przedstawiona mi do recenzji praca ma typowy układ, zawiera 76 stron podzielonych na następujące części: 1) Wprowadzenie, 2) Wykaz skrótów, 3) Wstęp, 4) Cel pracy, 5) Materiał i metody, 6) Podsumowanie wyników i wnioski, 7) Streszczenie pracy doktorskiej w języku polski i, 8) w języku angielskim, 9) Piśmiennictwo, 10) Artykuły stanowiące monotematyczny cykl publikacji, 11) Opinię Komisji Bioetycznej, 12) Oświadczenia współautorów prac.

Promotorem pracy doktorskiej była dr hab. med. Lidia Tomkiewicz-Pająk prof.UJ – ekspert w tematyce dorosłych pacjentów z wrodzonymi wadami serca (GUCH), a miejscem realizacji pracy Klinika Chorób Serca i Naczyń z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicus.

Z dużym zainteresowaniem i przyjemnością zapoznałem się z ww. rozprawą doktorską, na którą składa się cykl 3 oryginalnych powiązanych tematycznie artykułów poruszających wiele aspektów odległych obserwacji u pacjentów z sercem jednokomorowym po operacji Fontana. Prace opublikowano w bardzo dobrych periodykach medycznych. We wszystkich pracach lek med. Monika Smaś-Suska jest pierwszym autorem, a ich tytuły są następujące:

1. „What determines the quality of life of adult patients after Fontan procedure?" Cardiol J 2018, 25, 72 (IF-1,743).
2. "Noninvasive assessment of liver status in adult patients after the Fontan procedure". Pol Arch Intern Med 2019, 129, 181 (IF 2,882)
3. "Long term effects of percutaneous fenestration following the Fontan procedure in adult patients with congenital univentricular heart". Med Sci Monit 2018, 24, 3506 (IF 1,98).

Łączny IF opublikowanych prac wynosi 6,605, a ilość punktów MNiSW – 110.

Poruszane problemy stanowią bardzo istotne i słabo zbadane zagadnienie odległych obserwacji pacjentów po operacjach naprawczych serca jednokomorowego. Wg mojej najlepszej wiedzy jest to największy opublikowany materiał w skali naszego kraju dotyczący tego zagadnienia, rzetelnie opracowany i klarownie przedstawiony.

Celem niniejszej rozprawy było poszerzenie wiedzy na temat stanu klinicznego dorosłych pacjentów po operacji Fontana w obszarze powikłań sercowych, nerkowych, płuc oraz zakrzepowo – zatorowych.

Szczegółowym celem pierwszej pracy *(Cardiol J 2018)* była ocena jakości życia 40 dorosłych pacjentów (w średnim wieku 20,5 lat - od 18 do 31 roku życia), u których wykonano operację typu Fontana w wieku 4,8 (od 2 do 14) lat, a więc średnio ponad 15 lat temu. Parametry analiz biochemicznych w badanej grupie były podwyższone (w odniesieniu do grupy kontrolnej) i dotyczyło to poziomu NT-pro BNP, parametrów układu czerwonokrwinkowego, wątroby i nerek. Jakość życia (wg kwestionariusza QoL) tych pacjentów w ich samoocenie była istotnie gorsza, a 70% była w klasie czynnościowej II wg NYHA. Ciekawym faktem jest, że większość przebadanych pacjentów ukończyła szkołę średnia, prawie jedna czwarta studia. Zwracał jednak uwagę wysoki odsetek bezrobotnych w tej grupie (50%). Być może było to przyczyną iż tylko 11% tych pacjentów było zamężnych/żonatych lub miało partnera w życiu osobistym. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że częstość akcji serca na szczycie wysiłku była niezależnym predyktorem funkcjonowania fizycznego, zaś poziom albumin - niezależnym predyktorem ograniczeń w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (PF). Ponadto wykazano szereg ciekawych korelacji wydolności fizycznej, parametrów wentylacji z samooceną PF. We wnioskach tej pracy słusznie stwierdzono, że niższa samoocena jakości życia u pacjentów w odległej obserwacji po operacji typu Fontana wynika z zaburzeń wentylacji, niewydolności chronotropowej podczas wysiłku fizycznego oraz uszkodzenia wątroby.

Celem drugiej pracy (*Pol Arch Inter Med. 2019)* była nieinwazyjna ocena zaburzeń hepatologicznych oraz analiza związku między danymi klinicznymi, a stopniem sztywności wątroby przy zastosowaniu metody shear wave elastography (SWE) – oceniającej zaawansowanie zwłóknienia tego narządu. Zarówno w publikacji jak również w rozdziale „metodyka" rozprawy brakuje omówienia tej ważnej techniki badawczej. Badaniami objęto 59 pacjentów (mediana wieku 23 lata, IQR 18-46 lat), po zabiegu Fontana, (przeprowadzonego w wieku mediana - 4 lat, IQR 1-16 lat). Czas po korekcji wynosił mediana 18,9 lat (IQR 7-34 lat). Większość pacjentów (80%) miała wspólna komorę typu lewej, a u 93% wykonano operację typu TCPC (tylko u 4 połączono prawy przedsionek z tętnicą płucną w klasyczny sposób – metoda obecnie zarzucona). Pacjentów podzielono ze względu na stopień sztywności wątroby na grupę 1 (z włóknieniem w stadium F1 i F2

wg Metavi) oraz grupę 2 (z włóknieniem wątroby w stadium F3 i F4). Oznaczano też biochemiczne wskaźniki oceniające funkcję wątroby oraz jej włóknienie. U 80% pacjentów obserwowano w surowicy podwyższony poziom bilirubiny, u 68% - podwyższony poziom GPTT oraz małopłytkowość, a u 42% podwyższone wartości wskaźnika INR. Obniżone poziomy białka całkowitego w surowicy wystąpiły u 12 % pacjentów, a eneropatia z utrata białka u 15%. Stadium zwłóknienia oceniano za pomocą SWE i określono na F1 u 9%, F2 u 26%, F3 u 52% i F4 u 13%. Termin SWE został pominięty w spisie skrótów rozprawy na str. 6 i 7. W 2 grupie pacjentów stwierdzono istotne podwyższenie stężenia w surowicy AST i GPTT, niższy poziom płytek krwi oraz wskaźnika AST/płytki oraz FIB-4 w porównaniu do grupy 1. Na podstawie oceny wskaźnika SWE stwierdzono istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy stopniem zwłóknienia a poziomem płytek i dodatnią korelację pomiędzy stopniem zwłóknienia a poziomem GPTT, AST, wskaźnikiem AST/płytki oraz wskaźnikiem Forn'sa. Ponadto analizy wykazały, że stopień zwłóknienia i trombocytopenia silnie korelowały z czasem po zabiegu Fontana i były powiązane z wiekiem pacjenta. Tak więc wszystkie opisane badania mogą być pomocne w trudnej ocenie nasilenia zmian zwłóknienia wątroby po operacji Fontana. Wg recenzującego tę pracę pewnym ograniczeniem jest brak korelacji ww wyników z badaniem hist pat wycinków wątroby najlepiej ocenianiającego nasilenie zmian w tym narządzie u pacjentów po operacji Fontany.

Celem trzeciej pracy (*Med. Sci Monit 2018)* była ocena wpływu fenestracji pomiędzy prawym i lewym przedsionkiem, u pacjentów po operacji Fontana w odległej obserwacji, na wystąpienie powikłań sercowych i pozasercowych oraz wydolność fizyczną. Uzyskane wyniki badań udokumentowały, że 19 pacjentów bez obecnej fenestracji miało wyższy poziom NT-proBNP, ATP i częstsze występowanie migotania przedsionków. Dwudziestu pacjentów z fenestracją miało wyższe wartości frakcji wyrzutowej wspólnej komory, szczytowe zużycie tlenu, częstość akcji serca i wentylacji minutowej podczas próby wysiłkowej. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono iż dorośli pacjenci po operacji Fontana z wykonaną fenestracją mają lepszą funkcję komory systemowej, mniejsze zaburzenia funkcji wątroby oraz lepszą wydolność fizyczną w porównaniu do pacjentów bez fenestracji. Wg recenzującego tę pracę brakuje tu jednak analizy jakie były pierwotne wskazania do wykonania operacji Fontana z/lub bez fenestracji. Ponadto w tytule oraz streszczeniu pracy wspomniano, że fenestrację dokonano przezskórnie. Nie wyjaśniono jednak w jaki sposób i kiedy. W publikacji w podrozdziale „Study participans" wspomniano jedynie, że operację Fontana wykonano u 19 pacjentów z fenestracją i u 20, u których nie wykonano tego zabiegu.

Pragnę podkreślić, że opisane przeze mnie drobne ułomności omówionych publikacji nie umniejszają w żaden sposób bardzo dużej wartości merytorycznej przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej. Uważam, że poruszone zagadnienia wnoszą dużo nowych informacji w

trudnych aspektach diagnostyki i leczenia pacjentów z sercem jednokomorowym leczonych chirurgicznie metodą Fontana. Moim zdaniem rozprawa zasługuje na wyróżnienie,

Wnoszę więc o dopuszczenie lek. med. Moniki Smaś - Suskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję rozważenie możliwości wyróżnienia tej pracy.

Jacek Białkowski

Zabrze, 30.06.2020 r

Prof. dr hab. med. Jacek Białkowski