

Recenzja pracy doktorskiej lek med. Katarzyny Sobczak-Budlewskiej pt: „Ocena anatomii i funkcji pnia płucnego u pacjentów z przełożeniem wielkich pni tętnicznych po operacji korekcji anatomicznej”.

Przedstawiona do recenzji praca pochodzi z Kliniki Kardiologii Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” czyli ośrodka, który posiada największe w Polsce doświadczenie i chyba jedno z największych w Europie w leczeniu pacjentów z przełożeniem wielkich pni tętnicznych (TGA). Doświadczenie to wyraża się zarówno w liczbie leczonych pacjentów (ponad 800) jak i we wspaniałych wynikach leczenia tej wady, prezentowanych na licznych zjazdach i w publikacjach.

Wydawać by się mogło, że o leczeniu przełożenia wielkich pni tętnicznych napisano już chyba wszystko, ale jednak autorka pracy skoncentrowała się na nowym stosunkowo rzadko analizowanym jej aspekcie jakim jest ocena pnia tętnicy płucnej. Już z tego względu tematykę pracy należy uznać za interesującą i nowatorską. Dlatego też z wielkim zainteresowaniem zapoznałem się z przedłożoną do oceny pracą.

Oceniana praca obejmująca 97 stron wydruku komputerowego napisana jest w poprawnym, standardowym układzie. We wstępie autorka w sposób przystępny wyjaśnia najistotniejsze aspekty wady, jej diagnostyki, leczenia (wzbogacone ciekawymi, bardzo dobrej jakości zdjęciami śródoperacyjnymi) oraz zasady pooperacyjnego monitorowania tych pacjentów. Wstęp jest cennym źródłem wiedzy na temat przełożenia wielkich pni tętnicznych, a jego uważna lektura pozwala zrozumieć dalsze etapy pracy.

Szczegółowe cele pracy są dobrze skonstruowane i korelują w pełni z tematem pracy.

Materiał poddany analizie jest imponujący 848 pacjentów, którzy zostali podzieleni na grupy w zależności od postaci TGA. Podział taki jest uzasadniony i w pełni logiczny uwzględniający rodzaj wady współistniejącej z przełożeniem wielkich pni tętnicznych lub odrębność leczenia (grupa 4 – pacjenci operowani dwuetapowo). Najliczniejszą grupę stanowili pacjenci z „prostym” TGA czyli bez współistniejących wad serca (n=519; 61%).

Zaletą analizowanego materiału jest jego jednorodność pod względem techniki operacji, opieki okołoperacyjnej i pooperacyjnej. Istotny jest również ten sam schemat i protokół badań kontrolnych w okresie pooperacyjnym. Średni okres obserwacji całej badanej grupy wynosi 10,6 lat i jest wystarczająco długi dla obserwacji zachodzących trendów. Schemat kontroli wypracowany przez lata w ICMP w Łodzi jest bardzo dobry i jak pisze autorka ulega on modyfikacji na przestrzeni lat w zależności od dostępności nowych technik diagnostycznych i stale zwiększającego się stanu naszej

wiedzy na temat tej wady. Wynikiem tych zmian jest między innymi zmniejszająca się częstość wizyt kontrolnych zarówno ambulatoryjnych jak i hospitalizacji.

W metodyce badań autorka wymienia źródła pozyskiwanych do dalszej analizy danych. Nie ma wśród nich badania metodą rezonansu magnetycznego (MRI), które to badanie wcześniej opisywane jest jako wykonywane około 16 rż. celem oceny jak sama pisze autorka „prędkości przepływu przez zastawki (neoortalną i neopłucną) i miejsca zespolień wielkich naczyń, frakcji niedomykalności zastawek naczyń (w skali ilościowej)...”. Zwłaszcza ten ostatni parametr: ilościowa ocena frakcji niedomykalności zastawek byłby szczególnie istotny, gdyż pozwala na bardziej precyzyjną i obiektywną ocenę stopnia niedomykalności niż badanie echokardiograficzne.

Wyniki pracy są dobrze udokumentowane, a metody statystyczne dobrane prawidłowo.

W tabeli przedstawiającej zbiorczo dane demograficzne i okołooperacyjne w poszczególnych grupach brak jest procentowej wartości ilości zespolenia tętnicy płucnej łąką. Proszę o uzupełnienie tego edytorskiego błędu.

W analizowanej grupie 848 pacjentów zwężenie pnia płucnego rozwinęło 45 pacjentów w stopniu ciężkim, 43 w stopniu umiarkowanym i aż 243 w stopniu łagodnym. Uważam, że już w pracy warto zsumować liczbę pacjentów u których stwierdzono zwężenie pnia płucnego i podać ich procentową wartość ($n=331$; 39,1%) tak jak autorka uczyniła to w streszczeniu pracy. Autorka stwierdziła, że w okresie obserwacji średnie wartości gradientów obserwowanych w pniu płucnym nie uległy istotnym zmianom ilustrując to wykresem 4. Nigdzie jednak nie podano liczbowych wartości gradientów (wartość średnia oraz zakresy). Przygotowując pracę do publikacji warto by przedstawić te wartości oraz dokonać analizy czy brak zmiany średniego gradientu dotyczył tylko całej grupy, czy taka sama tendencja stwierdzana była w podgrupach o poszczególnym stopniu ciężkości zaawansowania zwężenia (ciężkie, umiarkowane i łagodne zwężenie). W tej części prezentacji wyników pojawia się informacja że: „zdecydowana większość istotnych klinicznie zwężeń MPA pojawia się w ciągu pierwszych 2 lat od operacji korekcji anatomicznej” oraz że: „U części pacjentów ulegały one spontanicznej regresji”. Brak jest jednak informacji kiedy po raz pierwszy pojawiło się zwężenie, czy było obecne już w pierwszych badaniach echokardiograficznych wykonywanych bezpośrednio po operacji. Przygotowując pracę do publikacji warto uszczegółowić te informacje i podać ich liczbowe wartości i istotność statystyczną. Wykres nr 5 przedstawiający maksymalny gradient w MPA z całą pewnością jest merytorycznie poprawny ale mało czytelny i trudny do interpretacji.

W dalszej części analizującej potencjalne czynniki ryzyka rozwoju zwężenia pnia płucnego autorka wykazała wpływ i istotność statystyczną: wad towarzyszących ($p=0,015$), zespolenia z użyciem łąki

($p=0,018$), i obecności anomalii wieńcowych ($p=0,001$). Również analiza ryzyka w regresji liniowej zarówno jedno jak i wieloczynnikowa potwierdziła istotność tych parametrów.

Analiza krzywych przeżycia wykazała wyższe, ale nieistotne statystycznie ryzyko zgonu w grupie pacjentów z istotnym klinicznie zwężeniem MPA.

W analizowanej grupie spośród 38 pacjentów wymagających reinterwencji w okresie pooperacyjnym zdecydowana większość - 21 wymagało interwencji w obrębie zastawki i pnia płucnego. U tych pacjentów wykonano 30 procedur w tym 29 balonoplastyki i 1 implantacji stentu. Jest to bardzo cenna informacja wskazująca na możliwość przezskórnego leczenia tych nieprawidłowości bez konieczności wykonywania bardziej ryzykownej i obciążającej dla pacjenta reoperacji kardiologicznej. W wieloczynnikowej analizie czynnikiem ryzyka konieczności wykonania reinterwencji z powodu zwężenia MPA okazały się wady współistniejące [VSD ($p=0,008$) i anomalie łuku aorty ($p<0,001$)] oraz rekonstrukcja pnia tętnicy płucnej z użyciem łaty ($p<0,001$).

Wczesnej reoperacji w analizowanej grupie wymagało 58 pacjentów w większości z powodu krwawienia i konieczności ponownego otwarcia klatki celem uzyskania hemostazy. Żaden z pacjentów nie wymagał wczesnej reoperacji z powodu zwężenia tętnicy płucnej.

Późne reoperacje wykonano u 39 pacjentów w tym u 9 z powodu zwężenia tętnicy płucnej (23 % reoperacji i tylko nieco ponad 1 % wszystkich pacjentów poddanych leczeniu). W wieloczynnikowej regresji Coxa wykazano, że czynnikami ryzyka do reoperacji z powodu zwężenia MPA w dalszym okresie po reoperacji były: rekonstrukcja pnia MPA z użyciem łaty ($p<0,017$), współistniejące anomalie łuku aorty ($p<0,001$) oraz czas zaklemowania aorty podczas zabiegu. U pacjentów po korekcji TGA wykonano łącznie 30 reinterwencji i 11 reoperacji. 18 z 30 reinterwencji i 8 z 11 reoperacji wykonano w okresie 5 lat od pierwotnej operacji (odpowiednio 60 % reinterwencji i 72,7% reoperacji).

Niedomykalność zastawki neopłucnej stwierdzono w badaniu echokardiograficznym w stopniu śladowym u 42 pacjentów, łagodną u 459, a umiarkowaną u 73 pacjentów. Istotny jest fakt, że u żadnego pacjenta nie obserwowano ciężkiej niedomykalności zastawki tętnicy płucnej. Tak jak w przypadku zwężenia tętnicy płucnej w tym miejscu warto przedstawić zsumowaną wartość niedomykalności zastawki tętnicy płucnej. Ważną informacją jest, że w okresie przedoperacyjnym niedomykalność obserwowano u 17 (2%) pacjentów, a w okresie bezpośrednio po operacji u 261. W okresie odległej obserwacji niedomykalność zastawki neopłucnej stwierdzono u 574 (72,8%). W pracy wykazano więc wzrost ilości pacjentów, u których stwierdzano niedomykalność tej zastawki, ale nie obserwowano nasilenia stopnia niedomykalności. Porównanie rozkładu niedomykalności

zastawki płucnej w badaniach wykonanych w ciągu pierwszych 5 lat i w późniejszym okresie obserwacji nie wykazało statystycznie istotnych różnic.

Jako czynniki ryzyka rozwoju niedomykalności zastawki tętnicy płucnej w analizowanej pracy wykazano: ustawienie spoidła zastawek non-facing ($p=0,032$), obecność zwężenia pnia płucnego ($p<0,001$) oraz konieczność reinterwencji z powodu zwężenia pnia płucnego ($p=0,045$).

Bardzo ciekawa jest analiza relacji pomiędzy stopniem zwężenia zastawki tętnicy płucnej a jej niedomykalnością, która wykazała statystycznie istotny związek pomiędzy gradientem przez zastawkę tętnicy płucnej, a obecnością niedomykalności zastawki tętnicy płucnej. W tym miejscu warto zauważyć, że w tekście autorka wykazuje związek pomiędzy prędkością przepływu w tętnicy płucnej, a na ilustrującym to wykresie przedstawia maksymalny gradient przepływu w MPA. Wiadomym jest że gradient jest pochodną przepływu, ale w publikacjach naukowych należy zachować poprawność nazewnictwa.

W pracy wykazano związek pomiędzy rokiem operacji, a występowaniem istotnej klinicznie niedomykalności. Doprecyzowania wymaga, czy chodzi rzeczywiście o rok wykonania zabiegu (datę) czy też czas jaki minął pomiędzy zabiegiem, a okresem ostatniej kontroli, co wynikało by z naturalnej progresji niedomykalności.

W tym miejscu jeszcze raz pragnę wspomnieć, że szkoda że do analizy stopnia niedomykalności nie wykorzystano badania rezonansu magnetycznego nawet jeżeli wykonany był tylko u części pacjentów. Jest to obecnie uznana, bardziej czuła i zobiektywizowana metoda oceny stopnia niedomykalności zastawek. Jeżeli autorka dysponuje takimi danymi to warto je w przyszłości wykorzystać do dalszych publikacji z tego tematu.

Zwieńczeniem pracy jest dyskusja, w której autorka wykazała się zarówno znajomością tematu jak i umiejętnością prowadzenia dyskusji z przytoczeniem danych z cytowanego piśmiennictwa.

Pracę kończą trzy wnioski korelujące z celami pracy, ale w mojej ocenie zbyt obszerne. Wskazane byłoby ich przeredagowanie. We wniosku 2 autorka konkluduje, że zwężenie tętnicy płucnej jest najczęstszym wskazaniem do reinterwencji, co jest prawdziwe i dobrze udokumentowane w pracy natomiast druga część tego zdania, że jest najczęstszym wskazaniem do reoperacji nie znajduje już potwierdzenia w wynikach pracy. Autorka nie precyzuje we wniosku czy chodzi o reoperacje wczesne (58 reoperacji najczęściej z powodu krwawienia, żadna z powodu zwężenia tętnicy płucnej), czy też o reoperacje w późniejszym okresie obserwacji (u 39 pacjentów, w tym 9 z powodu zwężenia tętnicy płucnej). Tak więc wniosek ten wymaga doprecyzowania i przeredagowania przed planowaną publikacją wyników tej pracy. W trzecim wniosku autorka skupia się na informacji o niskiej istotności

niedomykalności zastawki tętnicy płucnej i braku tendencji do nasilania się jej stopnia. Brak jest informacji o narastającej liczbie pacjentów, u których w miarę wydłużania okresu obserwacji obserwuje się niedomykalność zastawki tętnicy płucnej (261 we wczesnym okresie pooperacyjnym vs 574 na końcu okresu obserwacji).

W pracy autorka cytuje 99 pozycji poprawnie dobranej literatury. Cennym dodatkiem do pracy są starannie przygotowane ryciny, wykresy i tabele, które w przystępny sposób ilustrują wyniki pracy i ułatwiają ich przyswojenie.

Praca napisana jest w sposób poprawny, zrozumiałym językiem i nie dopatrzylem się w niej istotnych błędów stylistycznych i językowych. Na uwagę zasługuje starannie opracowana szata graficzna pracy.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek med. Katarzyny Sobczak- Budlewskiej pt: „Ocena anatomii i funkcji pnia płucnego u pacjentów z przełożeniem wielkich pni tętniczych po operacji korekcji anatomicznej” spełnia warunki określone w ustawie o stopniach i tytułach naukowych stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. Praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego jakim jest anatomia oraz funkcja pnia płucnego u pacjentów po operacji przełożenia wielkich pni tętniczych. Kandydatka wykazała się w pracy wiedzą teoretyczną w swojej dyscyplinie naukowej i umiejętnością samodzielnego przeprowadzenia pracy naukowej. W związku z powyższym wnoszę do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek med. Katarzyny Sobczak- Budlewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem


Prof. dr hab. med. Robert Celiński
specjalista pediatria
kardiologia dziecięca
Nr 0167600