

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Zuzanny Powichrowskiej „Zastosowanie metod diagnostyki nieinwazyjnej we wczesnym rozpoznaniu choroby wątroby związanej z operacją Fontana (FALD, FONTAN- associated liver disease) u pacjentów z czynnościowo pojedynczą komorą”.

Rozprawa doktorska lek. med. Zuzanny Powichrowskiej dotyczy klinicznie istotnego problemu jakim jest choroba wątroby związana z operacją Fontana (FALD). Operacja Fontana jest ostatecznym etapem paliatywnego leczenia pacjentów ze złożonymi wrodzonymi wadami serca pod postacią czynnościowo pojedynczej komory. Obecnie operacje te stanowią istotny odsetek pediatrycznych zabiegów kardiochirurgicznych w Polsce i na świecie. W przypadku pacjentów z czynnościowo pojedynczą komorą, nie jest możliwa korekcja anatomiczna wady, a leczenie ma charakter paliatywny i prowadzi do wytworzenia „krążenia jednokomorowego”. Pomimo poprawy wczesnego przeżycia „krążenie Fontana” niesie z sobą poważne, odległe konsekwencje wynikające ze: stale podwyższonego ciśnienia w żyłach systemowych, upośledzonej pojemności minutowej, zwiększonego systemowego oporu naczyniowego, upośledzonego przepływu przez płuca oraz antygravitacyjnego charakteru przepływu przez tunel Fontana. Wątroba jest jednym z organów dotkniętych zaburzeniami hemodynamicznymi niefizjologicznego krążenia Fontana, a komponenta przewlekłego zastoiny jest podłożem do rozwoju hepatopatii zastoinowej. Zmiany te obejmują zastój, włóknienie i marskość wątroby (z uwzględnieniem wodobrzusza, nadciśnienia wrotnego), a u części chorych także nowotworzenie. FALD rozwija się w różnym stopniu u większości pacjentów z krążeniem Fontana, a początek choroby jest najczęściej bezobjawowy, co prowadzi do opóźnienia diagnozy. W populacji pediatrycznej brak jest schematu badań przesiewowych w kierunku FALD w tej grupie pacjentów.

Z powyższych względów uważam, że podjęcie przez lek. Zuzannę Powichrowską zagadnień

mających na celu poszukiwanie schematu badań laboratoryjnych i obrazowych umożliwiające wczesne rozpoznanie FALD oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia, jest jak najbardziej uzasadnione i stanowi dojrzałą analizę tego zagadnienia.

Przedstawiona mi do oceny praca cechuje się układem typowym dla rozpraw doktorskich. Obejmuje 108 stron maszynopisu, zawiera 9 rycin, 49 tabel, 7 załączników oraz 70 pozycji piśmiennictwa. Rozprawa posiada również obszerne strukturalnie streszczenie w języku polskim i angielskim, spis tabel, rycin oraz załączników.

Wartościowym elementem jest objaśnienie zastosowanych w pracy skrótów, co ułatwia czytającemu na bieżąco identyfikowanie stosowanej w rozprawie terminologii.

We **Wstępie** liczącym 15 stron Doktorantka w sposób przekonujący uzasadnia wybór tematu swojej rozprawy- szczegółowo, w oparciu o aktualne światowe piśmiennictwo omawia patomechanizm zmian, manifestację kliniczną, ze szczególnym uwzględnieniem historii naturalnej FALD, rokowanie oraz postępowanie diagnostyczne (biopsja wątroby z oceną histopatologiczną, usg jamy brzusznej + z opcją Doppler, elastografią oraz rezonans magnetyczny). Tekst tego rozdziału jest napisany przejrzysto i świadczy o dużej praktycznej wiedzy medycznej i dobrym przygotowaniu teoretycznym Doktorantki.

Przedstawione we Wstępie dane konsekwentnie i logicznie prowadzą do sformułowania hipotez badawczych oraz celów pracy, mających za zadanie zweryfikowanie zaproponowanych hipotez badawczych:

1. Wczesna postać FALD przebiega bezobjawowo i dotyczy pacjentów w wieku pediatrycznym.
2. Badania laboratoryjne oceniające funkcję wątroby z analizą FibroTest oraz ocena spoistości wątroby w elastografii metodą USG (FibroScan) i MR są przydatne do monitorowania stopnia nasilenia FALD.
3. Zmiany w śledzionie (hipersplenizm, splenomegalia, wzmożenie spoistości śledziony) będące cechami wtórnymi FALD świadczą o jego zaawansowaniu.
4. Stopień nasilenia FALD u dzieci zależy od cech osobniczych, rodzaju wady serca, przebiegu okołoperacyjnego, wyniku leczenia operacyjnego i obecności innych towarzyszących powikłań krążenia Fontana (zespołu jelitowej utraty białka).
5. Screeningowa nieinwazyjna ocena stopnia nasilenia FALD pozwala na podjęcie decyzji o pogłębieniu diagnostyki kardiologicznej i modyfikacji leczenia.

W rozdziale **Materiał i Metody** Doktorantka szczegółowo przedstawia protokół badania przeprowadzonego w ramach statutowego zadania badawczego nr 255/17, zaakceptowanego przez Komisję Bioetyczną Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” (nr 59/KBE/2017). Opiekunowie wszystkich pacjentów i pacjenci powyżej 16 roku życia wyrazili świadomą zgodę na

udział w badaniu (do pracy dołączono formularze świadomej zgody i informacje dla opiekunów prawnych oraz pacjentów w różnym przedziale wiekowym). Badaniem zostało objętych 30 pacjentów z rozpoznaniem złożonej wrodzonej wady serca pod postacią czynnościowo pojedynczej komory po operacji Fontana wykonanej w latach 2006-2015, którzy pozostają pod opieką IPCZD. Wielka szkoda, że analizowana grupa liczy tylko 30 pacjentów, zwłaszcza, że pacjenci dotyczą lat do 2015 roku - szkoda, że analiza nie była kontynuowana np. do roku 2021. Co ciekawe badanie składało się z dwóch części- pierwszej retrospektywnej (uwzględniającej pierwotną morfologię wady serca z oceną krążenia płucnego, dane z przedoperacyjnego cewnikowania, szczegóły leczenia operacyjnego, wczesny i odległy stan pooperacyjny), drugiej części – prospektywnej oceniającej stan pacjenta w odstępie rocznym (zawierającej stan kardiologiczny, a także badania laboratoryjne i obrazowe uszkodzenia, funkcji oraz wydolności wątroby). Doktorantka szczegółowo przedstawiła panel analizowanych parametrów, metodologię ich oznaczania. Na uwagę zasługuje szczegółowe objaśnienie zastosowanych metod statystycznych.

Wyniki swoich badań i analiz Doktorantka przedstawiła w sposób opisowy oraz w formie rycin oraz tabel. Badana grupa składała się z 20 chłopców i 10 dziewczynek, w średnim wieku 13,1 lat. Operację Fontana wykonano w średnim wieku 6,2 lat, a średni czas od operacji do pierwszego badania wynosił 6,9lat. Rozpoznanie FALD postawiono na podstawie stwierdzenia odchyleń w badaniach czynnościowych wątroby lub nieprawidłowych wyników badań obrazowych wątroby. U wszystkich pacjentów wykluczono zakażenie HBV i HCV oraz niedobór alfa 1 -antytrypsyny. Może warto byłoby wykluczyć również celiakię, schorzenia autoimmunizacyjne oraz chorobę Wilsona. W pierwszym badaniu rozpoznanie FALD postawiono u prawie wszystkich pacjentów – 96.7% co stanowi bardzo duży odsetek. W drugim badaniu częstość występowania była porównywalna- co zwraca uwagę na podobny odsetek wraz z wiekiem pacjenta i czasem jaki upłynął od zabiegu Fontana. Również w badaniach obrazowych nie wykazano częstszego występowania nieprawidłowości wraz z upływem czasu od przeprowadzonego zabiegu Fontana. Wyniki w skalach MELD, MELD-XI i APRI pomiędzy badaniem pierwszym i drugim pomimo różnic wyników, nie miały istotności klinicznej. U wszystkich pacjentów w pierwszym i drugim badaniu stwierdzono wzmożenie spoistości wątroby w elastografii zarówno metodą usg (17,6 vs 17.24) jak i metodą rezonansu magnetycznego (4.44 vs 4.47), jednocześnie nie wykazano progresji zmian wraz z upływem czasu od zabiegu Fontana. W skali METAVIR wyniki elastografii wątroby u wszystkich pacjentów w badanej grupie wskazywały na zaawansowane włóknienie lub marskość wątroby. Wydaje się, że wpływ na występujące nieprawidłowości ma zastój krwi w obrębie wątroby (przekrwienie wątroby) wynikający z niewydolności serca. Potwierdzają to wyniki ActiTestu, gdzie obserwowano wzrost wartości pomiędzy pierwszym a drugim badaniem. Nie obserwowano natomiast wzrostu wartości FibroTestu, świadczącego o włóknieniu wątroby. W

badaniu pierwszym wykazano dodatnią korelację pomiędzy spoistością wątroby ocenianą w elastografii usg (FibroScan) a wynikiem ActiTestu.

Bardzo ciekawą częścią analizy wyników badań jest ocena wtórnych cech FALD (splenomegalii, hipersplenizmu oraz ocena wzmożonej spoistości śledziony ocenianej w elastografii MR). Stwierdzono związek pomiędzy masą ciała w trakcie operacji a wystąpieniem hipersplenizmu. Nie wykazano zależności pomiędzy wystąpieniem hipersplenizmu a nasileniem spoistości wątroby w elastografii i pozostałymi zmiennymi. Wystąpienie splenomegalii wiązało się z istotnie większą spoistością wątroby w elastografii metodą MR, niższymi wartościami ciśnienia w tętnicach płucnych przed operacją oraz większym wiekiem pacjentów w momencie badania niż w podgrupie pacjentów bez splenomegalii. Ale tylko w podgrupie pierwszej, wraz z wiekiem różnice te zanikały- czy wiązało się to z większymi zmianami hemodynamicznymi układu krążenia. Ponadto stwierdzono ujemne korelacje pomiędzy spoistością śledziony w elastografii MRI, a wiekiem w czasie operacji oraz spoistością śledziony a ciśnieniem w układzie Fontana na koniec operacji.

Doktorantka w swojej pracy starała się określić czynniki osobnicze, anatomiczne, hemodynamiczne i/lub związane z postępowaniem leczniczym predysponujących do nasilonego rozwoju FALD. Niewątpliwymi czynnikami mającymi wpływ okazały się płeć męska, masa ciała w trakcie operacji, BMI w trakcie badania oraz ocena w skali NYHA. Niezwykle ciekawa jest obserwacja związku pomiędzy nasileniem FALD u pacjentów z nieprawidłowym – wysokim BMI, być może otyłość ma dodatkowy wpływ na stłuszczenie i funkcję wątroby. Dlatego należy wspierać działania promujące rekreacyjny wysiłek fizyczny oraz zdrową dietę w tej grupie pacjentów. Ponadto Doktorantka wykazała istotną różnicę w spoistości wątroby w elastografii metodą MR pomiędzy podgrupami potrzebującymi/nie potrzebującymi dodatkowej diagnostyki lub modyfikacji leczenia kardiologicznego/kardiochirurgicznego. Wydaje się, że roczny okres obserwacji jest zbyt krótki i warto by było kontynuować obserwację w okresie dalszych 5 oraz 10 lat.

W dalszej części rozprawy (**Dyskusja**) Doktorantka szczegółowo analizuje wyniki własnych badań, porównuje je z danymi uzyskanymi przez innych badaczy. Nie ma badań porównujących wszystkie dostępne nieinwazyjne metody oceny wątroby w grupie pediatrycznej po operacji Fontana co podkreśla unikatowe znaczenie powyższej publikacji.

Dlatego zwrócenie uwagi na ten zespół chorobowy jest bardzo istotne dla lekarzy kardiologów, gastroenterologów, a także pediatrów. Wydaje się, że powyższa praca może być pomocna w codziennej pracy klinicznej, ale też może być źródłem inspiracji do przyszłych badań naukowych. Na pewno interesujące byłoby kontynuowanie badań obejmujących populację osób dorosłych oraz pacjentów z wyjściowym rozpoznaniem zespołem hipoplazji lewego serca, zwłaszcza że problem FALD dotyczy prawie wszystkich dzieci po operacji Fontana.

Przeprowadzone badanie pozwoliło na uzupełnienie stworzonego na podstawie aktualnego piśmiennictwa schematu monitorowania pacjentów w odległym okresie po operacji Fontana o systematycznie wykonywany panel badań mający na celu wykrycie FALD- przedstawiony w postaci ryciny.

Atutem pracy są jasno przedstawione przez Doktorantkę ograniczenia rozprawy, wśród nich: mała liczebnie i zróżnicowana grupa pacjentów, krótki – roczny czas obserwacji oraz pojęcie niejednolite interwencji terapeutycznej. Jednak pomimo pewnych obiektywnych ograniczeń otrzymane wyniki dostarczają niezwykle wartościowych, praktycznych informacji/wskazówek na temat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w tej grupie chorych.

Staranna analiza wyników przeprowadzonych badań poddanych analizie statystycznej oraz danych dostępnych z piśmiennictwa pozwoliła na sformułowanie **wniosek**, pozwalających na zweryfikowanie hipotezy badawczej oraz będących odpowiedzią na postawione cele badawcze. Część wniosków jest wynikami badań.

Bardzo praktyczna, przejrzysta i pomocna jest informacja dla pacjentów w wieku 5-11 lat.

Piśmiennictwo przedstawione w rozprawie zawiera 70 pozycji, w większości anglojęzycznych, zostało ono właściwie dobrane, dominują prace z ostatnich lat. W kilku pozycjach brakuje zapisu zakresu stron.

Poza drobnymi błędami edytorskim praca jest napisana starannie i przejrzysto, a prezentowane tabele, ryciny i schematy są czytelne.

Poczynione uwagi, nie wpływają na kompleksową, jednoznacznie pozytywną ocenę pracy zarówno pod względem merytorycznym, jak i edytorskim.

Należy podkreślić, że problematyka przeprowadzonych przez Autorkę badań dostarczyła ważnych i cennych z punktu widzenia praktycznego danych na temat choroby wątroby związanej z operacją Fontana w populacji pediatrycznej.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Zuzanny Powichrowskiej pt.: **Zastosowanie metod diagnostyki nieinwazyjnej we wczesnym rozpoznaniu choroby wątroby związanej z operacją Fontana (FALD, Fontan- associated liver disease) u pacjentów z czynnościowo pojedynczą komorą.** spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych określonym w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz §6 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzenia czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora.

W związku z tym wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie o dopuszczenie lek. Zuzanny Powichrowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab.n.med. Sabina Więcek

Sabina Więcek

2564159 dr hab. n. med. Sabina Więcek
specjalista chorób dzieci
gastroenterolog
gastroenterolog dziecięcy
tel. 32 207 17 24