

Łódź 30.12.2021 r.

dr hab. n. med. Iwona Maroszyńska prof. ICZMP
Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki
ul. Rzgowska 281-289
93-338 Łódź

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Żanety Słowik-Moczydłowskiej pt. „Znaczenie radiologicznego obrazu płuca po stronie przepukliny bezpośrednio po urodzeniu oraz po korekcji wady u noworodków z wrodzoną przepukliną przeponową”.

Rozprawa doktorska pt. „Znaczenie radiologicznego obrazu płuca po stronie przepukliny bezpośrednio po urodzeniu oraz po korekcji wady u noworodków z wrodzoną przepukliną przeponową” przygotowana przez Żanetę Słowik-Moczydłowską pod kierunkiem prof. dr hab. Andrzeja Kamińskiego dotyczy ważnego, nadal nierozwiązanego problemu stratyfikacji noworodków z wrodzoną przepukliną przeponową, która jest rzadką wadą rozwojową charakteryzującą się szerokim spektrum klinicznym (od postaci bardzo ciężkich prowadzących do zgonu w okresie okołoporodowym do bezobjawowych w okresie noworodkowym) i pomimo znacznego postępu w medycynie nadal niezadowolającymi wynikami leczenia. Wada ta występuje z częstością 1-5/10000 żywych urodzeń przy uwzględnieniu tzw. „umieralności ukrytej”, opisaną po raz pierwszy w 1978r., na którą zwraca uwagę doktorantka.

Pod pojęciem wrodzona przepuklina przeponowa rozumiemy różnorodne formy zaburzeń strukturalnych przepony. Wydaje się więc, że wadę tę lepiej opisywałoby określenie - wrodzony defekt przepony - niż powszechnie używane w literaturze – wrodzona przepuklina przeponowa. Poza zaburzeniami strukturalnymi przepony, obraz wady uzupełniają nieprawidłowości leżące u podstaw nadciśnienia płucnego: hipoplazja płuc oraz nieprawidłowo rozwinięte naczynia tętnicze płuc. Zahamowanie rozwoju dróg oddechowych i naczyń dotyczy przede wszystkim płuco po stronie przepukliny. Jednak dotyczy także, chociaż w znacznie mniejszym stopniu, płuca po stronie przeciwnej. Wrodzona przepuklina przeponowa może

występować jako wada izolowana (CDH), towarzyszyć innym wadom lub występować w znanych zespołach wad (CDH+).

Przyczyny powstawania zaburzeń integralności strukturalnej przepony pozostają niewyjaśnione. Hipoplazja płuc i nieprawidłowy rozwój krążenia płucnego do niedawna uznawano za konsekwencję ucisku przez przemieszczone do klatki piersiowej narządy jamy brzusznej. Źródłem tej teorii jest chirurgiczny (mechaniczny) model eksperymentalny przepukliny przeponowej, polegający na operacyjnym otwarciu przepony u niedojrzałych płodów królików, owiec i małp. Jednakże w modelu tym, pomimo otwarcia przepony, płuco po stronie przeciwnej do przepukliny rozwija się prawidłowo.

Znacznie ciekawszą wydaje się być koncepcja podwójnego uderzenia – „dual hit”. Zgodnie z tą koncepcją za nieprawidłowy rozwój przepony są odpowiedzialne czynniki teratogenne lub genetyczne (pierwsze uderzenia), a hipoplazja płuc rozwija się w wyniku mechanicznego ucisku płuc przez przemieszczone trzewia (drugie uderzenie).

Czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój hipoplazji płuc może być także obniżone ciśnienie w drogach oddechowych. Płuca płodów z atrezią tchawicy są większe, a tracheostomia u płodu prowadzi do hipoplazji płuc. Stwierdzono też, że prenatalne stosowanie nitrofenu upośledza reaktywność oskrzeli co obniża ciśnienie w drogach oddechowych. Związek ciśnienia w drogach oddechowych z CDH wykorzystano w leczeniu prenatalnym polegającym na okluzji tchawicy balonem

Przepona powstaje z mezenchymalnych struktur zarodka i wiele genów oraz szlaków genetycznych jest odpowiedzialnych za jej prawidłowy rozwój. Mutacja pojedynczego genu może spowodować zarówno powstanie ubytku przepony, jaki i towarzyszących mu nieprawidłowości w zakresie rozwoju płuc, układu krążenia i innych narządów co potwierdzają badania genetycznie modyfikowanych zwierząt. A zatem możemy uznać, że CDH i związane z nią zaburzenia rozwojowe są przejawem zaburzeń podstawowych procesów komórkowych w okresie organogenezy prowadzących do uogólnionej embriopatii.

Pomimo postępu jaki dokonał się w ostatnich latach zarówno w perinatologii, neonatologii jak i chirurgii dziecięcej wyniki leczenia wrodzonej przepukliny przeponowej wciąż rozczarowują. Dane analizujące umieralność populacyjną i uwzględniające wszystkie zgony (także umieralność ukrytą) pokazują niespełna 50% przeżywalność. Wyniki leczenia w poszczególnych ośrodkach są bardzo zróżnicowane. Obiektywne porównanie wyników leczenia jest niezwykle trudne, a często niemożliwe, ze względu na duże zróżnicowanie pacjentów w obrębie często małej grupy, różne punkty końcowe oraz mało precyzyjny opis morfologii wady. Dlatego kluczowe znaczenie mają czynniki umożliwiające stratyfikację w

obrębie grupy. Czynniki prognostycznymi najczęściej opisywanymi są: umiejscowienie ubytku lewostronne, prawostronne lub obustronne, obecność i rodzaj wad towarzyszących, położenie wątroby, znacznie rzadziej uwzględnia się wielkość ubytku czy prenatalne czynniki prognostyczne.

Badania ostatnich lat sugerują, że dokładne zdefiniowanie typu przepukliny przeponowej może mieć istotne znaczenie w wyborze strategii postępowania nie tylko w okresie prenatalnym, ale także po urodzeniu. Porównanie wyników leczenia w przepuklinach przeponowych zdefiniowanych jako ciężkie z pozostałymi pokazuje duże zróżnicowanie: umieralność 60% vs 5-7%, a zapotrzebowanie na wspomaganie pozaustrojowe 90% vs 25% (Coughlin MA, 2016).

Do dzisiaj nie opracowano obiektywnej, uwzględniającej zarówno prenatalne jak i postnatalne czynniki ryzyka, metody stratyfikacji przepuklin przeponowych, która mogłaby pomóc w dobrze odpowiednich dla danego pacjenta i zastosowanych w odpowiednim momencie, metod postępowania po urodzeniu jak: czas zabiegu operacyjnego, zastosowanie ECMO.

Zaproponowany przez lek. Żanetę Słowik Moczydłowską wskaźnik powierzchni płuc (WPP) może się okazać ważnym elementem w procesie opracowywania takiej stratyfikacji.

Rozprawa ma typowy układ. Liczy 98 stron. Zamieszczono w niej 14 rycin, 12 tabel. Pierwsza część, to wprowadzenie poprzedzone spisem tabel i rycin, wykazem użytych skrótów i streszczeniem w języku polskim i angielski. W drugiej przedstawiono założenia i cel pracy oraz zdefiniowano parametry poddane analizie. Przedstawiono także metody statystyczne wykorzystane do celów tej analizy. Kolejna część to wyniki przeprowadzonej analizy. W „Dyskusji” Doktorantka omówiła uzyskane wyniki odnosząc się do danych z literatury. Pracę podsumowują wnioski. Kolejny rozdział to bibliografia zawierająca 185 pozycji.

Lek. **Żaneta Słowik-Moczydłowska** w swojej rozprawie zwraca uwagę, na znaczenie w procesie leczenia i wpływ na rokowanie, czynników prognostycznych umożliwiających stratyfikację w obrębie grupy. Swoją analizę oparła o retrospektywną analizę obrazu radiologicznego płuca po stronie wady w badaniu radiologicznym klatki piersiowej w projekcji AP, wykonanym w pierwszych 6 godzinach życia w grupie 142 noworodków z wrodzoną lewostronną przepukliną przeponową uzupełnioną o analizę badania radiologicznego wykonanego w ciągu 30 min. po zabiegu operacyjnym.

W Rozprawie zwraca uwagę bardzo trafne i precyzyjne definiowanie trudnych problemów medycznych. Wstęp jest dobrze zaplanowany, uporządkowany i stanowi dobre wprowadzenie do podjętego tematu. Czyta się go z przyjemnością. Każde zdanie niesie ze sobą ważną treść, która jest przekazana w jasny i łatwy w odbiorze sposób. Doktorantka dokładnie omawia

prenatalne i postnatalne czynniki ryzyka, wskazując ich mocne i słabsze strony, budując przekaz, który w sposób uporządkowany i logiczny, uzasadnia cel podjętych przez nią badań. W oparciu o dane z literatury wykazuje, że **dotychczasowe badania czynników ryzyka u płodów i noworodków z wrodzoną przepukliną przeponową stosunkowo mało uwagi poświęcają badaniu radiologicznemu (RTG) klatki piersiowej, które jest proste, nie obciąża pacjenta i może być przeprowadzone nawet u noworodków w bardzo ciężkim stanie. Ponadto jest wykonywane u wszystkich noworodków z wrodzoną przepukliną przeponową zarówno przed jak i po zabiegu chirurgicznym. Nie naraża więc noworodka na dodatkową dawkę promieniowania rentgenowskiego. Próbę wykorzystania tego badania do oceny ryzyka w CDH podejmuje lek. Żaneta Słowik-Moczydłowska.**

Dalej Doktorantka przechodzi do zwięzłego i jasnego celu badań, który precyzyjnie określa ramy rozprawy i pozwala czytelnikowi zrozumieć zamysł autora przygotowując go do dalszej lektury.

Rozdział VI to „MATERIAŁ I STOSOWANA METODYKA PRACY”. Dla zrealizowania postawionego celu Doktorantka zaproponowała Współczynnik Powierzchni Płuc – WPP). Przedstawiła jasno i zrozumiale sposób obliczania oraz zilustrowała to obrazami.

Pomiarów powierzchni płuc i klatki piersiowej dokonał lekarza radiolog z Zakładu Radiologii Pediatrycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, który nie miał dostępu do wyników leczenia zakwalifikowanych do badania pacjentów.

Do retrospektywnej analizy wykorzystano 142 noworodki leczone w latach 2007 – 2019, u których podczas zabiegu określano wielkość ubytku w przeponie i u każdego noworodka po urodzeniu i nie później niż pół godziny po zabiegu, wykonano badanie radiologiczne (RTG) klatki piersiowej w projekcji AP.

W analizowanej grupie Doktorantka porównała wartości WPP u noworodków, które przeżyły z wartościami u noworodków, które zmarły po zabiegu operacyjnym. **Podjęła również próbę wykazania zależności między współczynnikiem powierzchni płuc i innymi czynnikami ryzyka dla CDH: wielkość ubytku w przeponie, rodzaj CDH (z workiem przepukliny lub bez worka, lewostronna, prawostronna), obecność wątroby w klatce piersiowej.** Ponadto analizowała związek wartości WPP z czasem przeprowadzenia zabiegu operacyjnego, koniecznością zastosowania łąty podczas zabiegu, oraz ekstubacją pacjenta.

Dalej omówiono zastosowane metody statystyczne

W rozdziale ósmym podsumowano uzyskane wyniki. W Rozdziale dziewiątym Doktorantka omawia swoje wyniki w kontekście innych publikacji.

W odpowiedzi na postawiony cel Doktorantka formułuje prawidłowe wnioski. Pracę kończy dobrze dobrana i wykorzystana bibliografia.

Wyniki badań lek. Żanety Słowik-Moczydłowskiej są obiecujące. Wskazują bowiem na możliwość wykorzystania ich w procesie planowania leczenia m.in. kwalifikacji do zabiegu operacyjnego czy ECMO, co Doktorantka powinna wykorzystać w przyszłych badaniach. Do grupy badanej Doktorantka nie kwalifikowała noworodków po leczeniu prenatalnym. Warto jednak rozważyć porównanie WPP u noworodków leczonych i nie leczonych prenatalnie w zdefiniowanych przedziałach wskaźnika o/eLHR lub odnieść go do prenatalnych obrazów NMR w celu oceny skuteczności/zasadności terapii prenatalnej. Ważne z punktu widzenia leczenia noworodków z wrodzoną przepukliną przeponową byłaby próba ustalenia przydatności wskaźnika powierzchni płuc w procesie kwalifikacji do ECMO, który dzisiaj różni się znacząco w poszczególnych ośrodkach.

W swojej rozprawie Doktorantka nie ustrzegła się drobnych błędów. Pragnę zwrócić uwagę na dwa. Doktorantka używa określenia tkanka płucna, które jest nieprawidłowe. Można mówić o płucach ewentualnie tkankach płuc.

W rozdziale „Założenia i cel pracy” doktorantka pisze: „Tym bardziej jest to zaskakujące, biorąc pod uwagę tak wielką wagę przywiązywaną do radiologicznego obrazu płuc płodu jako czynnika rokowniczego jeszcze w okresie prenatalnym i brak odpowiedniego odniesienia do obrazu radiologicznego płuc okresu postnatalnego”. Sformułowanie to jest nieprecyzyjne. Domyślam się, że Doktorantce chodziło o prenatalne badanie rezonansem magnetycznym, a nie badanie RTG będące przedmiotem rozprawy. Bowiem już w latach 30-tych ubiegłego stulecia zwracano uwagę na niebezpieczeństwo, jakie niosą dla płodu, badania z użyciem promieniowania rentgenowskiego.

Podsumowanie

Przedłożona mi do recenzji Rozprawa doktorska pt. „Znaczenie radiologicznego obrazu płuca po stronie przepukliny bezpośrednio po urodzeniu oraz po korekcji wady u noworodków z wrodzoną przepukliną przeponową” przygotowana przez Żanetę Słowik-Moczydłowską pod kierunkiem prof. dr hab. Andrzeja Kamińskiego spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)”

Rozprawa ta jest kolejnym, moim zdaniem, ważnym źródłem informacji, o czynnikach ryzyka u noworodków z wrodzoną przepukliną przeponową i przybliża nas do skutecznej stratyfikacji tych pacjentów, a ostatecznie zwiększenia skuteczności leczenia, które nadal pozostawia wiele znaków zapytania. Każde opracowanie dotyczące tego problemu, oparte na własnych

obserwacjach i własnym doświadczeniu jest cenne, zwłaszcza kiedy wnosi nowe wartości naukowe w badanym obszarze jak przedstawiona mi do recenzji Rozprawa.

Dlatego składam wniosek do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Żanety Słowik-Moczydlowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz proszę o rozpatrzenie możliwości wyróżnienia przedstawionej mi do recenzji Rozprawy doktorskiej.

Dr hab. n. med. Iwona Maroszyńska prof. ICZMP

dr hab. n. med.
IWONA MAROSZYŃSKA
specjalista pediatrii
specjalista neonatologii
3191212