

Dr n. med. Ewelina Litwińska-Korcz

AUTOREFERAT

w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych

Tytuł osiągnięcia naukowego:

Optymalizacja opieki położniczej w ciążach bliźniaczych na podstawie badania ultrasonograficznego w pierwszym trymestrze ciąży.

SPIS TREŚCI

1. IMIĘ I NAZWISKO.....	3
2. POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE	3
3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH	3
4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219UST. Q PKT. 2 USTAWY Z DINA 20 LIPCA 2018 R. PRAWO O SZKOLNICTWIE WYŻSZYM I NAUCE (DZ. U. Z 2020 R. POZ. 85 Z PÓŻN. ZM.).....	4
4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego.....	4
4.2 Wykaz prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego	5
4.3 Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. prac/pracy i osiągniętych wyników z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.....	7
4.4 Piśmiennictwo.....	15
5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH	17
6. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ/ ARTYSTYCZNĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ LUB INSTYTUCJI KULTURY, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ.....	24
7. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ I SZTUKĘ.....	26

1. Imię i nazwisko: Ewelina Litwińska-Korczyńska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne - z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:

2009 r. - dyplom lekarza, Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego, Łódź;

2014 r. - doktor nauk medycznych na podstawie rozprawy: „Markery biochemiczne i biofizyczne w predykcji powikłań nadciśnienia tętniczego w ciąży” Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź;

Promotor: dr hab. n. med. Piotr Kaczmarek

Recenzenci: prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś

prof. dr hab. n. med. Mariusz Dubiel

2014 r. - certyfikat umiejętności Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego w zakresie położnictwa, ginekologii i diagnostyki prenatalnej;

2017 r. - specjalizacja lekarska w zakresie położnictwa i ginekologii - Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź;

2019 r. - Diploma in Fetal Medicine, Fundacja Medycyny Płodowej (Fetal Medicine Foundation, Londyn, Wielka Brytania) potwierdzający posiadane umiejętności w zakresie diagnostyki prenatalnej i prenatalnych procedur inwazyjnych;

2021 r. - certyfikat badań prenatalnych Sekcji Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników;

2021 r. - certyfikat oceny serca płodu Sekcji Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

2011 - 2017 - lekarz rezydent w Klinice Perinatologii i Ginekologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź;

2012 - 2014 - lekarz w Poradni Genetyki Klinicznej, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego, Łódź;

2013 - 2014 - asystent w Zakładzie Diagnostyki i Profilaktyki Wad Wrodzonych, Uniwersytet Medyczny, Łódź;

2016 - 2019 - pracownik naukowy w Klinice Medycyny Płodowej, Szpital King's College, Londyn, Wielka Brytania;

2017 - 2021 - starszy asystent w Klinice Perinatologii i Ginekologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź;

2021 - obecnie - asystent (pracownik dydaktyczny) w I Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego;

2021 - obecnie - asystent w Uniwersyteckim Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka, Warszawa.

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. Q pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020r. poz. 85 z późn. zm.). Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.

4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:

Jednotematyczny cykl publikacji:

Optymalizacja opieki położniczej w ciąży bliźniaczych na podstawie badania ultrasonograficznego w pierwszym trymestrze ciąży.

Jest to cykl 5 publikacji będący indywidualnym wkładem w naukę i rozwój wiedzy dotyczącym zastosowania współczesnej ultrasonografii w ustaleniu postępowania, właściwego poradnictwa pacjentek oraz określeniu rokowania w ciąży bliźniaczej.

Wymienione publikacje zostały opublikowane w renomowanych, recenzowanych czasopismach naukowych pozycjonowanych w bazie Journal Citation Reports (JSC) w dziedzinie ginekologii i położnictwa pod względem liczby cytowań:

Ultrasound in Obstetrics & Gynecology oraz **Journal of Clinical Medicine**.

Ultrasound in Obstetrics & Gynecology to oficjalne czasopismo Międzynarodowego Towarzystwa Ultrasonografii w Położnictwie i Ginekologii (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology ISUOG).

Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem **5 oryginalnych** prac. **Sumaryczny IF** dla tych publikacji wynosi **33,44; MNiSW=700**.

a) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa):

4.2 Wykaz prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego.

Publikacja nr 1:

Litwinska E, Syngelaki A, Cimpoca B, Frei L, Nicolaidis KH. Outcome of twin pregnancy with two live fetuses at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(1):32-38.

IF – 7,299; MNiSW - 140 (praca oryginalna)

Byłam głównym badaczem w projekcie dotyczącym oceny wyników ciąży bliźniaczych na podstawie badania ultrasonograficznego w pierwszym trymestrze ciąży. Jako wiodący autor koncepcji pracy zaplanowałam badanie i kontrolowałam jego przebieg. Przeprowadzałam badania ultrasonograficzne płodów oraz osobiście rekrutowałam pacjentów do badania i nadzorowałam innych współbadaczy. Uczestniczyłam w uzyskiwaniu wyników ciąży, byłam odpowiedzialna za prowadzenie bazy danych pacjentek. Przeprowadziłam analizę danych oraz interpretację wyników. Napisałam manuskrypt oraz współuczestniczyłam w jego korekcie po uwagach recenzentów.

Publikacja nr 2:

Litwinska E, Syngelaki A, Cimpoca B, Sapantzoglou, Nicolaidis KH. Intertwin discordance in fetal size at 11-13 weeks' gestation and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(2):189-197.

IF – 7,299; MNiSW - 140 (praca oryginalna)

Byłam odpowiedzialna za każdy etap pracy badawczej: od stworzenia koncepcji pracy, poprzez zaplanowanie badania, rekrutację pacjentów, przeprowadzanie badań ultrasonograficznych, nadzorowanie innych współbadaczy, gromadzenie danych dotyczących wyników ciąży, prowadzenie bazy danych, analizę i interpretację wyników.

Napisałam finalną wersję manuskryptu oraz wykonałam korektę po uwagach współautorów i recenzentów.

Publikacja nr 3:

Cimpoca B, Syngelaki A, **Litwinska E**, Muzaferovic A, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 11-13 weeks' gestation and outcome in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(3):318-325.

IF – 7,299; MNiSW - 140 (praca oryginalna)

Jestem współautorem publikacji. Byłam odpowiedzialna za przeprowadzanie badań ultrasonograficznych, gromadzenie danych dotyczących przebiegu ciąży, zebranie danych medycznych dotyczących porodu oraz noworodków, współprowadzenie bazy danych oraz krytyczną ocenę manuskryptu.

Publikacja nr 4:

Syngelaki A, Cimpoca B, **Litwinska E**, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal defects in twin pregnancies at routine 11-13 week ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(4):474-481.

IF – 7,299; MNiSW - 140 (praca oryginalna)

Jestem współautorem publikacji. Byłam odpowiedzialna za przeprowadzanie badań ultrasonograficznych, gromadzenie danych dotyczących przebiegu ciąży, zebranie danych medycznych dotyczących porodu oraz noworodków, współprowadzenie bazy danych oraz krytyczną ocenę manuskryptu.

Publikacja nr 5:

Litwinska E, Litwińska M, Czuba B, Gach A, Kwiatkowski S, Kosinski P, Kaczmarek P, Wielgos M. Amniocentesis in twin pregnancies: Risk factors of fetal loss. *J Clin Med.* 2022;11(7):1937.

IF- 4,242; MNiSW - 140 (praca oryginalna)

Jestem pierwszym jak i korespondencyjnym autorem publikacji. Jako autor wiodący byłam odpowiedzialna za każdy etap pracy badawczej: zaplanowałam projekt i kontrolowałam każdy etap jego przebiegu, rekrutowałam pacjentów,

przeprowadzałam badania ultrasonograficzne oraz nadzorowałam innych współbadaczy, gromadziłam dane dotyczące przebiegu ciąży, uzyskiwałam wyniki ciąży, prowadziłam bazę danych. Byłam również odpowiedzialna za analizę i interpretację wyników, przygotowałam finalną wersję manuskryptu oraz wykonałam korektę po uwagach współautorów i recenzentów.

4.3 Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. prac/pracy i osiągniętych wyników z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:

W ostatnich dekadach obserwowany jest wzrost częstości ciąży bliźniaczych wynikający głównie z opóźnionego macierzyństwa i wzrastającego wieku matki w momencie poczęcia skutkujące szeroko rozpowszechniającym się użyciem technik wspomaganego rozrodu [1]. Częstość porodów ciąży bliźniaczych wzrosła o 70% między 1980 (19 na 1000 żywych urodzeń) a 2006 (32 na 1000 żywych urodzeń) rokiem [2]. Pomimo znaczących postępów w opiece perinatalnej, ciąże bliźniacze nadal charakteryzują się częstszym występowaniem powikłań położniczych, w szczególności okołoporodowej zachorowalności i śmiertelności [3-6]. W roku 2009, odsetek zgonów w ciążach bliźniaczych wynosił 12 na 1000 porodów ciąży bliźniaczych w porównaniu do 5 na 1000 porodów ciąży pojedynczych [7,8]. Istnieją liczne kontrowersje dotyczące poradnictwa w określonych powikłaniach charakterystycznych dla tego typu ciąży. Jednocześnie prowadzenie badań klinicznych w ciążach bliźniaczych jest utrudnione. Liczne zagadnienia dotyczące klasyfikacji i sposobów postępowania pozostają zatem przedmiotem dyskusji. Badania ultrasonograficzne w drugim i trzecim trymestrze ciąży obejmujące ocenę biometrii i anatomii płodów, przepływów naczyniowych oraz objętości płynu owodniowego pozwalają na monitorowanie ciąży obciążonych powikłaniami jak zespół przetoczenia między płodami (twin-to-twin transfusion syndrome: TTTS) oraz selektywne zahamowanie wzrastania jednego z płodów (selective intrauterine growth restriction: sIUGR). Podstawę poradnictwa i ukierunkowania sposobu monitorowania ciąży powinno jednak stanowić badanie ultrasonograficzne w pierwszym trymestrze ciąży co pozwoli na indywidualne wyznaczenie kierunku opieki nad ciężarną i przedstawienie możliwych sposobów diagnostyki inwazyjnej i ewentualnej terapii wewnątrzmacicznej w przypadku wystąpienia określonych powikłań. Celem

przedstawionego cyklu prac jest standaryzacja kryteriów diagnostycznych w ciążyach bliźniaczych w pierwszym trymestrze ciąży pozwalająca na poprawę jakości wczesnego poradnictwa w zakresie ryzyka powikłań położniczych. W przedstawionym cyklu prac dokonano analizy wpływu szczegółowo zdefiniowanych wskaźników ultrasonograficznych na ryzyko wystąpienia określonych powikłań i konieczności zastosowania technik terapii wewnątrzmacicznej lub diagnostyki inwazyjnej. Ujednoczenie kryteriów diagnostycznych i sposobów postępowania powinno przyczynić się do redukcji powikłań perinatalnych.

Celem publikacji 1 było przedstawienie i porównanie wyników następujących typów ciąży bliźniaczych: dwukosmówkowej (dichorionic: DC), jednokosmówkowej dwuowodniowej (monochorionic diamniotic: MCDA) i jednokosmówkowej jednoowodniowej (monochorionic monoamniotic: MCMA) ocenionych w badaniu ultrasonograficznym na etapie 11-13 tygodnia ciąży. Drugim celem badania była ocena wpływu fetoskopowej ablacji anastomoz naczyń w przypadku wystąpienia ciężkich powikłań ciąży bliźniaczej MCDA (TTTS i sIUGR) na ogólną przeżywalność. Badaniem objęto grupę 6225 ciąży bliźniaczych, po potwierdzeniu obecności dwóch żywych płodów bez istotnych nieprawidłowości anatomicznych w badaniu ultrasonograficznym w 11-13 tygodniu ciąży. Grupa ta zawierała 4896 (78.7%) ciąży DC, 1274 (20.4%) MCDA oraz 55 (0.9%) MCMA. W wymienionych grupach ciąży bliźniaczych porównano następujące wyniki: ogólną przeżywalność, obumarcie płodu <24 tygodniem ciąży, umieralność perinatalną >24 tygodnia ciąży, poród przedwczesny <37 tygodniem oraz <32 tygodniem ciąży, urodzenie dziecka z masą poniżej <5. percentyla (small for gestational age: SGA). W ciążyach DC wskaźnik zgonów <24 tygodnia ciąży wynosił 2.3%; wskaźnik ten był wyższy w ciążyach bliźniaczych MCDA (7.7%, RR 3.258, 95% CI 2.706-3.923), wzrastał znacząco w ciążyach MCMA (21.8%, RR 9.289, 95% CI 6.377-13.530). W ciążyach DC, wskaźnik zgonów perinatalnych >24 tygodnia ciąży wynosił 1%; wskaźnik ten był wyższy w ciążyach MCDA (2.5%, RR 2.456, 95% CI 1.779–3.389), wzrastał istotnie w ciążyach MCMA (9.3%, RR 9.130, 95% CI 4.584-18.184). W ciążyach DC, wskaźnik porodu przedwczesnego <37 tygodniem co najmniej jednego żywego płodu wynosił 48.6%; wskaźnik ten był wyższy w ciążyach bliźniaczych MCDA (88.5%, RR 1.842, 95% CI 1.760-1.890) wzrastał istotnie w ciążyach MCMA (100%, RR 2.060, 95% CI 2.000-2.121). W ciążyach DC wskaźnik porodu przedwczesnego <32 tygodniem

wynosił 7.4%; wskaźnik ten był wyższy w ciążach MCDA (14.2%, RR 1.920, 95% CI 1.616-2.281), wzrastał istotnie w ciążach MCMA (26.8%, RR 3.637, 95% CI 2.172-6.089). W ciążach DC z urodzonym co najmniej jednym żywym dzieckiem, wskaźnik małych w stosunku do wieku ciążowego noworodków w stosunku do wszystkich żywych urodzeń wynosił 31.2%, w ciążach MCDA wskaźnik wzrastał (37.8%, RR 1.209, 95% CI 1.138-1.284); w ciążach MCMA nie różnił się w sposób istotny statystycznie (33.3%, RR 1.067, 95% CI 0.783-1.455). Analiza Kaplana-Meiera wykazała istotną statystycznie różnicę w przeżyciach w ciążach bliźniaczych MCDA i MCMA w porównaniu do DC, zarówno w przedziale między 12-24 tygodniem ciąży (test log-rank, $P < 0.0001$ dla obu) jak i w przedziale > 24 do 38 tygodnia ciąży (test log-rank, $P < 0.0001$ dla obu). Fetoskopowa laserowa ablacja anastomoz naczyniowych została przeprowadzona w 127 (10.0%) ciążach MCDA ze względu na rozpoznanie TTTS i/lub sFGR i w 111 z tych ciąż zabieg został przeprowadzony < 24 tygodnia ciąży; oba płody przeżyły w 62 (55.9%) przypadkach, jeden płód w 25 (22.5%) przypadkach, dwa zgony stwierdzono w 24 (21.6%) ciążach.

Wnioski z Publikacji nr 1:

Analiza wyników znaczącej populacji płodów z ciąż bliźniaczych jednoznacznie wykazała, że wskaźnik zgonów < 24 tygodniem ciąży, śmierci perinatalnej > 24 tygodnia ciąży oraz porodu przedwczesnego są wyższe w ciążach bliźniaczych MCDA i dodatkowo wzrastają w ciążach MCMA w porównaniu z ciążami DC. W ciążach MCDA wskaźnik zgonów może zostać obniżony poprzez zastosowanie technik fetoskopowej laseroterapii w ciążach, w których doszło do rozwoju zespołu TTTS i/lub sIUGR.

Publikacja 1 stanowi merytoryczną podstawę dla określenia charakteru poszczególnych typów ciąż bliźniaczych i związanych z nimi powikłań. Stanowi również wprowadzenie do analizy poszczególnych elementów badania ultrasonograficznego, które mogą być istotne w prognozowaniu ryzyka powikłań położniczych. Celem publikacji 2 była ocena wartości różnicy długości ciemieniowo-siedzeniowej płodów (crown-rump length: CRL) w 11-13 tygodniu ciąży w przewidywaniu niekorzystnych wyników położniczych w ciążach bliźniaczych DC, MCDA i MCMA. Po wykluczeniu płodów z istotnymi nieprawidłowościami anatomicznymi, badaniem objęto 6225 ciąż bliźniaczych. Grupa ta zawierała 4896

(78.7%) ciąży DC, 1274 (20.4%) MCDA oraz 55 (0.9%) MCMA. W wymienionych grupach porównano wpływ różnicy CRL płodów na wystąpienie zgonu wewnątrzmacicznego <20 tygodniem, <24 tygodniem ciąży, zgonu perinatalnego >24 tygodnia, porodu przedwczesnego <32 i <37 tygodniem ciąży, urodzenie noworodka z masą urodzeniową <5. percentyla oraz urodzenie noworodków z różnicą masy >20% i >25%. Mediana różnicy CRL w ciążach bliźniaczych DC (3.2%; IQR, 1.4-5.8%) była niższa niż w ciążach MCDA (3.6%; IQR, 1.6-6.2%; P=0.0008) ale nie była statystycznie istotnie różna od ciąż MCMA (2.9%; IQR, 1.2-5.1%; P=0.269). Stwierdzono istotnie statystycznie większą różnicę w CRL w ciążach bliźniaczych DC i MCDA powikłanych zgonem jednego z płodów <20 i <24 tygodnia ciąży, zgonem perinatalnym >24 tygodnia ciąży, porodem przedwczesnym <32 i < 37 tygodnia ciąży, porodem co najmniej jednego SGA noworodka i stwierdzeniem różnicy w masach urodzeniowych >20% i >25% oraz w ciążach MCDA w których przeprowadzono fetoskopową laseroterapię w stosunku do ciąż bliźniaczych DC zakończonych porodem dwóch noworodków o prawidłowej masie urodzeniowej >37 tygodnia ciąży. Wartość predykcyjna różnicy w CRL dla każdego z powikłań ciąży była niska z wartościami krzywych ROC w zakresie 0.533-0.624. Jednakże zarówno w ciążach bliźniaczych DC jak i MCDA z dużą różnicą w CRL stwierdzono wysokie ryzyko zgonu wewnątrzmacicznego. W ciążach bliźniaczych DC ogólny wskaźnik zgonów <20 tygodnia ciąży wynosił 1.3% ale w wyselekcjonowanej podgrupie, w której stwierdzono różnicę w CRL >15% stanowiącej 1.9% całej grupy wskaźnik ten wzrastał do 5.3%. W ciążach bliźniaczych MCDA wskaźnik zgonów lub konieczności przeprowadzenia fetoskopowej laseroterapii <20 tygodnia wynosił 11%, jednakże w wyselekcjonowanych podgrupach, w których stwierdzono różnicę w CRL >10%, >15% i >20% (stanowiły odpowiednio 9%, <3% i <1% ogółu) stwierdzono wzrost wskaźnika zgonów do odpowiednio 32%, 49% i 70%. W ciążach bliźniaczych MCMA nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w niezgodności CRL dla żadnego z powikłań, jednak może to być konsekwencją małej liczebności grupy.

Wnioski z Publikacji nr 2:

W ciążach bliźniaczych DC jak i MCDA zwiększona różnica w CRL związana jest ze wzrostem ryzyka zgonu płodu <20 i <24 tygodniem ciąży, śmierci perinatalnej >24 tygodnia ciąży, porodu przedwczesnego <37 tygodnia i <32 tygodnia, urodzenia co najmniej jednego SGA noworodka lub noworodków z różnicą mas >20% i >25%,

aczkolwiek różnica w CRL ma małą wartość jako narzędzie predykcyjne. W ciążach DC, różnica w CRL >15% związana jest z znaczącym wzrostem ryzyka zgonu <20 tygodnia i <24 tygodnia ciąży. W ciążach bliźniaczych MCDA różnica w CRL >10% a zwłaszcza >15% i >20% związana jest z bardzo wysokim ryzykiem zgonu lub konieczności przeprowadzenia fetoskopowej laseroterapii <20 tygodnia i <24 tygodnia. Informacja ta jest niezwykle istotna w poradnictwie udzielanym pacjentkom oraz w ustaleniu postępowania: częstości kolejnych badań ultrasonograficznych oraz ewentualnych procedur fetoskopowych.

Celem publikacji 3 była ocena wartości pomiaru przezierności karku (nuchal translucency: NT) płodów w 11-13 tygodniu ciąży w przewidywaniu niekorzystnych wyników położniczych w ciążach bliźniaczych DC, MCDA i MCMA. Grupa badana obejmowała 6225 ciąż bliźniaczych. Grupa ta zawierała 4896 (78.7%) ciąż DC, 1274 (20.4%) MCDA oraz 55 (0.9%) MCMA. Po wykluczeniu ciąż, w których stwierdzono istotne wady anatomiczne lub aberracje chromosomalne, oceniono istnienie trzech możliwych zależności: 1) wpływ poszerzonej przezierności karku ≥ 95 . percentyla u jednego lub obu płodów na ryzyko poronienia lub zgonu jednego lub obu płodów <20 i <24 tygodniem ciąży w ciążach bliźniaczych DC, MCDA i MCMA, 2) ryzyko zgonu jednego lub obu płodów oraz noworodków ≥ 24 tygodnia ciąży w ciążach bliźniaczych DC, MCDA i MCMA, 3) ryzyko rozwoju zespołu TTTS lub sFGR leczonych technikami fetoskopowej laseroterapii <20 lub ≥ 20 tygodnia ciąży w ciążach bliźniaczych MCDA, 4) ryzyko zgonu płodu lub konieczności zastosowania fetoskopowej laseroterapii <20 tygodnia ciąży w ciążach MCDA. Częstość występowania NT ≥ 95 . percentyla u jednego lub obu płodów w ciąży bliźniaczej DC wynosiła 8.3%; w ciąży MCDA częstość ta była istotnie wyższa (10.4%; $P=0.016$), jednakże w ciążach MCMA nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy (9.1%; $P=0.804$) w porównaniu do ciąż DC. W ciążach DC, częstość występowania poszerzonej NT nie różniła się istotnie w grupie, w której doszło do rozwoju powikłań w porównaniu z grupą ciąż niepowikłanych. W ciążach MCMA, liczebność grupy była zbyt mała aby w sposób jednoznaczny ocenić zależność pomiędzy poszerzoną przeziernością karku a ryzykiem powikłań. W ciążach bliźniaczych MCDA, w których doszło do zgonu jednego z płodów lub konieczna była fetoskopowa laseroterapia <20 tygodnia ciąży, częstość występowania NT ≥ 95 . percentyla była istotnie wyższa w porównaniu do ciąż, w których nie doszło do rozwoju powikłań (23.5% vs 9.8%;

P <0.0001). Analiza Kaplana-Meiera w ciążyach MCDA wykazała, że w ciążyach z NT \geq 95. percentyla, przeżywalność <20 tygodnia ciąży była istotnie niższa w porównaniu do ciąży z NT <95. percentyla (P=0.001); podobnej zależności nie stwierdzono w przypadku przeżywalności \geq 20 tygodnia ciąży (P=0.960). Wartość badań przesiewowych przy użyciu NT \geq 95. percentyla celem predykcji wystąpienia zgonu płodu lub potrzeby wykonania fetoskopowej chirurgii laserowej <20 tygodnia ciąży jest ograniczona ze wskaźnikiem detekcji 23.5% przy odsetku wyników fałszywie dodatnich wynoszącym 8.9%, ryzyko względne w porównaniu do NT <95. percentyla wynosiło 2.640 (95% CI, 1.854-3.758; P <0.0001). W ciążyach MCDA całkowity wskaźnik zgonu płodów lub konieczności fetoskopowej laseroterapii <20 tygodnia ciąży wynosił 10.7%, jednak w podgrupach z NT \geq 95. percentyla i NT \geq 99. percentyla, które stanowiły odpowiednio 10.4% i 3.3% ogółu, wskaźniki wzrosły do odpowiednio 24.1% i 40.5%.

Wnioski z publikacji nr 3:

W ciążyach bliźniaczych MCDA, w których u płodów nie stwierdzono istotnych wad anatomicznych, pomiar NT w 11-13 tygodniu ciąży jest testem przesiewowym o ograniczonym znaczeniu w przewidywaniu ryzyka wystąpienia powikłań. Jakkolwiek, stwierdzenie u jednego lub obu płodów NT \geq 95. percentyla lub NT \geq 99. percentyla związane jest z istotnie zwiększonym ryzykiem zgonu płodu lub konieczności wykonania zabiegu fetoskopowej laseroterapii <20 tygodniem ciąży. Stopień, w jakim ściśle monitorowanie i wcześniejsza interwencja w grupie wysokiego ryzyka może zmniejszyć te powikłania, pozostaje do ustalenia.

Celem publikacji 4 była ocena wykrywalności wad płodu w trakcie rutynowego badania ultrasonograficznego w 11-13 tygodniu ciąży oraz analiza zależności między występowaniem poszerzonej NT \geq 95. percentyla i \geq 99. percentyla lub różnicy w długości ciemieniowo-siedzeniowej (CRL) pomiędzy płodami \geq 10% i \geq 15% a częstością występowania wad u płodów. Grupa badana obejmowała 6366 ciąży bliźniaczych, w których stwierdzono dwa żywe płody w badaniu ultrasonograficznym w 11-13 tygodniu. Grupa ta zawierała 4979 (78.2%) ciąży DC, 1387 (21.8%) MCDA. Z badania wykluczono ciąży, w których stwierdzono nieprawidłowość chromosomalną. Ostateczna diagnoza wady płodu była stawiana na podstawie postnatalnej oceny w przypadku urodzenia żywego dziecka lub na podstawie

ostatniego badania ultrasonograficznego w przypadku terminacji ciąży, poronienia lub zgonu wewnątrzmacicznego. Stwierdzono, że ogólna częstość występowania wad płodu była wyższa u bliźniąt MC niż u bliźniąt DC (2.8% vs 1.3%). Odsetek wad stwierdzonych w I trymestrze był wyższy u bliźniąt MC niż u bliźniąt DC (52.6% vs 27.1%). Wzorzec nieprawidłowości w odniesieniu do wykrywalności podczas badania ultrasonograficznego w 11-13 tygodniu ciąży (zawsze wykrywalne, czasami wykrywalne i nigdy niewykrywalne) był podobny do opisywanego wcześniej w ciążach pojedynczych [9]. Wśród wad zawsze wykrywalnych wymienić należy akranie, holoprocencefalię, przepuklinę mózgową, pentalogię Cantrella, przepuklinę pępowinową, zespół braku pępowiny, zespół odwróconej perfuzji tętniczej i bliźnięta nierozdzielone. Częstość poszerzonego NT u płodu ≥ 95 . percentyla była wyższa u płodów z wadą niż u płodów prawidłowych (16.5% vs 4.5% w ciąży bliźniaczej DC i 19.2% vs 5.9% w ciąży bliźniaczej MC), dotyczyło to również płodów z NT ≥ 99 . percentyla (8.3% vs 1.0% w ciąży bliźniaczej DC i 15.4% vs 2.0% w ciąży bliźniaczej MC). Częstość występowania niezgodności CRL $\geq 10\%$ była wyższa u płodów z wadą niż u płodów prawidłowych (20.2% vs 7.9% w ciąży bliźniaczej DC i 33.8% vs 9.3% w ciąży bliźniaczej MC) i dotyczyło to również niezgodności CRL $\geq 15\%$ (10.1% vs 1.9% w ciąży bliźniaczej DC i 28.2% vs 2.8% w ciąży bliźniaczej MC).

Wnioski z publikacji nr 4:

Stwierdzono, że wady płodu są częstsze w ciążach bliźniaczych MC niż w ciążach bliźniaczych DC. Wykrywanie wad płodu w pierwszym trymestrze ciąży w ciążach bliźniaczych DC jest podobne do wykrywania wad w ciążach pojedynczych. Wykrywalność wad w pierwszym trymestrze u bliźniąt MC jest wyższa niż u bliźniąt DC. W ciążach bliźniaczych z wadą płodu występuje większa niezgodność między bliźniętami w zakresie CRL i częstsze występowanie poszerzonego NT. Jakkolwiek, wartość predykcyjna badań przesiewowych z użyciem tych markerów jest ograniczona.

W przypadku podejrzenia wad strukturalnych lub aberracji chromosomalnych u jednego lub obu płodów w ciążach bliźniaczych, rekomenduje się przeprowadzenie diagnostyki inwazyjnej za pomocą biopsji kosmówki lub amniopunkcji. Celem publikacji 5 była ocena wpływu diagnostyki inwazyjnej pod postacią amniopunkcji w ciążach bliźniaczych na ryzyko wystąpienia poronienia lub utraty ciąży

na jakimkolwiek jej etapie. Badaniem retrospektywnym objęto grupę 2645 ciąż bliźniaczych, poddanych rutynowemu badaniu ultrasonograficznemu w 11-13 tygodniu ciąży w czterech ośrodkach medycyny płodowej w Polsce. W grupie badanej wyodrębniono dwie podgrupy: 1) ciążę bliźniacze, w których wykonano amniopunkcję w 16-20 tygodniu ciąży oraz 2) ciążę bliźniacze, które nie wymagały dalszej diagnostyki i były kontrolowane w sposób rutynowy. Przeprowadzono jednoczynnikową i wieloczynnikową analizę regresji logistycznej celem określenia, które cechy matczyne i płodowe mają istotny niezależny wpływ na ryzyko poronienia i utraty ciąży na jakimkolwiek jej etapie. Po wykluczeniu płodów obciążonych wadami strukturalnymi i aberracjami chromosomowymi do analizy włączono 2645 ciąż bliźniaczych. W 144 przypadkach stwierdzono poronienie, które zostało zdefiniowane jako zgon jednego lub obu bliźniąt przed 24 tygodniem ciąży, w 40 przypadkach stwierdzono zgon jednego lub obu bliźniąt po 24 tygodniu ciąży. Amniopunkcję wykonano w 162 ciążach bliźniaczych w 16-20 tygodniu ciąży. Wskaźnik poronień przed 24 tygodniem ciąży oraz utraty ciąży na jakimkolwiek jej etapie w grupie poddanej amniopunkcji wynosił odpowiednio 10.49% i 13.58% w porównaniu do 5.11% i 6.52% w grupie ciąż, w których nie wykonano amniopunkcji. Analiza regresji wieloczynnikowej wskazała, że do czynników, które w sposób istotny niezależnie wpływają na ryzyko wystąpienia poronienia lub utraty ciąży na jakimkolwiek jej etapie zalicza się kosmówkowość, znaczną różnicę w CRL, niską wartość wielokrotności mediany (multiple of median: MoM) ciążowego białka osoczonego A oraz NT >95. percentyla.

Wnioski z publikacji nr 5:

Ryzyko poronienia i utraty ciąży na jakimkolwiek etapie jest wyższe w grupie płodów poddanych amniopunkcji genetycznej jednak przeprowadzenie samej procedury nie jest czynnikiem ryzyka wystąpienia poronienia lub utraty ciąży na jakimkolwiek jej etapie.

W przedstawionym cyklu prac udowodniono, że badanie ultrasonograficzne w pierwszym trymestrze ciąży bliźniaczej powinno być elementem wyznaczającym kierunek opieki nad ciężarną, pozwalającym na wyselekcjonowanie grupy ciąż o podwyższonym ryzyku powikłań położniczych niejednokrotnie wymagających interwencji prenatalnych pod postacią fetoskopowej laseroterapii anastomoz

naczyniowych. Istotnymi prognostycznie elementami badania ultrasonograficznego jest ocena różnicy CRL między płodami, NT >95. percentyla, NT >99. percentyla u jednego lub obu płodów oraz obecność wad strukturalnych. Dodatkowo stwierdzono, że przeprowadzenie diagnostyki inwazyjnej pod postacią amniopunkcji genetycznej nie podwyższa ryzyka wystąpienia powikłań położniczych.

4.4 Piśmiennictwo:

1. National Collaborating Center for Women's and Children's Health (UK). Multiple Pregnancy. The Management of Twin and Triplet Pregnancies in the Antenatal Period. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. RCOG Press: London, September 2011.
2. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, Mathews TJ. Births: final data for 2006. Natl Vital Stat Rep. 2009;57:1 – 102.
3. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. Br J Obstet Gynaecol. 1997;104:1203–1207.
4. Joseph K, Liu S, Demissie K, Wen SW, Platt RW, Ananth CV, Dzakpasu S, Sauve R, Allen AC, Kramer MS; The Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. A parsimonious explanation for intersecting perinatal mortality curves: understanding the effect of plurality and of parity. BMC Pregnancy Childbirth. 2003;3:3.
5. Hack KE, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, Bode CL, Koopman- Esseboom C, Visser GH. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. BJOG. 2008;115:58–67.
6. Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Prospective risk of late stillbirth in monochorionic twins: a regional cohort study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012;39:500–504.
7. Garne E, Andersen HJ. The impact of multiple pregnancies and malformations on perinatal mortality. J Perinat Med. 2004;32:215–219.

8. Luke B, Brown MB. The changing risk of infant mortality by gestation, plurality, and race: 1989 – 1991, versus 1999 – 2001. *Pediatrics*. 2006;118:2488–2497.
9. Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(4):468-476.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowych naukowo-badawczych

Poza przedstawionym powyżej cyklem pięciu publikacji stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, mój dorobek naukowy obejmuje również inne prace opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych. Tematyka ich dotyczy zagadnień związanych z diagnostyką prenatalną i terapią płodu w następujących patologiach:

- Wrodzona przepuklina przeponowa,
- Zwyrodnienie gruczołakowato-torbielowate płuc płodu,
- Wodogłowie wrodzone,
- Potworniak okolicy krzyżowo-guzicznej.

Terapia płodowa to wysoce wyspecjalizowana dziedzina medycyny. Sformułowanie wytycznych kiedy terapia płodowa powinna być oferowana nadal budzi wiele kontrowersji a jej zasadność jest przedmiotem badań. Ze względu na rzadkość patologii oraz ograniczoną liczbę ośrodków terapii płodu na świecie istotnym jest prowadzenie badań wieloośrodkowych.

Wrodzona przepuklina przeponowa (CDH)

Impuls do terapii płodowej CDH zbiegł się z postęпами w diagnostyce prenatalnej. Warunkiem każdej interwencji u płodu jest umiejętność dokładnego diagnozowania CDH oraz przewidywania ciężkości choroby i przeżycia. Postęp w ultrasonografii płodu ujawnił prawdziwą naturalną historię CDH i ukrytą śmiertelność podczas ciąży i wkrótce po urodzeniu. Po latach niekorzystnych wyników w następstwie otwartej techniki naprawy CDH u płodu, interwencja prenatalna przeszła ewolucję w operację polegającą na fetoskopowej okluzji tchawicy płodu. W oparciu o obserwacje kliniczne, po stwierdzeniu, że atrezja tchawicy powoduje przerost płuc, wprowadzono terapeutyczną okluzję tchawicy jako leczenie hipoplazji płuc wtórnej do CDH. Obecne techniki obejmują endoskopowe umieszczenie balonu okluzyjnego (fetoscopic endoluminal tracheal occlusion: FETO) bez konieczności laparotomii u matki lub znieczulenia ogólnego.

Procedura FETO została wprowadzona na terytorium Polski przez Prof. dr hab. n. med. Mirosława Wielgosia w Uniwersyteckim Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka w Warszawie. Obecnie jestem lekarzem odpowiedzialnym za kwalifikowanie

pacjentek do procedury FETO, przeprowadzanie zabiegu, nadzorowanie przebiegu ciąży oraz zbieranie danych na temat losów płodów poddanych procedurze.

Byłam współbadaczem w następujących wieloośrodkowych projektach dotyczących CDH, których wyniki zostały przedstawione w następujących publikacjach:

Deprest J, Benachi A, Gratacos E, Nicolaidis KH, Berg C, Persico N, Belfort M, Gardener GJ, Ville Y, Johnson A, Morini F, Wielgoś M, Van Calster B, DeKoninck PLJ; TOTAL Trial for Moderate Hypoplasia Investigators, **Litwinska E** [uczestnik badań wieloośrodkowych]. Randomized Trial of Fetal Surgery for Moderate Left Diaphragmatic Hernia. N Engl J Med. 2021;385(2):119-129.

IF – 91,253; (praca oryginalna)

Celem ewaluacji terapii wewnątrzmacicznej za pomocą endoskopowej okluzji tchawicy płodu w latach 2008-2019 przeprowadzono wieloośrodkowe randomizowane badanie TOTAL (Tracheal Occlusion to Accelerate Lung Growth - okluzja tchawicy celem przyspieszenia wzrostu płuc płodu). W trakcie stażu naukowego w Harris Birthright Research Centre King's College Hospital w Londynie byłam współbadaczem odpowiedzialnym za rekrutację, zbieranie oraz interpretację danych pacjentek poddanych procedurze FETO. Wyniki badania zostały opublikowane na łamach The New England Journal of Medicine. Badaniem objęto 196 pacjentek. Przeżywalność noworodków do wypisu wynosiła 63% w grupie FETO i 50% w grupie postępowania zachowawczego. W grupie płodów z umiarkowaną postacią wrodzonej przepukliny przeponowej po lewej stronie nie wykazano znaczącej przewagi procedury FETO przeprowadzonej w 30-32 tygodniu ciąży w stosunku do postępowania zachowawczego w odniesieniu do przeżycia do wypisu lub konieczności tlenoterapii w szóstym miesiącu życia. Procedura FETO była związana z podwyższonym ryzykiem porodu przedwczesnego i przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.

Russo FM, Cordier AG, Basurto D, Salazar L, **Litwinska E**, Gmez O, Dbeer A, Nevoux J, Patel S, Lewi L, Pertierra A, Aertsen M, Gratacos E, Nicolaidis KH, Benchi A, Deprest J. Fetal endoscopic tracheal occlusion reverses the natural history of right-sided congenital diaphragmatic hernia: European multicenter experience. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021;57(3):378-385.

IF – 7,299; MNiSW – 140 (praca oryginalna)

W kolejnym wieloośrodkowym badaniu oceniono zasadność przeprowadzania procedury FETO u płodów z wrodzoną przepukliną przeponową prawostronną. Celem badania była ocena wyników noworodkowych płodów z izolowaną prawostronną wrodzoną przepukliną przeponową (iRCDH) na podstawie prenatalnych wskaźników stopnia ciężkości i postępowania przedporodowego. Była to retrospektywna analiza zebranych prospektywnie danych dotyczących płodów, u których stwierdzono iRCDH przed 30 tygodniem ciąży w czterech ośrodkach terapii płodu, w okresie od stycznia 2008 r. do grudnia 2018 r. Uzyskano dane dotyczące stopnia ciężkości wady w ocenie prenatalnej, leczenia przedporodowego i wyników okołoporodowych. Zastosowano jednoczynnikową i wieloczynnikową analizę regresji logistycznej w celu zidentyfikowania czynników prognostycznych przeżycia do wypisu ze szpitala i wczesnej zachorowalności noworodków. Spośród 265 pacjentek ocenianych w okresie badania, wykluczonych zostało 40 (15%), które przeszły terminację ciąży, dwa przypadki niewyjaśnionej śmierci płodu, dwa, które zostały utracone z obserwacji, jeden, dla którego nie była dostępna prenatalna ocena stopnia hipoplazji płuc oraz sześć przypadków, w których stwierdzono poważne anomalie lub zespoły towarzyszące po porodzie. Spośród 214 płodów z iRCDH uwzględnionych w analizie, 86 leczono zachowawczo w czasie ciąży, a 128 przeszło fetoskopową okluzję tchawicy płodu za pomocą balonu. W grupie płodów leczonych zachowawczo wielkość płuc mierzona za pomocą ultrasonografii lub rezonansu magnetycznego była jedynym niezależnym czynnikiem prognostycznym przeżycia (iloraz szans o/e-LHR wynosił 1,06 (95% CI, 1,02-1,11); $P=0,003$). Do tej pory stratyfikacja ciężkiej hipoplazji płuc opierała się na wartości odcięcia o/e-LHR (observed to expected Lung to Head Ratio: obserwowany do oczekiwanego wskaźnik powierzchni płuca do obwodu głowy płodu) wynoszącej 45%. W grupie płodów leczonych zachowawczo wskaźnik przeżycia wyniósł 15% (4/27) u osób z o/e-LHR $\leq 45\%$ i 61% (36/59) dla o/e-LHR $>45\%$ ($P=0,001$). Jednak najlepszy punkt odcięcia o/e-LHR dla przewidywania przeżycia przy wypisie wyniósł 50%, przy czułości 78% i swoistości 72%. W grupie leczonej zachowawczo, noworodki z ciężką hipoplazją płuc, pozostawały dłużej na oddziale intensywnej terapii noworodków niż noworodki z łagodnym niedorozwojem płuc. U płodów z o/e-LHR $\leq 45\%$ leczonych FETO, wskaźnik przeżycia był wyższy niż u płodów z podobną wielkością płuc leczonych wyczekująco (49/120 (41%) vs 4/27 (15%); $P=0,014$), pomimo wyższego odsetka wcześniactwa (wiek ciążowy w chwili urodzenia: $34,4 \pm 2,7$ tyg. vs $36,8 \pm 3,0$ tyg.; $P < 0,0001$). U płodów

leczonych FETO wiek ciążowy w chwili urodzenia był jedynym istotnym czynnikiem predykcyjnym przeżycia (OR 1,25 (95% CI, 1,04-1,50; P=0,02). Przedporodowy pomiar wielkości płuc może przewidzieć przeżycie w iRCDH. U płodów z ciężką hipoplazją płuc FETO wiązało się ze znaczącym wzrostem przeżycia bez związanego z tym zwiększenia zachorowalności noworodków.

Van der Veeken L, Russo FM, **Litwinska E**, Gomez O, Emam D, Lewi L, Basurto D, Van der Veeken S, De Catte L, Gratacos E, Eixarch E, Nicolaidis K, Deprest J. Prenatal cerebellar growth is altered in congenital diaphragmatic hernia on ultrasound. *Prenat Diagn.* 2022;42(3):330-337.

IF – 3,050; MNiSW – 70 (praca oryginalna)

Dzieci z wrodzoną przepukliną przeponową są zagrożone opóźnieniem neurorozwojowym. W badaniu przedstawiono prenatalne zmiany w biometrii i perfuzji mózgu u płodów z izolowanym CDH. Retrospektywnej analizie poddano płody z izolowanym lewostronnym CDH w trzech europejskich ośrodkach referencyjnych. W czterech okresach ciąży (<24 tygodni, 25-28 tygodni, 29-32 tygodnie, >33 tygodnia) oceniono obwód brzucha (AC), długość kości udowej (FL), obwód głowy (HC), wymiar poprzeczny mózdzku (TCD), przepływ dopplerowski w tętnicy środkowej mózgu (MCA) i szerokość komór bocznych (VW). Obliczono z-score i stworzono krzywe wzrostu na podstawie danych ciągłych. HC, AC i FL u 367 płodów były w normalnych zakresach przez cały okres ciąży. TCD zmniejszyło się wraz z wiekiem ciążowym, by po 32 tygodniu sytuować się poniżej piątego percentyla. Mniej wyraźny, ale podobny trend zaobserwowano w VW. Szczytowa prędkość przepływu w MCA była o około 10% niższa niż zwykle. Ciężkość choroby została skorelowana z TCD (P=0,002) i wartościami dopplerowskimi MCA (P=0,002). Nie stwierdzono różnic między płodami leczonymi FETO a płodami leczonymi wyczekująco. Płody z izolowaną lewostronną CDH mają zmniejszone wymiary mózdzku i zmniejszoną szczytową prędkość skurczową MCA. Konieczne są dalsze badania, aby określić wpływ tych zmian na rozwój układu nerwowego.

Poza udziałem w wieloośrodkowych badaniach w zakresie wrodzonej przepukliny przeponowej u płodu byłam współbadaczem w projektach dotyczących terapii wewnątrzmacicznej w innych nieprawidłowościach płodu:

Zwyrodnienie gruczolakowato-torbielowate płuc (CCAM)

Fetal therapy--evaluation of intrauterine therapy in congenital cystic adenomatoid malformation of the lung (CCAM).

Szaflik K, Litwińska M, Oszukowski P, Piaseczna-Piotrowska A, **Litwinska E**, Krzeszowski W, Gulczyńska E, Maroszyńska I, Janiak K. Ginekol Pol. 2015;86(1):8-15.

IF – 0,601; MNiSW – 15 (praca oryginalna)

Litwińska M, **Litwinska E**, Janiak K, Piaseczna-Piotrowska A, Gulczyńska E, Szaflik K. Thoracoamniotic Shunts in Macrocystic Lung Lesions: Case Series and Review of the Literature. Fetal Diagn Ther. 2017;41(3):179-183.

IF – 1,813; MNiSW – 30 (praca oryginalna i przegląd piśmiennictwa)

Sekwestr oskrzelowo-płucny (BPS)

Litwinska M, **Litwinska E**, Szaflik K, Debska M, Szajner T, Janiak K, Kaczmarek P, Wielgos M. Management Options for Fetal Bronchopulmonary Sequestration. J Clin Med. 2022;11(6):1724.

IF – 4,242; MNiSW – 140 (praca oryginalna i przegląd piśmiennictwa)

Wodogłowie wrodzone

Ventriculo-amniotic shunting for severe fetal ventriculomegaly.

Litwinska M, **Litwinska E**, Czaj M, Polis B, Polis L, Szaflik K. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019;98(9):1172-1177.

IF – 2,77; MNiSW – 100 (praca oryginalna)

Potworniak okolicy krzyżowo-guzicznej

Percutaneous Intratumor Laser Ablation for Fetal Sacrococcygeal Teratoma.

Litwińska M, **Litwinska E**, Janiak K, Piaseczna-Piotrowska A, Szaflik K. Fetal Diagn Ther. 2020;47(2):138-144.

IF – 2,587; MNiSW – 100 (praca oryginalna i przegląd piśmiennictwa)

Kolejny cykl publikacji stanowi kontynuację moich badań w zakresie powikłań położniczych a w szczególności przewidywania stanu przedrzucawkowego w pierwszym i drugim trymestrze ciąży.

Stan przedrzucawkowy wikła 2-3% ciąży i jest istotną przyczyną powikłań matczyńskich i noworodkowych. Obecnie, pacjentki o podwyższonym ryzyku preeklampsji identyfikuje się na podstawie osobniczych czynników ryzyka. Uwzględnienie tych czynników pozwala na wykrycie jedynie 30% pacjentek, u których rozwinię się stan przedrzucawkowy. Ponadto strategia ta nie jest skuteczna u pierwiastek nieobciążonych innymi czynnikami ryzyka. Przedmiotem badań była ocena zastosowania markerów biochemicznych i biofizycznych celem poprawy jakości prognozowania preeklampsji.

Litwinska E, Litwińska M, Oszukowski P, Szaflik K, Litwiński W, Korcz M, Kaczmarek P. Biochemical markers in screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Ginekol Pol.* 2015;86(8):611-5.

IF – 0.609; MNiSW – 15 (praca oryginalna)

Litwinska E, Litwińska M, Oszukowski P, Szaflik K, Kaczmarek P. Combined screening for early and late pre-eclampsia and intrauterine growth restriction by maternal history, uterine artery Doppler, mean arterial pressure and biochemical markers. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(3):439-448

IF – 1,262; MNiSW – 15 (praca oryginalna)

Litwinska M, **Litwinska E**, Lisnere K, Syngelaki A, Wright A, Nicolaides KH. Stratification of pregnancy care based on risk of pre-eclampsia derived from uterine artery Doppler at 19-24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58(1):67-76.

IF – 7,299; MNiSW – 140 (praca oryginalna)

Litwinska M, **Litwinska E**, Astudillo A, Syngelaki A, Wright A, Nicolaides KH. Stratification of pregnancy care based on risk of pre-eclampsia derived from biophysical and biochemical markers at 19-24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58(3):360-368.

IF – 7,299; MNiSW – 140 (praca oryginalna)

Litwinska M, **Litwinska E**, Bouariu A, Syngelaki A, Wright A, Nicolaides KH. Contingent screening in the stratification of pregnancy care based on risk of

preeclampsia at 19-24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58(4):553-560.

IF – 7,299; MNiSW – 140 (praca oryginalna)

Doniesienia zjazdowe:

Serafin MW, Moczulska H, **Litwinska E**, Jachymski T, Constantinou M, Borowiec M, Sieroszewski P. Dichorionic diamniotic twin pregnancy with central nervous system anomalies in both fetuses. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2017;50(S1):268.

Van der Veeken L, Russo FM, **Litwinska E**, De Catte L, Eixarch E, Nicolaides K, Deprest J. Prenatal brain growth is altered in Congenital Diaphragmatic Hernia on Ultrasound. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2020;222(1):S528-S529.

Russo FM, Cordier A, Basurto D, Salazar L, **Litwinska E**, Gomez O, Aertsen M, Gratacos E, Nicolaides K, Benachi A, Deprest J. Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion reverses the natural history of right-sided congenital diaphragmatic hernia: a European multicentre experience. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2020;56(S1):5.

Prezentacje ustne na międzynarodowych kongresach:

- Intrauterine therapy in macrocystic type congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Litwińska M, **Litwinska E**, Janiak K, Szaflik K. 14th World Congress in Fetal Medicine (Crete, 2015)
- Management of pregnancies after combined screening for PE at 19-24 week. Litwinska M, **Litwinska E**, Syngelaki A, Nicolaides KH. 17th World Congress in Fetal Medicine (Athens, 2018)
- Screening for PE at 22 weeks: Validation of competing risks algorithm. Litwinska M, **Litwinska E**, Wright A, Nicolaides KH. 18th World Congress in Fetal Medicine (Alicante, 2019)

- Studies in twins. Adverse outcome according to chorionicity. **Litwinska E**, Syngelaki A, Cimpoa B, Frei L, Sapantzoglou I, Muzaferovic A, Nicolaides KH. Advances in Fetal Medicine Course (London, 2019)
- Screening for PE and SGA at 22 weeks. Litwinska M, **Litwinska E**, Wright A, Wright W, Nicolaides KH. Advances in Fetal Medicine Course (London, 2020)
- Outcome of twin pregnancies. **Litwinska E**, Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation Webinar, 2021.

Podsumowując, mój łączny dorobek naukowy obejmuje 20 prac oryginalnych o współczynniku oddziaływania **IF=81,469 (MNI_{SW}=1790)**

Liczba cytowań moich publikacji (bez autocytowań) według bazy Web of Science Core Collection wynosi: 153; Indeks Hirscha wynosi 9.

Liczba cytowań moich publikacji (bez autocytowań) według bazy Scopus wynosi: 163; Indeks Hirscha wynosi 9.

6. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

W latach 2011-2017 odbywałam szkolenie specjalizacyjne w zakresie położnictwa i ginekologii w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi będącym samodzielną jednostką naukowo-badawczą. W trakcie realizacji programu specjalizacyjnego w Klinice Perinatologii i Ginekologii ICZMP kierowanej przez Prof. dr hab. n. med. Przemysława Oszukowskiego prowadziłam badania w zakresie predykcji stanu przedrzucawkowego oraz wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu, których efektem była obroniona w 2014 roku praca doktorska "Markery biochemiczne i biofizyczne w predykcji powikłań nadciśnienia tętniczego w ciąży". W 2016 roku uzyskałam stypendium naukowe Fundacji Medycyny Płodowej z Londynu (The Fetal Medicine Foundation; FMF) celem prowadzenia badań w dziedzinie diagnostyki prenatalnej oraz nowoczesnych technik terapii wewnątrzmacicznej określonych patologii ciąży w oddziale Harris Birthright Research Center Szpitala King's College Hospital w Londynie będącym wiodącym ośrodkiem naukowo-badawczym na świecie. W trakcie stypendium szkoliłam się pod bezpośrednim nadzorem pioniera medycyny matczyno-płodowej Profesora Kyprosa Nicolaidesa. Podczas stażu w Harris Birthright

Research Center wykonywałam samodzielnie procedury inwazyjne takie jak biopsje kosmówki oraz amniopunkcje oraz szkoliłam się pod nadzorem Profesora Nicolaidesa w asystowaniu i wykonywaniu złożonych procedur inwazyjnych takich jak kordocentezy, laseroterapia anastomoz naczyńiowych w zespole przetoczenia między płodami (TTTS) oraz fetoskopowa okluzja tchawicy płodu (FETO) w przypadku ciężkiej postaci przepukliny przeponowej u płodu. Po uzyskaniu pełnej certyfikacji FMF w zakresie badania ultrasonograficznego pierwszego i drugiego trymestru, oceny szyjki macicy i badań przesiewowych w kierunku stanu przedrzucawkowego zostałam egzaminatorem FMF odpowiedzialnym za certyfikację lekarzy z całego świata odbywających szkolenie w Harris Birthright Research Center. W trakcie stypendium uczestniczyłam również w rekrutacji pacjentek do międzynarodowego badania dotyczącego terapii wewnątrzmacicznej we wrodzonej przepuklinie przeponowej płodu-TOTAL trial. Byłam odpowiedzialna za przeprowadzanie badań ultrasonograficznych pacjentek, rekrutację do badania, asystowanie i samodzielne przeprowadzanie zabiegu fetoskopowej okluzji tchawicy płodu oraz uzyskiwanie danych na temat losów pacjentek i wprowadzanie danych do bazy naukowej. Efektem prowadzonych badań był udział ośrodka King's College Hospital w międzynarodowej publikacji naukowej na łamach The New England Journal of Medicine. Dodatkowo zebrane dane zostały przedstawione w innych publikacjach dotyczących terapii wewnątrzmacicznej w prawostronnej przepuklinie przeponowej (Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) oraz dotyczących oceny ośrodkowego układu nerwowego u płodów z wrodzoną przepukliną przeponową (Prenatal Diagnosis). Byłam również współbadaczem w projekcie naukowym dotyczącym badań przesiewowych w kierunku stanu przedrzucawkowego w drugim trymestrze ciąży. W toku badania byłam odpowiedzialna za rekrutację pacjentów oraz uzyskiwanie danych na temat losów ciąży. Dodatkowo uczestniczyłam w rekrutacji pacjentek i zbieraniu danych na temat losów ciąży w badaniu Screening programme for preeclampsia (akronim badania - SPREE), prospektywnym wieloośrodkowym badaniu kohortowym obejmującym ciężarne w pierwszym trymestrze ciąży, które porównywało wydajność różnych metod badań przesiewowych w kierunku stanu przedrzucawkowego.

Od roku 2018 jestem odpowiedzialna za certyfikację lekarzy z ramienia Fetal Medicine Foundation w zakresie wykonywania badań ultrasonograficznych pierwszego

i drugiego trymestru ciąży, badań dopplerowskich oraz oceny szyjki macicy. Rocznie przeprowadzam audyt średnio następującej liczbie lekarzy z całego świata w zakresie:

- Oceny przezierności karku płodu (Nuchal Translucency; NT) - 13600
- Oceny kości nosowej płodu (Nasal Bone; NB) - 6100
- Oceny przepływu w tętnicach macicznych (Uterine Arteries Blood Flow; UtA) - 5300
- Oceny przepływu w przewodzie żylnym płodu (Ductus Venosus; DV) - 4600
- Oceny przepływu przez zastawkę trójdzielną płodu (Tricuspid Valve; TV) - 3840
- Oceny szyjki macicy (Cervical Assessment) - 1500
- Oceny przyływów Dopplerowskich - 1400
- Badania ultrasonograficznego drugiego trymestru - 500

7. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

W latach 2018 i 2019 z ramienia Fundacji Medycyny Płodowej przeprowadziłam dwa międzynarodowe szkolenia obejmujące wykłady i warsztaty praktyczne w zakresie implementacji badań przesiewowych w pierwszym trymestrze ciąży w kierunku stanu przedrzucawkowego w Kazachstanie. W trakcie warsztatów przeszkolonych zostało łącznie 160 lekarzy, którzy są obecnie odpowiedzialni za prowadzenie badań przesiewowych w tym kraju i zgodnie z przeprowadzanym cyklicznie audytem uzyskują poprawne wyniki.

W trakcie stażu w King's College Hospital oraz po powrocie do Polski jako przedstawiciel FMF współorganizowałam i prowadziłam cykl sześciu jednodniowych szkoleń w zakresie diagnostyki ultrasonograficznej w Łodzi, Wrocławiu, Gdańsku, Rzeszowie i Warszawie obejmujących część teoretyczną oraz warsztaty praktyczne, dedykowanych lekarzom w trakcie specjalizacji z położnictwa i ginekologii, perinatologii oraz lekarzom specjalistom w tych dziedzinach.

- 04.2018 - Praktyczne szkolenie USG. Fetal Medicine Foundation. Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;

- 12.2018 - Praktyczne szkolenie USG. Fetal Medicine Foundation. Wojewódzki Szpital im. Św. Wojciecha w Gdańsku;
- 03.2019 - Praktyczne szkolenie USG. Fetal Medicine Foundation. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, Ośrodek Naukowo-Badawczy;
- 04.2019 - Praktyczne szkolenie USG. Fetal Medicine Foundation. Szpital Specjalistyczny Pro-familia w Rzeszowie;
- 04.2022 - Praktyczne szkolenie USG. Fetal Medicine Foundation. Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka w Warszawie.
- 05.2022 - Praktyczne szkolenie USG. Fetal Medicine Foundation. Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka w Warszawie.

Od 2018 roku oficjalnie współpracuję z Sekcją Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników będąc cyklicznym wykładowcą oraz szkoleniowcem podczas warsztatów praktycznych.

- 10.2019 - Kurs: Ultrasonografia w położnictwie i ginekologii. Warszawa.
Wykład: Ultrasonografia wczesnej ciąży do 11 tygodnia.
Prowadzenie warsztatów praktycznych.
- 12.2019 - Kurs: Ultrasonografia w położnictwie i ginekologii. Rzeszów.
Wykład: Badanie ultrasonograficzne I trymestru ciąży.
Prowadzenie warsztatów praktycznych.
- 03.2020 - Kurs: Ultrasonografia w perinatologii i ginekologii. Łódź.
Wykłady i warsztaty praktyczne.
Wykład: Badanie ultrasonograficzne I trymestru ciąży - zasady Fetal Medicine Foundation.
Prowadzenie warsztatów praktycznych.
- 05.2020 - Kurs: Zastosowanie ultrasonografii w perinatologii (formuła online).
Wykład: Praktyczne zastosowanie cfDNA.
- 08.2020 - Kongres: Ultrasonografia w Położnictwie i Ginekologii. Arłamów.
Wykład: Markery ultrasonograficzne aberracji chromosomalnych. Kiedy i na co zwracać uwagę?

- 06.2021 – Kurs: Ultrasonografia w perinatologii. Łódź.
Wykłady: Diagnostyka powikłań ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej: TTTS, sIUGR, TAPS.
Badanie ultrasonograficzne 1 trymestru w ciąży bliźniaczej: ocena ryzyka powikłań i postępowanie.
Prowadzenie warsztatów praktycznych.
- 04.2022 – Kurs: Neurosonografia. Warszawa.
Wykład: Mikrocefalia i makrocefalia
- 05.2022 – Konferencja: Prenatalia. Toruń.
Wykład: Wady twarzoczaszki płodu.

W 2014 roku byłam członkiem Komitetu Organizacyjnego XXXII Konferencji Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników.

Od 2021 roku jestem aktywnym członkiem World Association of Perinatal Medicine (WAPM) oraz Perinatal Medicine Foundation. W ramach współpracy zostałam recenzentem czasopisma Perinatal Journal. W 06.2021 wygłosiłam wykład: "Outcome of twin pregnancies" w trakcie World Congress of Perinatal Medicine organizowanym przez WAPM.

Po uzyskaniu specjalizacji w 2017 roku zostałam opiekunem specjalizacji dr n. med. Agnieszki Żalińskiej kształcącej się w zakresie położnictwa i ginekologii.

Od 2021 roku jestem asystentem dydaktycznym w I Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego gdzie prowadzę seminaria oraz zajęcia praktyczne ze studentami V-go i VI-go roku wydziału lekarskiego.