

Dr n. med. Magdalena Litwińska

AUTOREFERAT

w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych

Tytuł osiągnięcia naukowego:

Stratyfikacja opieki położniczej na podstawie ryzyka rozwoju stanu przedrzucawkowego określonego za pomocą czynników biochemicznych i biofizycznych w drugim trymestrze ciąży.

SPIS TREŚCI

1. IMIĘ I NAZWISKO.....	3
2. POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE	3
3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH	4
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	6
4.3 Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. prac/pracy i osiągniętych wyników z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.....	7
4.4 Piśmiennictwo.....	18
5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH.....	19
6. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ/ ARTYSTYCZNĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ LUB INSTYTUCJI KULTURY, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ.....	27
7. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ I SZTUKĘ.....	28

1. Imię i nazwisko: Magdalena Barbara Litwińska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne - z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:

2013r. -dyplom lekarza, Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wynikiem bardzo dobrym;

2017r. -stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy: „Ocena kompleksowej diagnostyki i terapii wewnątrzmacicznej w przypadkach patologicznych zmian echostruktury płuc płodu” Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki – rozprawa z wyróżnieniem.

Promotor: prof. dr hab.n.med. Krzysztof Szaflik

Recenzenci: prof. dr hab.n.med. Jacek Brązert

prof. dr hab n.med. Krzysztof Sodowski

2018r. -międzynarodowy certyfikat Diploma in Fetal Medicine, Fundacja Medycyny Płodowej (Fetal Medicine Foundation, Londyn, Wielka Brytania) potwierdzający posiadane umiejętności w zakresie diagnostyki prenatalnej i prenatalnych procedur inwazyjnych.

2020r. -specjalizacja lekarska w zakresie położnictwa i ginekologii z oceną ponad dobry –Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi.

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

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

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

2013 - 2020r. -lekarz rezydent w Klinice Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodu oraz Diagnostyki i Leczenia Niepłodności Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

2016 - 2018r. -pracownik naukowy w Oddziale Medycyny Płodowej (Harris Birthright Research Center) Szpitala King's College, Londyn, Wielka Brytania.

2021 -starszy asystent w Klinice Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodu oraz Diagnostyki i Leczenia Niepłodności Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

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

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

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:

Jednotematyczny cykl publikacji:

Stratyfikacja opieki położniczej na podstawie ryzyka rozwoju stanu przedrzucawkowego określonego za pomocą czynników biochemicznych i biofizycznych w drugim trymestrze ciąży.

Jest to cykl 3 publikacji będący indywidualnym wkładem w naukę i rozwój wiedzy dotyczącym zastosowania współczesnej ultrasonografii oraz wybranych czynników biochemicznych w określeniu ryzyka rozwoju stanu przedrzucawkowego w drugim trymestrze ciąży i stratyfikacji indywidualnej opieki położniczej na podstawie obliczonego ryzyka. Wymienione publikacje są efektem projektu naukowego

dotyczącego przewidywania stanu przedrzucawkowego w drugim trymestrze ciąży, w którym byłam głównym badaczem. Badania przeprowadziłam w trakcie dwuletniego stypendium naukowego w ośrodku medycyny płodowej Harris Birthright Research Center szpitala King's College w Londynie będącym wiodącym ośrodkiem klinicznym i badawczym na świecie. Prowadząc projekt byłam odpowiedzialna za:

- Planowanie badania;
- Codzienną rekrutację pacjentów, uzyskiwanie pisemnych zgód od pacjentów, przeprowadzanie badań ultrasonograficznych płodów;
- Uzyskiwanie informacji na temat losów ciąży;
- Prowadzenie bazy danych pacjentek zrekrutowanych w badaniu, uwzględniając dane matczyne, wyniki badania ultrasonograficznego oraz dane dotyczące losów ciąży;
- Interpretację wyników statystycznej analizy danych;
- Sporządzenie manuskryptu i ostateczną korektę artykułów do publikacji.

Wymienione publikacje zostały opublikowane w jednym z najbardziej renomowanych czasopism naukowych w dziedzinie ginekologii i położnictwa pozycjonowanym w bazie Journal Citation Reports (JSC) pod względem liczby cytowań:

Ultrasound in Obstetrics & Gynecology

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

Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem **3 oryginalnych** prac. **Sumaryczny IF** dla tych publikacji wynosi **20,193**. Łączna punktacja **MNiSW – 325**.

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

4.2 Wykaz prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego.

Publikacja nr 1:

Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19-24 weeks' gestation.

Litwinska M, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(3):365-372.

IF – 5,595; MNiSW – 45 (praca oryginalna)

Jestem pomysłodawcą projektu dotyczącego badań przesiewowych w kierunku stanu przedrzucawkowego w drugim trymestrze ciąży. Jako wiodący autor koncepcji pracy zaplanowałam projekt i kontrolowałam jego przebieg. Byłam odpowiedzialna za codzienną rekrutację pacjentów, uzyskiwanie pisemnych zgód od pacjentów, przeprowadzanie badań ultrasonograficznych płodów oraz uzyskiwanie informacji na temat losów ciąży. Prowadziłam bazę danych pacjentek zrekrutowanych w badaniu, uwzględniając dane matczyne, wyniki badania ultrasonograficznego, wyniki badań biochemicznych oraz dane dotyczące losów ciąży. Przeprowadziłam analizę danych oraz interpretację wyników statystycznej analizy danych. Sporządziłam manuskrypt oraz współuczestniczyłam w jego korekcie po uwagach recenzentów.

Publikacja nr 2:

Stratification of pregnancy care based on risk of pre-eclampsia derived from uterine artery Doppler at 19-24 weeks' gestation.

Litwinska M, Litwinska E, Lisnere K, Syngelaki A, Wright A, Nicolaides KH. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;58(1):67-76.

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

Jestem pomysłodawcą modelu stratyfikacji ryzyka stanu przedrzucawkowego na podstawie ultrasonograficznej oceny przepływów w tętnicach macicznych w drugim trymestrze ciąży. Byłam odpowiedzialna za planowanie badania i kontrolowanie jego przebiegu. Osobiście rekrutowałam pacjentów do badania oraz nadzorowałam pozostałych współbadaczy. Przeprowadzałam badania ultrasonograficzne płodów oraz uzyskiwałam informacje na temat losów ciąży. Prowadziłam bazę danych pacjentek zrekrutowanych w badaniu, uwzględniając dane matczyne, wyniki badania

ultrasonograficznego oraz dane dotyczące losów ciąży. Przeprowadziłam analizę danych oraz interpretację wyników statystycznej analizy danych. Sporządziłam manuskrypt oraz współuczestniczyłam w jego korekcie po uwagach recenzentów.

Publikacja nr 3:

Contingent screening in the stratification of pregnancy care based on risk of preeclampsia at 19-24 weeks' gestation

Litwinska M, Litwinska E, Bouariu A, Syngelaki A, Wright A, Nicolaides KH. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;58(4):553-560.

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

Jestem autorem koncepcji dwustopniowych badań przesiewowych. Byłam odpowiedzialna za planowanie badania i kontrolowanie jego przebiegu. Prowadziłam bazę danych pacjentek zrekrutowanych w badaniu, uwzględniając dane matczyne, wyniki badań ultrasonograficznych i biochemicznych oraz dane dotyczące losów ciąży. Przeprowadziłam analizę danych oraz interpretację wyników statystycznej analizy danych. Sporządziłam manuskrypt oraz współuczestniczyłam w jego korekcie po uwagach recenzentów.

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

Wstęp:

Stan przedrzucawkowy (preeklampsja, PE) dotyczy około 2-3% wszystkich ciąż i jest wiodącą przyczyną powikłań matczynych i perinatalnych [1]. Zgodnie z wytycznymi Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Nadciśnieniem w Ciąży (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy-ISSHP) definicja PE obejmuje nowo zdiagnozowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe/rozkurczowe >140/90) pojawiające się po 20-tym tygodniu ciąży oraz jedno z następujących zaburzeń: białkomocz (≥ 300 mg/24 godziny), niewydolność nerek (poziom kreatyniny >97 $\mu\text{mol/L}$ przy braku istniejącej choroby nerek), dysfunkcję wątroby wyrażoną poziomem transaminaz wątrobowych dwukrotnie powyżej górnej granicy normy, małopłytkowość (poziom płytek $<100000/\mu\text{L}$), powikłania neurologiczne, obrzęk płuc lub zahamowanie wzrastania płodu [2]. Tradycyjny sposób prowadzenia badań przesiewowych w kierunku PE oparty jest na wywiadzie osobniczym uwzględniającym

czynniki ryzyka rozwoju PE [3]. Jednakże, taki sposób prowadzenia badań przesiewowych jest nieefektywny i charakteryzuje się wskaźnikiem wykrywalności na poziomie zaledwie 35% dla wszystkich przypadków PE i 40% dla przypadków PE przed 37 tygodniem ciąży, przy odsetku wyników fałszywie dodatnich na poziomie 10% [4]. Badania przeprowadzone w ostatnim dziesięcioleciu przyniosły przełom w postrzeganiu sposobów predykcji i prewencji PE w pierwszym trymestrze ciąży. Fundacja Medycyny Płodowej z Londynu (FMF) opracowała algorytm uwzględniający matczyne czynniki ryzyka, średnie ciśnienie tętnicze (MAP), indeks pulsacji w tętnicach macicznych (UtA-PI) i osoczowy łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF). Taki sposób prowadzenia badań przesiewowych w pierwszym trymestrze ciąży charakteryzuje się wskaźnikiem wykrywalności PE przed 32 tygodniem na poziomie 90% i i PE przed 37 tygodniem na poziomie 75% przy odsetku wyników fałszywie dodatnich na poziomie 10% [5-7]. Wczesna predykcja PE przed 37 tygodniem jest korzystna ponieważ podaż kwasu acetylosalicylowego w dawce 150 mg na dobę od 11+0 do 36+0 tygodnia ciąży jest efektywna w prewencji tej choroby [8].

Jednakże, szeroka implementacja badań przesiewowych w kierunku PE w pierwszym trymestrze ciąży może być procesem wydłużonym w czasie i nadal około 25% przypadków wczesnej postaci PE i ponad 50% przypadków później postaci PE pozostaje niewykryta. Dlatego też istotnym jest prowadzenie badań przesiewowych w kierunku PE w drugim trymestrze ciąży podczas rutynowego badania ultrasonograficznego między 19 a 24 tygodniem ciąży. Dodatkowo, współczesna medycyna powinna mieć charakter spersonalizowany i przydzielać pacjentów do określonych grup ryzyka różnicując podejmowane decyzje w zależności od przewidywanej odpowiedzi na terapię i ryzyko rozwoju choroby.

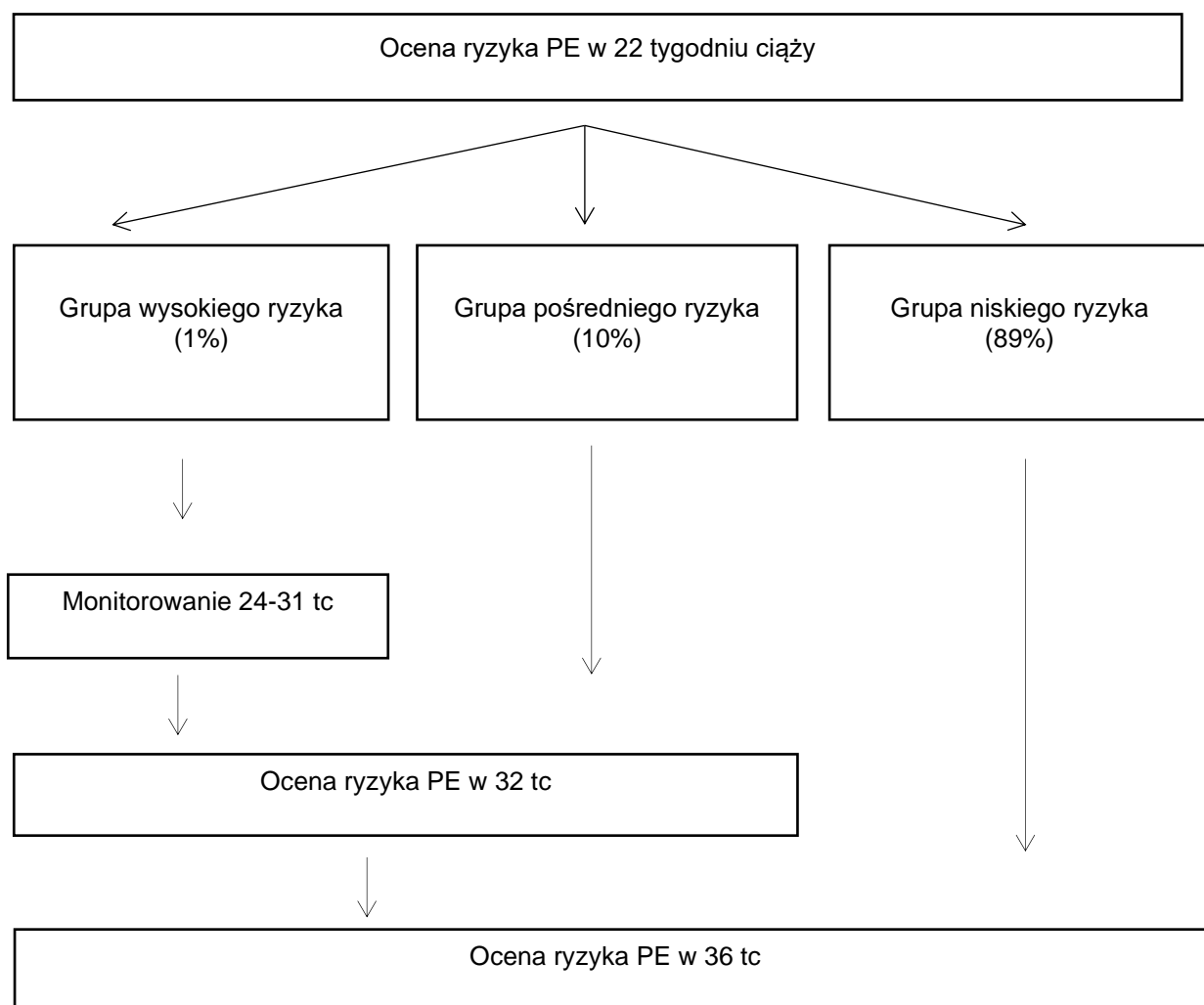
Celem przedstawionego cyklu publikacji jest ocena użyteczności określonych markerów biochemicznych i biofizycznych w drugim trymestrze ciąży w przewidywaniu PE oraz stratyfikacja opieki położniczej na podstawie ryzyka rozwoju PE obliczonego za pomocą czynników biochemicznych i biofizycznych w drugim trymestrze ciąży.

Publikacja 1 stanowi merytoryczną i praktyczną podstawę dla stratyfikacji ryzyka rozwoju PE na podstawie badań przesiewowych w drugim trymestrze ciąży. Dokonano oceny możliwości kwalifikacji pacjentek do grup ryzyka charakteryzujących się odmiennym postępowaniem. Podziału pacjentek dokonano na podstawie

indywidualnego ryzyka rozwoju PE obliczonego między 19 a 24 tygodniem ciąży na podstawie modelu kompetycyjnych ryzyk uwzględniającego ryzyko wyjściowe obliczone na podstawie matczynych czynników ryzyka modyfikowane przez wielokrotności mediany (multiple of median: MoM) średniego ciśnienia tętniczego (MAP), indeksu oporu w tętnicach macicznych (UtA-PI), łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF), i rozpuszczalnej kinazy tyrozynowej 1 (sFlt-1). Ideą publikacji było wyodrębnienie następujących grup ryzyka charakteryzujących się określonym postępowaniem:

- Grupa wysokiego ryzyka, która powinna być jak najmniejsza i zawierać zdecydowaną większość przypadków PE przed 32 tygodniem ciąży, wymaga ścisłego monitorowania w kierunku podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego i białkomoczu między 24 a 31 tygodniem ciąży.
- Grupa pośredniego ryzyka, łącznie z pacjentkami z grupy wysokiego ryzyka które nie urodziły przedwcześnie z powodu PE, zawiera zdecydowaną większość przypadków PE między 32 a 35 tygodniem ciąży, wymaga ponownej oceny ryzyka PE w 32 tygodniu ciąży celem identyfikacji pacjentek wymagających ścisłego monitorowania pod kątem wysokiego ciśnienia tętniczego i białkomoczu między 32 a 35 tygodniem ciąży.
- Grupa niskiego ryzyka powinna być możliwie jak najbardziej liczna i zawierać bardzo niewiele przypadków cięż powikłanych PE przed 36 tygodniem ciąży. Wszystkie pacjentki ciężarne powinny być poddane ponownej ocenie ryzyka PE w 36 tygodniu celem zdefiniowania planu dalszego monitorowania i planu porodu [Ryc 1].

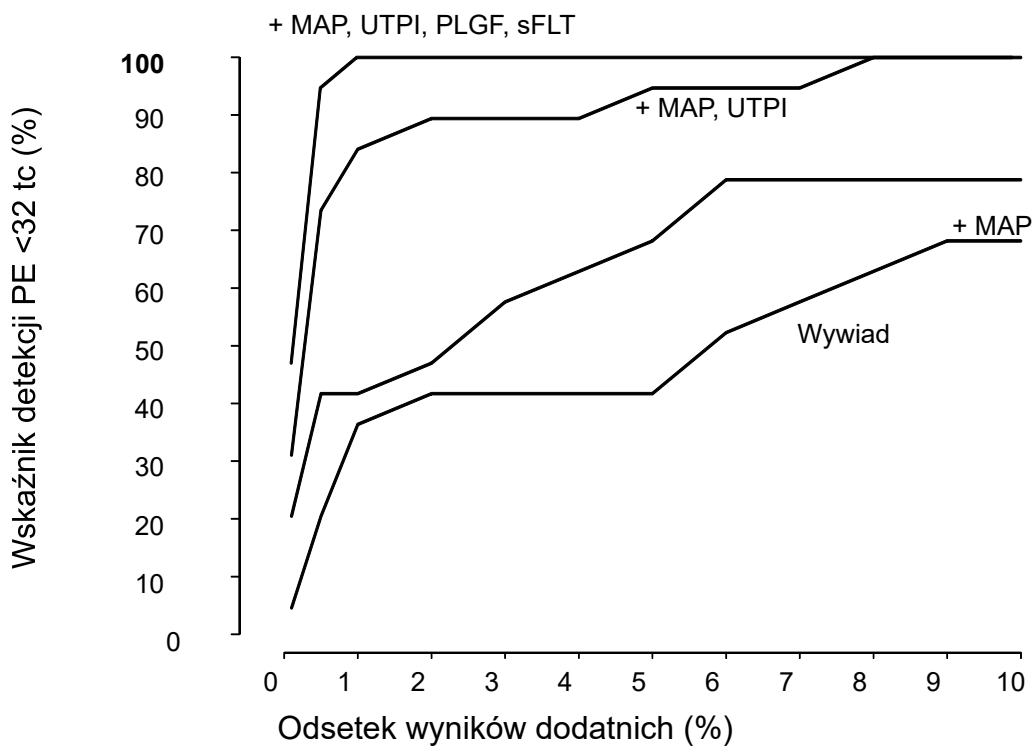
Rycina 1. Grupy ryzyka rozwoju PE na podstawie badania między 19-24 tygodniem.



Prospektywnym badaniem obserwacyjnym objęto grupę 16254 pacjentek zgłaszających się na rutynowe badanie ultrasonograficzne między 19 a 24 tygodniem ciąży, z których u 467 (2,9%) doszło do rozwoju PE (23 pacjentki urodziły przed 32 tygodniem, 58 pacjentek urodziło między 32 a 35+6 tygodniem, 386 pacjentek urodziło po 36 tygodniu). Po obliczeniu indywidualnego ryzyka rozwoju stanu przedrzucawkowego na podstawie kombinacji czynników matczynych, MAP, UtA-PI, PIGF, i sFlt-1 dokonano stratyfikacji badanej populacji do grup wysokiego-, pośredniego i niskiego ryzyka. Wykorzystano różne punkty odcięcia celem zróżnicowania proporcji populacji przydzielonej do danej kategorii ryzyka oraz oceniono czułość badań przesiewowych w kierunku PE prowadzącego do porodu przez 32 tygodniem, między 32 a 36 tygodniem oraz po 36 tygodniu. Używając punktu odcięcia ryzyka na poziomie >1 na 25 dla PE przed 32 tygodniem ciąży

i ryzyka >1 na 150 dla PE przed 36 tygodniem ciąży, odsetek populacji zakwalifikowany do grupy wysokiego ryzyka wynosi około 1%. Odsetek przypadków PE zawierający się w tej grupie różnił się od około 35%, jeśli badania przesiewowe były przeprowadzone tylko za pomocą czynników matczynych i MAP, 78% gdy oprócz czynników matczynych wykorzystywano MAP i UtA-PI i osiągał 100% przy kombinacji czynników matczynych, MAP, UtA-PI oraz PIGF z lub bez sFlt-1. Podobnie, odsetek populacji wymagającej powtórnej oceny ryzyka w 32 tygodniu ciąży i odsetek przypadków PE między 32+0 a 35+6 tygodniem ciąży zawierający się w tej populacji różniły się w zależności od użytej kombinacji biomarkerów: od odpowiednio 18% i 79%, gdy badania przesiewowe były przeprowadzane za pomocą tylko czynników matczynych i MAP, do 10% i 90% gdy badania przesiewowe były przeprowadzane za pomocą czynników matczynych, MAP, UtA-PI oraz PIGF z lub bez sFlt-1 [Ryc 2].

Ryc 2. Wskaźnik wykrywalności PE przed 32 tygodniem w zależności od kombinacji uwzględnionych biomarków.



Stwierdzono, że preferowanym sposobem prowadzenia badań przesiewowych w kierunku PE w drugim trymestrze ciąży jest kombinacja matczynych czynników ryzyka, MAP, UtA-PI i PIGF, natomiast preferowanym punktem odcięcia jest 1 na 25 dla PE przed 32 tygodniem i 1 na 150 dla PE przed 36 tygodniem. W ten sposób odsetek populacji wymagający wzmożonego nadzoru między 24 a 31 tygodniem stanowi 1% całej populacji i zawiera blisko 100% przypadków PE przed 32 tygodniem. Odsetek populacji wymagający ponownej oceny ryzyka w 32 tygodniu, zawierający blisko 90% pacjentek, u których wystąpi PE między 32 a 36 tygodniem, stanowi 10% populacji.

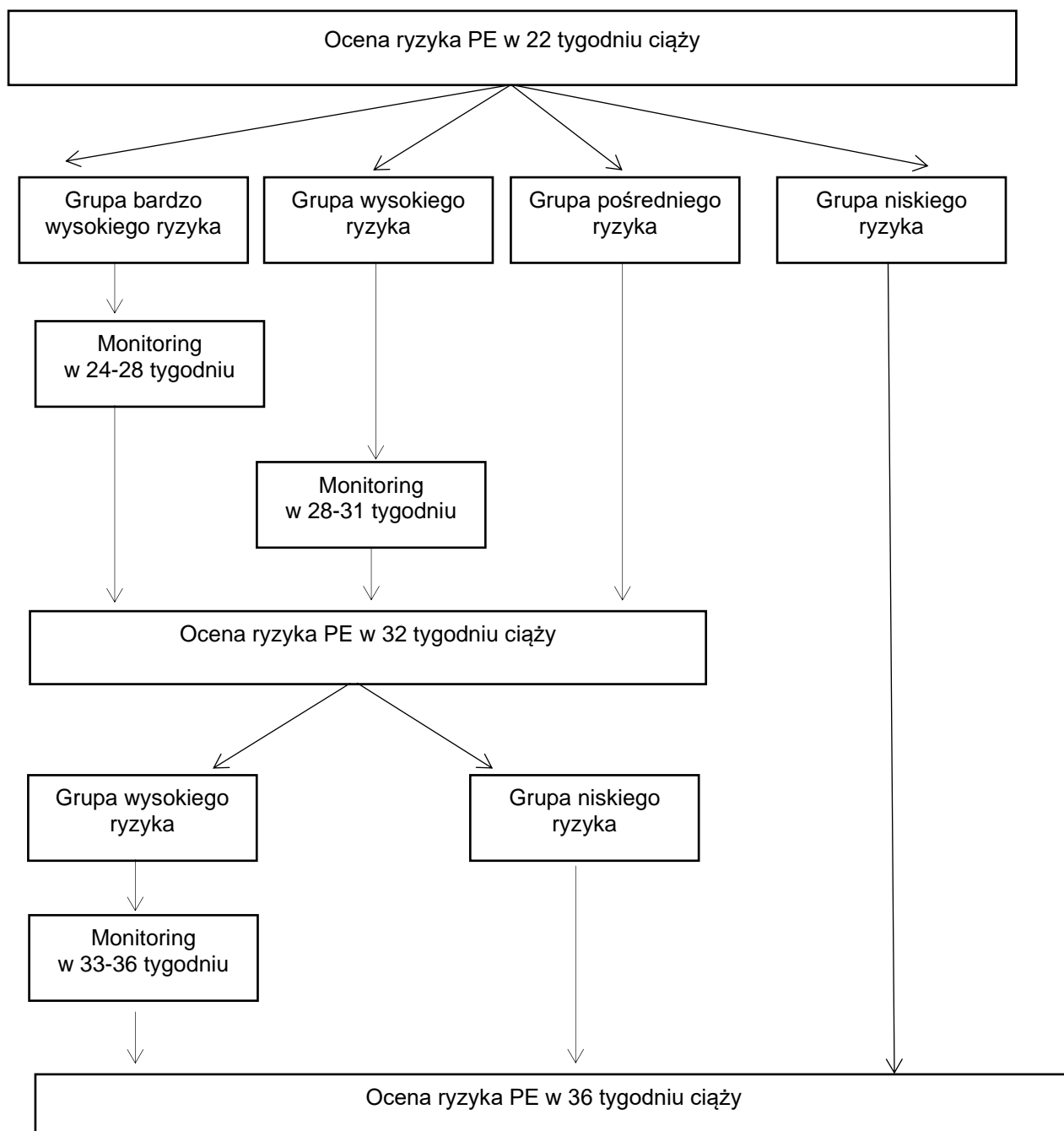
Ocena przepływów w tętnicach macicznych jest istotnym elementem badań przesiewowych w kierunku PE. Stan przedrzucawkowy jest skutkiem nieprawidłowo przebiegającego procesu placentacji, który objawia się zwiększonym oporem przepływu w tętnicach macicznych [9]. Stwierdzono, że w ciążach, w których dochodzi do rozwoju PE oraz w ciążach powikłanych urodzeniem noworodka z zahamowaniem wewnątrzmacicznego wzrastania, indeks oporu w tętnicach macicznych jest podwyższony w kolejnych trymestrach ciąży [10]. Celem publikacji 2 było wyznaczenie optymalnego modelu predykcji stanu przedrzucawkowego opierającego się na pomiarze indeksu pulsacji w tętnicach macicznych. Przeprowadzono analizę prospektywnie zebranych danych u 96678 pacjentek zgłaszających się na rutynowe badanie ultrasonograficzne między 19 a 24 tygodniem ciąży. Wyodrębniono dwa cele badania. Pierwszym była ocena użyteczności pomiaru indeksu pulsacji przepływów w tętnicach macicznych w drugim trymestrze ciąży w przewidywaniu rozwoju stanu przedrzucawkowego i porównanie skuteczności badań przesiewowych za pomocą ustalonych punktów odcięcia dla tętnic macicznych, punktów odcięcia wyrażonych za pomocą percetyli dostosowanych do wieku ciążowego, modelu kompetycyjnych ryzyk opartego o matczyne czynniki ryzyka i UtA-PI oraz modelu kompetycyjnych ryzyk opartego o kombinację matczynych czynników ryzyka, UtA-PI oraz średniego ciśnienia tętniczego (MAP). Drugim celem badania było ustanowienie wartości referencyjnych dla przezbrzusznego i przezpochwowego pomiaru przepływów w tętnicach macicznych w zależności od wieku ciążowego. Na podstawie ryzyka stanu przedrzucawkowego, populacja pacjentek została przydzielona do grupy bardzo wysokiego ryzyka, wysokiego ryzyka, pośredniego ryzyka i niskiego ryzyka.

- Grupa bardzo wysokiego ryzyka wymaga ścisłego monitorowania w kierunku wysokiego ciśnienia tętniczego i białkomoczu między 24 a 27 tygodniem ciąży.
- Grupa wysokiego ryzyka, łącznie z pacjentkami z grupy bardzo wysokiego ryzyka, które nie urodziły do 28 tygodnia powinna być poddana dodatkowemu badaniu w kierunku stanu przedrzucawkowego w 28 tygodniu celem wyodrębnienia grupy pacjentek wymagających nadzoru między 28 a 31 tygodniem ciąży.
- Grupa pośredniego ryzyka, łącznie z pacjentkami, które nie urodziły do 32 tygodnia z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka powinna być poddana ponownemu badaniu celem wyodrębnienia pacjentek wymagających monitorowania w kierunku wysokiego ciśnienia i białkomoczu między 32 a 35 tygodniem ciąży.
- Wszystkie pacjentki, również pacjentki z grupy niskiego ryzyka powinny zostać poddane badaniu oceniającemu ryzyko stanu przedrzucawkowego w 36 tygodniu celem zdefiniowania planu monitorowania ciąży i porodu.

Indywidualne ryzyko rozwoju PE przed 36 tygodniem zostało obliczone używając modelu kompetycyjnych ryzyk celem modyfikacji wstępnego rozkładu wieku ciążowego, w którym doszło do porodu z powodu PE, uzyskanego na podstawie czynników matczynych z wielokrotnością mediany dla UtA-PI i MAP. Wykorzystano różne punkty odcięcia do zakwalifikowania populacji pacjentek do każdej kategorii (bardzo wysokiego ryzyka, wysokiego ryzyka, pośredniego ryzyka i niskiego ryzyka) celem wykrycia odpowiednio około 80%, 85%, 90% i 95% przypadków porodu z powodu PE przed 28, 32 i 36 tygodniem. Oceniono również skuteczność badań przesiewowych za pomocą matczynych czynników ryzyka i UtA-PI MoM, ustalonych punktów odcięcia dla UtA-PI oraz granicznych percentyli dla UtA-PI dostosowanych do wieku ciążowego. W uwzględnionej grupie 96678 kobiet w ciąży pojedynczej, u 2866(3%) pacjentek doszło do rozwoju stanu przedrzucawkowego, z czego 467(0,5%) pacjentek urodziło przed 36 tygodniem ciąży z powodu PE. Jeśli celem badań przesiewowych jest identyfikacja około 90% przypadków porodu z powodu PE przed 28, 32 i 36 tygodniem i metodą badań przesiewowych jest kombinacja matczynych czynników ryzyka, UtA-PI MoM i MAP MoM, proporcja populacji przydzielona do grupy bardzo wysokiego ryzyka, wysokiego ryzyka i pośredniego

ryzyka wynosi odpowiednio 2,4%, 6,3% i 24,1%; analogicznie, proporcja populacji przydzielona do odpowiednich grup wynosi 6,0%, 9,0% i 30%, jeśli badania przesiewowe odbywają się za pomocą matczynych czynników ryzyka oraz UtA-PI MoM; 5,7%, 13,2% i 63% jeśli badania przesiewowe odbywają się za pomocą ustalonych punktów odcięcia dla UtA-PI oraz 6,9%, 12,1% i 61,1% jeśli badania przesiewowe odbywają się za pomocą percentyli dla UtA-PI. Wszystkie pacjentki powinny być poddane badaniom przesiewowym w kierunku PE w 20 tygodniu ciąży. Badanie to miało na celu wyodrębnienie podgrup pacjentek wymagających dodatkowego nadzoru i ponownej oceny ryzyka w 28 i 32 tygodniu ciąży. Skuteczność badań przesiewowych opierających się na modelu uwzględniającym matczyne czynniki ryzyka i wielokrotności mediany dla UtA-PI oraz MAP między 19 a 24 tygodniem ciąży w kierunku porodu z powodu PE przed 28, 32 i 36 tygodniem ciąży jest wyższa od skuteczności badań przesiewowych za pomocą kombinacji matczynych czynników ryzyka i UtA-PI MoM, ustalonych punktów odcięcia dla UtA-PI MoM oraz percentyli dla UtA-PI. Publikacja 2 uwzględniająca populację 96678 pacjentek stanowi zatem prezentację metodologii interpretacji wyników badania pacjentek między 19 a 24 tygodniem ciąży. Uwzględnienie znaczącej liczebnie populacji pozwoliło na wyodrębnienie dodatkowej, w stosunku do publikacji 1, podgrupy pacjentek wymagającej oceny ryzyka stanu przedrzucakowego w 28 tygodniu ciąży [Ryc 3].

Ryc 3. Grupy ryzyka rozwoju PE na podstawie badania między 19-24 tygodniem.



Patofizjologia PE jest odzwierciedleniem zaburzenia równowagi czynników angiogennych i antyangiogennych u kobiet rozwijających to powikłanie [11]. Pacjentki z PE mają wysoki poziom rozpuszczalnej kinazy tyrozynowej 1 (sFlt-1) oraz niskie poziomy łożyskowego czynnika wzrostu (PlGF) [12]. Białko PlGF jest produkowane przez komórki trofoblastu i uczestniczy w regulacji naczyń łożyskowych. Białko sFlt-1

jest potencjalnym antagonistą PIGF i zapobiega jego interakcji w komórkami receptorowymi. U pacjentek z PE stwierdza się podwyższony poziom sFlt-1 i obniżony poziom PIGF. Zaburzenie równowagi tych białek jest szczególnie wyrażone przypadkach wczesnej PE w porównaniu z późną PE [13]. Celem kolejnego badania (publikacja 3) była ocena potencjalnej poprawy jakości badań przesiewowych w 19-24 tygodniu po dodatkowym uwzględnieniu czynników biochemicznych: PIGF i sFlt-1 w postaci stopniowanego badania przesiewowego. Prospektywnym badaniem obserwacyjnym objęto grupę 37886 pacjentek w ciąży pojedynczej między 19 a 24 tygodniem ciąży, w której u 1130 (3%) doszło do rozwoju PE (14 pacjentek urodziło przed 28 tygodniem ciąży, 44 pacjentki urodziły przed 32 tygodniem ciąży, 160 pacjentek urodziło przed 36 tygodniem ciąży). Oceniono poprawę jakości badań przesiewowych prowadzonych na podstawie matczynek czynników ryzyka, UtAPI i MAP przy określonych punktach odcięcia po dodatkowym uwzględnieniu czynników biochemicznych: PIGF i sFlt-1. Podjęto próbę oceny czy możliwe jest prowadzenie badań przesiewowych w drugim trymestrze ciąży jedynie na podstawie czynników matczynek, MAP i UtA-PI rezerwując badania biochemiczne tylko dla wyselekcjonowanej podgrupy pacjentek. Oceniono dodatkowy wpływ oznaczeń PIGF i sFlt-1 na jakość badań przesiewowych i zdefiniowano proporcję populacji wymagającą oznaczenia PIGF i sFlt-1 celem osiągnięcia maksymalnej wydolności badań przesiewowych. Stwierdzono, że w przypadku każdego zastosowanego punktu odcięcia, najwyższy wskaźnik wykrywalności PE przy niskim odsetku wyników fałszywie dodatnich osiągnięto uwzględniając w badaniach przesiewowych czynniki matczyne, UtA-PI, MAP, PIGF i sFlt-1. Maksymalna wydolność takiego badania przesiewowego była również osiągnięta za pomocą stopniowanego skiningu, w którym czynniki biochemiczne PIGF i sFlt-1 były oznaczane w zaledwie 40% populacji. Osiągnięto zatem jedno z podstawowych założeń badania przesiewowego jakim jest jego dostępność i niski koszt poprzez wprowadzenie stopniowanego badania przesiewowego: pierwszy etap obejmuje ocenę czynników matczynek, UtAPI i MAP u wszystkich ciężarnych; drugi etap obejmuje pomiar czynników biochemicznych: PIGF i sFlt-1 i jest zarezerwowany tylko dla podgrupy pacjentek.

Badania przesiewowe w kierunku stanu przedrzucawkowego przeprowadzone między 19 a 24 tygodniem ciąży pozwalają na indywidualizację opieki nad kobietą ciężarną na podstawie kalkulacji ryzyka rozwoju stanu przedrzucawkowego. Ocena ryzyka stanu przedrzucawkowego odbywa się w trakcie rutynowego badania ultrasonograficznego w drugim trymestrze ciąży co optymalizuje koszty badań przesiewowych. Wyniki przeprowadzonych badań pozwalają na wyznaczenie podgrup pacjentek wymagających dodatkowego nadzoru i ponownej oceny ryzyka w 28 i 32 tygodniu ciąży. Cel ten jest osiągnięty za pomocą najbardziej właściwej kombinacji biomarkerów w drugim trymestrze ciąży. Biomarkery pozwalające na przeprowadzenie skutecznych badań przesiewowych w kierunku stanu przedrzucawkowego to matczyne czynniki ryzyka, średnie ciśnienie tętnicze, indeks oporu w tętnicach macicznych oraz czynniki biochemiczne: PIGF i sFlt-1. Ostateczny wybór punktów odcięcia dla proporcji populacji przydzielonej do każdej grupy będzie zależny od możliwości implementacji badań przesiewowych i uwarunkowań ekonomicznych.

4.4 Piśmiennictwo:

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33:130-7.
2. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13: 291–310.
3. ACOG. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. Committee opinion No. 638. *Obstet Gynecol.* 2015;126:e25-7
4. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risk model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:62.e1-10.
5. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risk model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32:171-8.
6. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risk model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33:8-15.
7. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risk model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:103e1-12.
8. Rolnik DL, Wright d, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Monilna FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizuraron S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377:613-622
9. Pijnenborg R: The placental bed. *Hypertens Pregnancy.* 1996;15:7–23.
10. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I: Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93:1049–1059.
11. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003; 111: 649–658.

12. Ahmad S, Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ Res.* 2004;95: 884–891.
13. Crispi F, Llurba E, Domínguez C, Martín- Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early-versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:303-9.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowych naukowo-badawczych

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

- Zwyrodnienie gruczołakowato-torbielowate płuc płodu
- Sekwestr oskrzelowo-płuczny
- Wodogłowie wrodzone
- Potworniak okolicy krzyżowo-guzicznej
- Uropatie zaporowe

Terapia płodu stanowi obecnie intensywnie rozwijającą się gałąź szeroko pojętej diagnostyki prenatalnej. Zasadność przeprowadzania zabiegów wewnątrzmacicznych w określonych nieprawidłowościach płodu jest niepodważalna jednak z uwagi na rzadkość występowania określonych patologii i ich różnorodny przebieg występują istotne trudności w zakresie wyznaczenia kryteriów kwalifikacji do terapii wewnątrzmacicznej oraz wyznaczania schematów terapeutycznych. Dlatego też publikowanie danych pochodzących z ośrodków terapii płodu jest ważne i pozwala na tworzenie schematów postępowania w określonych patologiach celem poprawy jakości opieki perinatalnej.

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, Litwińska E, Krzeszowski W, Gulczyńska E, Maroszyńska I, Janiak K. Ginekol Pol. 2015;86(1):8-15.

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

Successful intrauterine therapy in a fetus with a large lung cyst in the third trimester of pregnancy--case report.

Litwińska M, Janiak K, Piaseczna-Piotrowska A, Maroszyńska I, Szaflik K. Ginekol Pol. 2014;85(11):867-72.

IF – 0,609; MNiSW – 15 (opis przypadku)

Thoracoamniotic Shunts in Macrocystic Lung Lesions: Case Series and Review of the Literature.

Litwińska M, Litwińska E, Janiak K, Piaseczna-Piotrowska A, Gulczyńska E, Szaflik K. Fetal Diagn Ther. 2017;41(3):179-183.

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

Wrodzone zwyrodnienie gruczolakowato-torbielowate płuc (CCAM) występujące z częstością około 1 na 25000 ciąży może mieć charakter mikrocystyczny, mający obraz powiększonego hiperechogenego płuca lub makrocystyczny z pojedynczą lub licznymi torbielami średnicy powyżej 5mm. Celem badań była ocena skuteczności terapii wewnątrzmacicznej w przypadku makrocystycznych zmian torbielowatych w płucach płodu za pomocą implantacji drenów płucno-owodniowych. Podsumowaniem prac w tym zakresie była publikacja w czasopiśmie Fetal Diagnosis and Therapy będącym wiodącym czasopismem w temacie terapii płodu na świecie. Badaniem retrospektywnym objęto grupę 12 płodów z makrocystycznymi zmianami w płucach oraz dokonano przeglądu piśmiennictwa w zakresie terapii wewnątrzmacicznej w tej patologii. We wszystkich przypadkach poddanych terapii wewnątrzmacicznej stwierdzono znaczące przesunięcie śródpiersia, wskaźnik objętości zmiany powyżej 1,6. Obrzęk nieimmunologiczny występował u 8 płodów.

Założenie drenu płucno-owodniowego zostało przeprowadzone z powodzeniem we wszystkich przypadkach w średnio 24 tygodniu ciąży. W przypadku 10 płodów doszło do porodu żywego noworodka w dobrym stanie ogólnym, jednak w przypadku 2 płodów z obrzękiem doszło do zgonu wewnątrzmacicznego. W przeglądzie piśmiennictwa zidentyfikowano 98 płodów z CCAM poddanych terapii wewnątrzmacicznej za pomocą drenów płucno-owodniowych między 1987 a 2016 rokiem. Uwzględniając dane z poprzednich i obecnego badania stwierdzono przeżywalność płodów z obrzękiem poddanych terapii równą 77% i płodów bez obrzęku równą 90%. Stwierdzono, że terapia płodu w przypadku makrocystycznych zmian w płucach płodów obciążonych obrzękiem jest uzasadniona. Dodatkowo terapia wewnątrzmaciczna może przynosić korzyści w przypadku płodów bez obrzęku gdy wskaźnik CVR wynosi powyżej 1,6.

Sekwestr oskrzelowo-płuczny

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):17-24.

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

Sekwestr oskrzelowo-płuczny (BPS) jest rzadko spotykaną nieprawidłowością dolnego odcinka układu oddechowego mającą postać zmiany litej unaczynionej z krążenia systemowego. W badaniu opublikowanym na łamach *Journal of Clinical Medicine* przeanalizowano przebieg przedurodzeniowy i wyniki perinatalne 29 płodów z sekwestrem oskrzelowo-płucnym poddanych postępowaniu zachowawczemu oraz terapii prenatalnej w zależności od obecności objawów niewydolności krążenia. W przypadku 16 płodów z BPS, w momencie diagnozy, nie stwierdzono objawów niewydolności krążenia. Płody te poddano obserwacji stwierdzając zmniejszenie się objętości guza, brak zmian objętości guza i powiększenie się guza w odpowiednio 62,5%, 25% i 12,5% przypadków. Płody z BPS i objawami niewydolności krążenia poddano terapii wewnątrzmacicznej za pomocą drenów opłucnowo-owodniowych (5 płodów), lasera śródtkankowego (6 płodów) oraz terapii łącznej (laser śródtkankowy oraz dren płucno-owodniowy) u 1 płodu. Przeprowadzono analizę danych przedurodzeniowych oraz wyników noworodkowych i stwierdzono, że u płodów z BPS bez objawów niewydolności krążenia rokowanie jest pomyślne i w związku

z czym zaleca się postępowanie zachowawcze. W przypadku płodów z cechami obrzęku, terapia wewnątrzmaciczna zapobiega zgonom wewnątrzmacicznym. Zarówno odsetek porodów przedwczesnych jak również konieczność przeprowadzenia operacji postnatalnej jest istotnie niższa w grupie płodów leczonych za pomocą lasera śródkankowego.

Wodogłowie wrodzone

Fetal therapy--evaluation of ventriculo-amniotic shunts in the treatment of hydrocephalus.

Szaflik K, Czaj M, Polis L, Wojtera J, Szmański W, Krzeszowski W, Polis B, **Litwińska M**, Mikołajczyk W, Janiak K, Maroszyńska I, Gulczyńska E. Ginekol Pol. 2014;85(12):16-22.

IF – 0,609; MNiSW – 15 (praca oryginalna)

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)

Poszerzenie komór bocznych ciężkiego stopnia u płodu obserwowane jest z częstością 1 na 1000 ciąży i związane jest z wysokim ryzykiem zgonu okołoporodowego i opóźnienia neurologicznego u dzieci. W Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi wykonywane są zabiegi implantacji drenu komorowo-owodniowego w przypadkach wrodzonego izolowanego wodogłowia. Celem badania opublikowanego w czasopiśmie Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica była ocena skuteczności terapii wewnątrzmacicznej za pomocą implantacji drenów komorowo-owodniowych w przypadkach ciężkiej postaci poszerzenia komór bocznych i ocena neurologiczna dzieci w wieku 2 lat. Było to retrospektywne badanie obejmujące 44 płody z ciężką postacią obustronnego symetrycznego wodogłowia poddanych terapii wewnątrzmacicznej. Implantacja drenu komorowo-owodniowego została przeprowadzona z powodzeniem w średnio 25 tygodniu ciąży. Doszło do 3 zgonów wewnątrzmacicznych w ciągu pierwszych 24 godzin po zabiegu. Było 41 żywych urodzeń w średnio 37 tygodniu ciąży. Ocena neurologiczna dzieci została przeprowadzona w drugim roku życia za pomocą skali Bayley u 38 dzieci.

W przypadku 27 dzieci z izolowanym wodogłowiem, u 19 (70,4%) dzieci rozwój neurologiczny był prawidłowy lub wystąpił łagodny stopień upośledzenia umysłowego, a u 8 (29,6%) wystąpił średni lub znaczny stopień upośledzenia umysłowego. W przypadku grupy 11 dzieci z nieizolowanym wodogłowiem, u 2 (18,2%) dzieci stwierdzono prawidłowy rozwój lub łagodny stopień upośledzenia a u 8 (81,8%) dzieci stwierdzono średni lub znaczny stopień upośledzenia umysłowego. Stwierdzono, że implantacja drenów komorowo-owodniowych jest jedną z opcji postępowania w przypadku ciężkiego stopnia poszerzenia komór bocznych i prowadzi do normalizacji wymiarów komór bocznych mózgu. Jednakże, znaczny odsetek dzieci, które przeżyją ma upośledzenie neurologiczne znacznego stopnia i możliwy korzystny efekt implantacji drenów komorowo-owodniowych powinien zostać oceniony w badaniach randomizowanych.

Potworniak okolicy krzyżowo-guzicznej

Percutaneous Intratumor Laser Ablation for Fetal Sacrococcygeal Teratoma.

Litwińska M, Litwińska 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)

Potworniak okolicy krzyżowo-guzicznej to rzadka wada wrodzona o różnorodnym rokowaniu w zależności od wielkości i tempa wzrastania guza, jego struktury, charakteru unaczynienia oraz obecności objawów niewydolności krążenia u płodu oraz wielowodzia zwiększającego ryzyko porodu przedwczesnego. Celem badania była ocena skuteczności terapii wewnątrzmacicznej polegającej na przezskórnej laserowej ablacji naczyń w obrębie potworniaka okolicy krzyżowo-guzicznej o dominująco litej strukturze. Przeprowadzono laserową ablację naczyń w obrębie potworniaka okolicy krzyżowo-guzicznej za pomocą śródkankowego lasera pod kontrolą ultrasonograficzną u 7 płodów z olbrzymim dominująco litym potwornikiem okolicy krzyżowo-guzicznej oraz dokonano przeglądu piśmiennictwa w zakresie terapii wewnątrzmacicznej w przypadku tej patologii. Laserowa ablacja naczyń w obrębie guza została przeprowadzona średnio w 20 tygodniu ciąży i we wszystkich przypadkach zabieg pozwolił na eliminację widocznego unaczynienia guza i poprawę wydolności krążenia. Troje dzieci przeżyło i przeszło chirurgiczne wycięcia guza w pierwszych dwóch dobach życia, troje dzieci zmarło w pierwszych pięciu dobach

życia, jeden płód obumarł wewnątrzmacicznie w ciągu dwóch tygodni od zabiegu wewnątrzmacicznego. W poprzednich badaniach dotyczących dominująco litych przypadków SCT przeżywalność wynosiła 33% w przypadku zabiegów z użyciem technik endoskopowych, 57% dla lasera śródkankowego, 67% dla śródkankowej radiofrekwencji i 20% dla doguzowej iniekcji alkoholu. Stwierdzono, że w przypadku guzów litych o typie potworniaka krzyżowo-guzicznego, przeżycie dla lasera śródkankowego lub radiofrekwencji wynosi około 50%. Jednakże, przeżycie nie oznacza wyleczenia i pozostaje wątpliwe czy takie interwencje są korzystne ponieważ liczba płodów poddanych terapii jest mała i nie dysponujemy badaniami randomizowanymi oceniającymi skuteczność interwencji.

Uropatie zaporowe

Neonatal survival and kidney function after prenatal interventions for obstructive uropathies.

Tkaczyk M, Stanczyk M, Krzeszowski W, Wojtera J, **Litwinska M**, Fortecko-Piastrowicz K, Talar T, Pawlowska B, Olejniczak D, Podgorski M, Swiechowski R, Krygier A, Wosiak A, Szaflik K. Ginekol Pol. 2019;90(7):416-422.

IF – 0,94; MNiSW – 40 (praca oryginalna)

Rola interwencji prenatalnych w przypadku rozpoznanych przedurodzeniowo uropatii zaporowych jest przedmiotem licznych dyskusji. Celem badania była ocena przeżycia i funkcji nerek u płodów ze stwierdzoną prenatalnie zastawką cewki tylnej. Badaniem prospektywnym objęto grupę 39 płodów, które poddano terapii wewnątrzmacicznej za pomocą implantacji drenów pęcherzowo-owodniowych. Celami pierwszorzędowymi badania była ocena przeżycia oraz ocena funkcji nerek i układu oddechowego w okresie noworodkowym. Do ostatecznej analizy włączono 33 płody, które poddano terapii wewnątrzmacicznej. Łączny odsetek przeżycia wynosił 56%. Prawidłowa funkcja nerek była zachowana u 18% noworodków. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że obecność wady pod postacią zastawki tylnej u płodu jest związana z poważnym rokowaniem dla płodu a podjęcie terapii wewnątrzmacicznej nie gwarantuje zachowania prawidłowej funkcji nerek.

Poza opisanym cyklem publikacji w zakresie terapii płodu, jestem pierwszym autorem i współautorem dwóch rozdziałów w książce *Terapia Płodu* pod redakcją Prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Szaflika. Wygłosiłam również 8 doniesień na kongresach

międzynarodowych w tematyce terapii płodu oraz predykcji stanu przedrzucawkowego oraz jestem autorem oraz współautorem dwóch doniesień zjazdowych w formie plakatów.

Rozdziały w podręcznikach:

Litwińska M, Janiak K, Piaseczna Piotrowska A, Szaflik K

Wrodzone zwyrodnienie dróg oddechowych

W: Terapia płodu. red. nauk Szaflik Krzysztof.

Warszawa: Medical Tribune Polska, 2019: s. 158-175

Czaj M, **Litwińska M**, Polis L, Szaflik K

Wodogłowie

W: Terapia płodu. red. nauk Szaflik Krzysztof.

Warszawa: Medical Tribune Polska, 2019: s. 256-264

Doniesienia zjazdowe:

Litwinska M, Janiak K, Szaflik K. Crucial late intrauterine intervention in congenital adenomatoid lung malformation type I: case report; *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2014: V44,Suppl.1, p.296, poz.P18.18

Janiak K, **Litwinska M**, Szaflik K. TRAP sequence: diagnosis, management and outcome of co-twin; *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2014: V.44, Suppl.1, p294, poz.P18.12

Prezentacje ustne na międzynarodowych kongresach:

- **Litwińska M**, Litwińska E, Janiak K, Szaflik K. Intrauterine therapy in macrocystic type congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. 14th World Congress in Fetal Medicine (Crete, 2015)
- **Litwińska M**, Czaj M, Szaflik K. Ventriculoamniotic shunting. 15th World Congress in Fetal Medicine (Mallorca, 2016)

- **Litwinska M**, Wright D, Efeturk T, Ceccacci I, Nicolaides KH. Clinical management of pregnancies after combined screening for PE at 19-24 week. 16th World Congress in Fetal Medicine (Lubjana, 2017)
- **Litwinska M**, Nicolaides KH. Management of pregnancies after combined screening for PE at 19-24 week. Advances in Fetal Medicine Course (London, 2017)
- **Litwinska M**. Screening, diagnosis and management in twins. International Congress of perinatal care (Albania, 2018)
- **Litwinska M**, Litwinska E, Syngelaki A, Nicolaides KH. Management of pregnancies after combined screening for PE at 19-24 week. 17th World Congress in Fetal Medicine (Athens, 2018)
- **Litwinska M**, Litwinska E, Wright A, Nicolaides KH. Screening for PE at 22 weeks: Validation of competing risks algorithm. 18th World Congress in Fetal Medicine (Alicante, 2019):
- **Litwinska M**, Litwinska E, Wright A, Wright W, Nicolaides K. Screening for PE and SGA at 22 weeks. Advances in Fetal Medicine Course (London, 2020)

Podsumowując, mój łączny dorobek naukowy obejmuje 16 prac oryginalnych o współczynniku oddziaływania **IF=53,043 (MNiSW=1133)**

Jestem pierwszym autorem w:

10 artykułach oryginalnych w pismach zawierających "impact factor" – **IF = 45,167 (MNiSW = 895pkt)**,

1 opisie przypadku w piśmie zawierającym "impact factor" – **IF = 0,601 (MNiSW=15pkt)**.

Liczba cytowań moich publikacji (bez autocytowań) według bazy Scopus wynosi: 105; Indeks Hirscha wynosi 6.

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 2013-2020 odbywałam szkolenie specjalizacyjne w zakresie położnictwa i ginekologii w Insytucie Centrum Zdrowia Matki Polki (ICZMP) w Łodzi będącym samodzielną jednostką naukowo-badawczą. W trakcie realizacji programu specjalizacyjnego w Klinice Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodu oraz Diagnostyki i Leczenia Niepłodności ICZMP kierowanej przez Prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Szaflika prowadziłam badania w zakresie terapii płodu w przypadku wrodzonego zwyrodnienia gruczołakowato-torbielowatego płuc, których efektem była obroniona z wyróżnieniem w 2017 roku praca doktorska pod tytułem "Ocena kompleksowej diagnostyki i terapii wewnątrzmacicznej w przypadkach patologicznych zmian echostruktury płuc płodu". W latach 2016-2021 byłam współbadaczem w międzynarodowym badaniu naukowym w zakresie uropatii zaporowych pod tytułem "Badanie wielośrodkowe służące walidacji wskaźnika predykcyjnego dla pourodzeniowej czynności nerek opartego na analizie peptydomu moczu płodu z zastawkami cewki tylnej – ANTENATAL". Prowadzone przeze mnie badania z zakresu terapii płodu w 2020 roku zostały wyróżnione Nagrodą Dyrektora ICZMP II stopnia za wybitne osiągnięcia naukowe. W roku 2016 uzyskałam dwuletnie stypendium naukowe Fundacji Medycyny Płodowej z Londynu (The Fetal Medicine Foundation: FMF) celem prowadzenia badań w zakresie diagnostyki prenatalnej 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 w zakresie diagnostyki prenatalnej i terapii płodu pod bezpośrednim nadzorem pioniera medycyny matczyno-płodowej Profesora Kyprosa Nicolaidesa. W 2018 uzyskałam międzynarodowy certyfikat Diploma in Fetal Medicine potwierdzający zdobyte umiejętności w zakresie diagnostyki prenatalnej. W trakcie stypendium 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 naczyńniowych 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 byłam pomysłodawcą i kierownikiem badania na temat przewidywania stanu przedrzucawkowego na podstawie oceny czynników biochemicznych i biofizycznych w drugim trymestrze ciąży, będącym obecnie podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego. Poza bezpośrednim nadzorowaniem wymienionego badania, uczestniczyłam również w rekrutacji pacjentek i zbieraniu danych na temat losów ciąży w następujących badaniach:

- Screening programme for preeclampsia (akronim badania - SPREE): prospektywne wieloośrodkowe badanie kohortowe obejmujące ciężarne w pierwszym trymestrze ciąży porównujące wydajność różnych metod badań przesiewowych w kierunku stanu przedrzucawkowego;
- Prediction of Pregnancy Outcomes Following Induction of Labour (akronim badania – POPIN): prospektywne badanie kohortowe oceniające czynniki wpływające na wyniki indukcji porodu.

Jestem również autorką tekstu kursu internetowego w zakresie wad płodu (Fetal abnormalities) dostępnego na stronie internetowej Fundacji Medycyny Płodowej (FMF) będącym obowiązkowym kursem do certyfikacji FMF w zakresie badań drugiego trymestru ciąży.

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

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

Po powrocie do Polski, jako przedstawiciel FMF byłam współorganizatorem oraz prowadzącym cykl sześciu jednodniowych szkoleń w zakresie diagnostyki ultrasonograficznej w Łodzi, Wrocławiu, Gdańsku, Rzeszowie i w Warszawie obejmujących część teoretyczną oraz warsztaty praktyczne.

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

- 09.2017 -Konferencja: Diagnostyka i Terapia Płodu. Gdynia.
Wykład: CCAM i sekwestr płuca.
- 09.2018 -XXXIII Kongres Naukowy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników
Wykład: Wrodzone zwyrodnienie dróg oddechowych (CPAM) – diagnostyka i terapia wewnątrzmaciczna.
- 10.2018 -Kurs: Praktyczne aspekty badań w diagnostyce ultrasonograficznej w położnictwie i ginekologii, perinatologii oraz ginekologii onkologicznej. Kazimierz Dolny.

Wykład: Diagnostyka i terapia patologii klatki piersiowej u płodu.

Prowadzenie warsztatów praktycznych.

- 06.2019 -Symposium: Aktualne Problemy Perinatologii. Zakopane.

Wykład: Zmiany klatki piersiowej płodu. Jak rozpoznać patologię płuc w rutynowym badaniu USG? Możliwości terapeutyczne.

- 10.2019 -Kurs: Praktyczne aspekty badań w diagnostyce ultrasonograficznej w położnictwie i ginekologii, perinatologii oraz onkologii. Kazimierz Dolny.

Wykłady: Predykcja i prewencja preeklampsji w kolejnych trymestrach ciąży – konsekwencje i postępowanie kliniczne.

Diagnostyka ultrasonograficzna nieprawidłowości w klatce piersiowej płodu.

Prowadzenie warsztatów praktycznych.

- 10.2019 -Kurs: Ultrasonografia w położnictwie i ginekologii. Warszawa.

Wykład: Predykcja i prewencja preeklampsji w kolejnych trymestrach ciąży.

Prowadzenie warsztatów praktycznych.

- 12.2019 -Kurs: Ultrasonografia w położnictwie i ginekologii. Rzeszów.

Wykład: Badanie ultrasonograficzne wczesnej ciąży.

Prowadzenie warsztatów praktycznych.

- 02.2020 -Kurs: Praktyczne aspekty badań w diagnostyce ultrasonograficznej w położnictwie i ginekologii, perinatologii, endokrynologii ginekologicznej. Wisła.

Wykład: Wady klatki piersiowej i układu oddechowego u płodu – diagnostyka i postępowanie kliniczne.

Prowadzenie warsztatów praktycznych.

- 03.2020 -Kurs: Ultrasonografia w perinatologii i ginekologii. Łódź.

Wykłady i warsztaty praktyczne.

Wykłady: Rola kwasu acetylosalicylowego w prewencji powikłań położniczych.

Ultrasonografia ciąży bliźniaczej i jej powikłań.

Prowadzenie warsztatów praktycznych.

- 05.2020 -Kurs: Zastosowanie ultrasonografii w perinatologii (formuła online).
Wykład: Zasady badania ultrasonograficznego w I trymestrze ciąży.
Wady klatki piersiowej u płodu.
- 08.2020 -Kongres: Ultrasonografia w Położnictwie i Ginekologii. Arłamów.
Wykład: Rola kwasu acetylosalicylowego w prewencji powikłań położniczych.
- 06.2021 –Kurs: Ultrasonografia w perinatologii. Łódź.
Wykłady: Rola markerów w badaniu ultrasonograficznym I i II trymestru: jak poprawnie interpretować wyniki.
Rola ultrasonografii w predykcji preeklampsji: czy dysponujemy jedynie oceną przepływów w tętnicach macicznych?
Prowadzenie warsztatów praktycznych.
- 05.2022-Kurs: Ultrasonografia w perinatologii. Łódź.
Wykłady: Nowe markery predykcji preeklampsji.
Wady płodu z możliwą korekcją prenatalną
Prowadzenie warsztatów praktycznych.
- 05.2022 – IV Konferencja Kardio-Prenatal. Łódź.
Wykład: Płodowy hydrothorax w kontekście zwyrodnienia gruczolakowato-torbielowatego płuc i układu sercowo-naczyniowego.

W 2021 roku wygłosiłam również wykłady w ramach kursu specjalizacyjnego w zakresie specjalizacji z perinatologii dla Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego.

- 02.2021 -Kurs: Organizacja opieki perinatalnej.
Wykład: Wady rozwojowe z możliwą korekcją prenatalną (CPAM, SCT).

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

Od 2021 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.