

UNIWERSYTET MEDYCZNY im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KATEDRA I KLINIKA PERINATOLOGII I GINEKOLOGII

ul. Fredry 10, POZNAŃ

Prof. dr hab. med. Mariola Ropacka-Lesiak

---

Poznań, 10.10.18r.

**Ocena rozprawy doktorskiej lekarz Joanny Kuran-Ohde**

**pt.**

**„Ocena układu krążenia u bliźniąt z zespołem przetoczenia między płodami przed i po leczeniu wewnątrzmacicznym”**

Pomimo systematycznego postępu w rozwoju metod diagnostycznych wczesne wykrywanie i leczenie powikłań hemodynamicznych występujących u bliźniąt jednokosmówkowych jest nadal ogromnym wyzwaniem. Powikłania hemodynamiczne o charakterze zespołu przetoczenia pomiędzy bliźniętami,

nazywanym również zgodnie z nomenklaturą anglosaską zespołem TTTS (twin-to-twin trnsfusion syndrome), stanowi jedno z najtrudniejszych wyzwań medycyny matczyno- płodowej.

Ciąża bliźniacza jednokosmówkowa powstaje wskutek zapłodnienia jednej komórki jajowej przez jeden plemnik. Jeśli w wczesnym okresie rozwoju ciąży dojdzie do podziału zapłodnionej komórki jajowej powstaje ciąża jednokosmówkowa. Jest to ciąża o wysokim odsetku powikłań położniczych. Ryzyko zachorowalności i umieralności zarówno płodów, jak i noworodków oraz matek jest w takiej sytuacji istotnie wyższe, niż w ciążach pojedynczych oraz ciążach bliźniaczych dwukosmówkowych. Odsetek powikłań położniczych, w tym umieralność okołoporodowa, jest wielokrotnie wyższa wśród bliźniąt jednokosmówkowych w porównaniu z dwukosmówkowymi. Cechą łożysk jednokosmówkowych jest występowanie anastomoz naczyńniowych o charakterze połączeń tętniczo-żylnych (AV – ang. arteriovenous), tętniczo-tętniczych (AA – ang. arterioarterial) oraz żylny-żylnych (VV – ang. venovenous). Ponadto w obrębie łożysk jednokosmówkowych występuje niekiedy asymetryczny podział powierzchni wymiany międzyplodowej. Zarówno anastomozy naczyńniowe, jak i asymetryczny podział powierzchni wymiany międzyplodowej determinują rodzaj powikłań hemodynamicznych występujących w ciążach jednokosmówkowych. Do powikłań charakterystycznych dla ciąż jednokosmówkowych zalicza się: zespół przetoczenia między płodami (TTTS), zespół anemii-policitemii (TAPS), zespół odwróconej perfuzji tętniczej (TRAP), wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania jednego z płodów (SIUGR) oraz wewnątrzmaciczny zgon jednego z płodów (SIUFD). Zespół TTTS rozwija się w wyniku zaburzenia równowagi hemodynamicznej między układami krążenia bliźniąt jednokosmówkowych. Wskutek tego jeden z płodów staje się dawcą, a drugi biorcą. Obraz kliniczny zespołu TTTS jest bardzo różnorodny. Rokowanie w tym zespole jest bardzo poważne, dlatego też niezwykle istotna jest odpowiednia diagnostyka, ponieważ umożliwia w optymalnym czasie zaproponowanie terapii wewnątrzmacicznej. Dotychczas stosowana diagnostyka opierała się głównie na ultrasonografii oraz badaniach przepływu krwi przez naczynia łożyskowe oraz naczynia płodu. Jednak czułość tych metod w wykrywaniu zaburzeń hemodynamicznych, zwłaszcza w początkowym okresie ich rozwoju, jest bardzo niska. Stąd pojawiło się zainteresowanie innymi metodami diagnostycznymi, w tym echokardiografią płodową.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. med. Joanny Kuran-Ohde w całości jest poświęcona poszukiwaniu wartości diagnostycznej echokardiografii płodowej w ocenie zaburzeń hemodynamicznych w zespole TTTS.

Rozprawa jest monografią, która przedstawia wyniki badań oraz analizuje bardzo szeroko wartość diagnostyczną zastosowania badania echokardiograficznego u płodów z zespołem TTTS. Zagadnienie to budzi żywe zainteresowanie ze względu na nadal niewystarczającą wiedzę w tym zakresie, jak i brak wyczerpujących, szczegółowych opracowań dotyczących zarówno diagnostyki, jak i potencjalnego postępowania terapeutycznego. Mimo badań, które można znaleźć w literaturze, istnieje wiele niejasności w odniesieniu do precyzyjnej diagnostyki zaburzeń hemodynamicznych. Z tego też powodu tematyka badań, którą podjęła Doktorantka jest niezwykle ważna, uzasadniona merytorycznie oraz istotna z punktu widzenia klinicznego oraz praktycznego. Podjęcie tego tematu przez Doktorantkę uważam za bardzo aktualne i wpisujące się w światowe tendencje w tym zakresie.

Oceniana praca liczy 163 strony, składa się z typowych rozdziałów oraz 241 pozycji piśmiennictwa. Praca zawiera wszystkie elementy, które z formalnego punktu widzenia, powinny wejść w skład rozprawy doktorskiej, w tym przegląd stanu wiedzy, sformułowanie celu pracy oraz zakresu rozpatrywanych w niej zagadnień badawczych, opisy sposobów ich rozwiązania, wyników badań, ich omówienie oraz wnioski. Rozważania prowadzone są konsekwentnie i przy zachowaniu właściwych proporcji w ujmowaniu wyżej

wymienionych elementów. Materiał opracowany jest starannie i wskazuje na bieżące śledzenie przez Autorkę zagadnień związanych z tematyką badań.

Cel pracy jest jasno sprecyzowany i przedstawiony w postaci pięciu punktów. Autorka koncentruje się na ocenie układu krążenia płodów z zespołem TTTS w porównaniu do płodów z niepowikłanych ciąży jednokosmówkowych dwuowodniowych. Ponadto Doktorantka postawiła sobie za zadanie korelację zmian echokardiograficznych z klasyfikacją Quintero. Jednym z dodatkowych założeń prezentowanej pracy jest również ocena zmian w układzie krążenia u płodów po leczeniu wewnątrzmacicznym zespołu TTTS wraz z analizą wartości badania echokardiograficznego wykonywanego przed i po zabiegu wewnątrzmacicznym.

We wstępie Autorka wszechstronnie omawia zagadnienia dotyczące fizjologii krążenia płodowego oraz metod jego oceny. Szczegółowo opisuje zasady oceny serca płodu oraz wskaźniki wykorzystywane w trakcie badania echokardiograficznego. Wyczerpująco omawia epidemiologię, patofizjologię oraz diagnostykę zespołu TTTS ze szczególnym uwzględnieniem zasad monitorowania, rokowania oraz możliwości terapeutycznych. Wstęp jest opracowany starannie i wskazuje na bieżące śledzenie przez Autorkę zagadnień związanych z tematyką badań.

Rozdział dotyczący metodyki badań zawiera charakterystykę pacjentów oraz schemat badań ultrasonograficznych. Do grupy badanej zakwalifikowano 85 pacjentek w ciąży jednokosmówkowej dwuowodniowej powikłanej zespołem TTTS. Do grupy kontrolnej 70 pacjentek w niepowikłanej ciąży jednokosmówkowej dwuowodniowej. W dalszej części rozprawy Autorka opisuje szczegółowo analizowane parametry. W grupie badanej analizowano wyniki badań ultrasonograficznych przed rozpoznaniem zespołu TTTS, szczególnie wynik badania z I trymestru i ocenę kosmówkowości, a także rodzaj leczenia zespołu TTTS oraz powikłania leczenia. U każdego płodu z ciąży powikłanej zespołem TTTS oraz każdego płodu z grupy kontrolnej wykonywano następujące badania: ultrasonograficzne z biometrią i oceną anatomii narządów pozasercowych, przepływy dopplerowskie w naczyniach obwodowych (UA, UV, MCA, DV), badanie echokardiograficzne z oceną anatomii, funkcji oraz wydolności układu krążenia.

W przedstawionej do oceny dysertacji Autorka szczegółowo analizuje zmienne pochodzące z badania ultrasonograficznego oraz echokardiograficznego, tj.: biometrię płodu, anatomię układu krążenia, anatomię narządów pozasercowych, wielkość kieszonek płynowych w workach owodniowych obu płodów, przepływ w tętnicy pępkowej z oceną wartości indeksu pulsacji (PI), przepływ w tętnicy środkowej mózgu z oceną wartości indeksu pulsacji (PI) oraz maksymalnej prędkości skurczowej (PSV), przepływ w żyłę pępkowej, przepływ w przewodzie żylnym z oceną wartości indeksu pulsacji dla żył (PIV), rytm serca, wielkość serca (stosunek Ha/Ca), funkcję skurczowo-rozkurczową miokardium dla lewej i prawej komory (Tei index LV, Tei index RV) zmierzoną w Dopplerze pulsacyjnym, czas skurczu izowolumetrycznego (ICT) i rozkurczu izowolumetrycznego (IRT) zmierzony w Dopplerze pulsacyjnym w przepływie przez MV i Ao, grubość mięśnia serca, obecność i stopień niedomykalności zastawek przedsionkowo-komorowych, skalę sercowo-naczyniową (CVPS), ocenę stopnia zaawansowania zaburzeń hemodynamicznych w skali Quintero oraz w modyfikacji Cincinnati, a także skalę CHOP.

Wyniki przeprowadzonych badań przedstawiono czytelnie na 163 stronach, w 42 tabelach, na 22 rycinach oraz 47 fotografiach. Rozdział wyniki obejmuje wyniki badań uzyskanych trakcie analizy grupy pacjentek w niepowikłanej ciąży jednokosmówkowej oraz powikłanej zespołem TTTS. W grupie kontrolnej Doktorantka przedstawiła wartości percentylowe wybranych, analizowanych parametrów. W grupie badanej wyróżniła 2 podgrupy bliźniąt w zależności od terminu wykonania badania ultrasonograficznego w odniesieniu do terapii wewnątrzmacicznej, tj. 66 par bliźniąt, u których badanie wykonano przed terapią oraz 53 pary bliźniąt, u których badanie wykonano zarówno przed, jak i po terapii. W prezentowanej dysertacji w

grupie płodów biorców badanych przed leczeniem najczęstszą zmianą w sercu stwierdzoną przez Autorkę była niedomykalność zastawki trójdzielnej, przerost miokardium i kardiomegalia, natomiast najczęstszą zmianą w przepływach obwodowych był nieprawidłowy przepływ w przewodzie żylnym oraz w tętnicy pępkowej. Doktorantka wykazała, że wskaźniki sprawności miokardium dla obu komór były znamienne statystycznie wyższe w grupie z zespołem TTTS niż w grupie kontrolnej, nawet w przypadku nie uwzględniania płodów z funkcjonalną atrezią zastawki płucnej. Również interesującym był fakt wykazania znamienne statystycznego wydłużenia zarówno czasu izowolumetrycznego skurczu, jak i czasu izowolumetrycznego rozkurczu w porównaniu do grupy kontrolnej. Co interesujące, w przedstawionej mi do oceny pracy wykazano istotną zależność częstości występowania holosystolicznej niedomykalności zastawki trójdzielnej, monofazowego przepływu przez zastawkę mitralną, pulsacji w żyłce pępkowej i zwężenia drogi odpływu prawej komory od skali Quintero, która stosowana jest powszechnie przez położników do oceny ciężkości zespołu TTTS. Doktorantka wykazała również istotny statystycznie związek między skalą Quintero a skalą CVPS, a stopniem ciężkości w skali Quintero, który korelował ze stopniem ciężkości w skali CHOP. Autorka stwierdziła, że w grupie dawców najczęstsze zmiany obejmowały nieprawidłowe wyniki badania dopplerowskiego w naczyniach ocenianych w badaniu położniczym, natomiast zmiany parametrów echokardiograficznych były niewielkie i głównie dotyczyły występowania kardiomegalii oraz niedomykalności zastawki trójdzielnej.

Ponadto Autorka podjęła się również zadania oceny echokardiograficznej płodów przed i po leczeniu wewnątrzmacicznym. Doktorantka objęła obserwacją 53 pacjentki po interwencji wewnątrzmacicznej, w tym u 45 pacjentek wykonano zabieg laseroterapii, u 4 pacjentek wykonano amnioredukcję, a u pozostałych 4 pacjentek stosowano jedynie leczenie digoksyną. Autorka wykazała, że najczęstszymi zmianami w układzie krążenia byłych biorców po leczeniu były: kardiomegalia, niedomykalność zastawki trójdzielnej oraz przerost miokardium. Najczęstszymi zmianami w układzie krążenia byłych dawców była kardiomegalia i niedomykalność zastawki trójdzielnej.

Niezmiernie interesującym jest fakt, że w grupie płodów biorców po laseroterapii Autorka wykazała zdecydowaną poprawę wydolności układu krążenia. Zmniejszyła się częstość występowania kardiomegalii, przerostu mięśnia serca, niedomykalności zastawek przedsionkowo-komorowych, nieprawidłowego przepływu przez DV, a także nie obserwowano ciężkiej niewydolności krążenia. Parametry kurczliwości (Tei index) istotnie statystycznie poprawiły się, chociaż nie uległy normalizacji w pierwszym badaniu po zabiegu. Jednak warto podkreślić, że u większości pacjentek w ostatnim badaniu przed porodem Autorka nie stwierdzała już odchyień, co wskazuje na istotną poprawę stanu hemodynamicznego płodów poddanych laseroterapii. Interesujący jest również fakt, że w grupie biorców Doktorantka wykazała poprawę wskaźników sprawności miokardium, czasów ICT i IRT. W grupie dawców stwierdzono istotny statystycznie wzrost objętości płynu owodniowego oraz wzrost wskaźniki Tei index LV i RV, a także ICT.

Jednak w aspekcie wczesnej diagnostyki zaburzeń istotny jest również fakt wykazania zmian hemodynamicznych u płodów z tzw. atypowym zespołem TTTS. Wykazanie zaburzeń hemodynamicznych w tym zespole jest szalenie interesujące i wskazuje na występowanie zaburzeń hemodynamicznych wykrywanych badaniem echokardiograficznym w nietypowych postaciach zespołu lub jeszcze przed rozwojem typowej postaci zespołu przetoczenia. Potwierdzają to wyniki prezentowanej przez Autorkę pracy. Na podkreślenie zasługuje również fakt, że po raz pierwszy opisano w piśmiennictwie polskim występowanie tzw. atypowych zespołów TTTS. W takich przypadkach ze względu na brak sekwencji wielowodzie/małowodzie nie można zakwalifikować zaburzeń do zespołu TTTS. Jednakże z punktu widzenia nieprawidłowości w układzie krążenia, które obserwowane są zwłaszcza u biorców, zazwyczaj za pomocą echokardiografii można rozpoznać przeciążenie objętościowe u płodu, tak charakterystyczne dla zespołu przetoczenia.

Uzyskane przez Autorkę wyniki zostały poddane wnikliwej analizie oraz krytycznej ocenie. Przedstawione w pracy wnioski oparte są na rzetelnych wynikach przeprowadzonych badań i w pełni odpowiadają założonemu celowi pracy.

W dyskusji Autorka w sposób bardzo przemyślany i rozważny porównuje otrzymane wyniki z badaniami przeprowadzonymi przez innych autorów, analizując wybrane w pracy parametry. Dyskusja jest uporządkowana, konsekwentna i rzeczowa. W sposób czytelny i przejrzysty przedstawia współczesne możliwości diagnostyki w omawianym zakresie.

Na uwagę zasługuje fakt, że czasami trudno jest się odnieść w dyskusji do wyników innych autorów, ponieważ badania Doktorantki są w tej dziedzinie nowatorskie.

Rezultaty badań Doktorantki mają ważne implikacje kliniczne. Rozpoznanie zaburzeń hemodynamicznych oraz objawów niewydolności serca w badaniu echokardiograficznym może przyczynić się do wczesnego wykrycia zespołu TTTS oraz efektywnej kwalifikacji do terapii wewnątrzmacicznej, a także możliwości skutecznego monitorowania ustępowania zaburzeń hemodynamicznych. W związku ze złożonością procesów hemodynamicznych występujących u bliźniąt jednokosmówkowych Doktorantka skupiła się na ocenie występowania zaburzeń hemodynamicznych w oparciu o szczegółowe parametry ultrasonograficzne, echokardiograficzne oraz skale oceny serca płodu.

Nie można pominąć zaprezentowanego przez Doktorantkę stanowiska, że ocena układu krążenia płodów jest bardzo istotna w ostatecznym ustaleniu rozpoznania zespołu TTTS, kwalifikacji do leczenia wewnątrzmacicznego oraz monitorowania płodów po przeprowadzonym zabiegu. W opinii Autorki wskaźnik sprawności miokardium (Tei index) jest czułym narzędziem oceny funkcji serca płodów z zespołem TTTS, najbardziej przydatnym w diagnostyce i monitorowaniu stanu układu krążenia. Jedną z istotniejszych implikacji praktycznych wynikających z przedstawionej mi do recenzji pracy jest wykazanie, że patologie w układzie krążenia pojawiają się wcześniej niż klasyczne zmiany opisywane skalą Quintero. Ponadto, o czym wcześniej wspomniałam, możliwe jest postawienie rozpoznania zespołu TTTS w sytuacji, gdy pomiary kieszonek płynowych nie spełniają kryteriów małowodzia/wielowodzia. Inną implikacją wynikającą jasno z prezentowanej pracy jest aspekt wykorzystania wyników badania echokardiograficznego w ocenie rokowania dla płodów. Wyraźną konkluzją Autorki jest, iż wyniki badania echokardiograficznego wykonywanego w momencie rozpoznania zespołu TTTS nie mają wartości rokowniczej co do przeżycia płodów po zabiegu laseroterapii, ale są bardzo pomocne w kwalifikacji do leczenia. Niezwykle istotne jest także zwrócenie uwagi na patologie w obrębie prawej drogi wypływu, ponieważ zwężenie drogi odpływu prawej komory u płodów z cięż powikłanych TTTS należy traktować jako wadę wrodzoną nabytą wewnątrzmacicznie, której objawy mogą ustąpić samoistnie, ale również mogą nasilić się u noworodka i wymagać terapii. Właściwa diagnoza w oparciu o badanie echokardiograficzne pozwala wybrać optymalne monitorowanie oraz postępowanie terapeutyczne, a tym samym poprawić jakość opieki perinatalnej.

Ponadto na podkreślenie zasługuje fakt, że w dostępnym piśmiennictwie nadal brakuje prac koncentrujących się na tym zagadnieniu, co, jak już wcześniej wspomniano, podkreśla nowatorski charakter pracy.

Opiniowaną rozprawę zamykają wnioski w liczbie 7, które stanowią pełną odpowiedź na postawione cele.

Piśmiennictwo przedstawione w pracy zawiera 241 pozycji stanowiąc spis aktualnych badań naukowych układu krążenia płodu, ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej oraz zespołu przetoczenia. Dobór piśmiennictwa świadczy o fakcie, że Autorka na bieżąco analizuje aktualną literaturę wychwytyując najnowsze doniesienia.

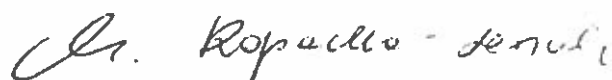
Praca napisana jest poprawnym językiem, staranna edytorsko i stylistycznie. Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na pojedyncze błędy edytorskie i stylistyczne pojawiające się w przedstawionej pracy,

dotyczące głównie redakcyjnej strony pracy i sądzę, że z łatwością zostaną poprawione przy przygotowaniu pracy do publikacji. W części dotyczącej piśmiennictwa, w niektórych pozycjach umieszczono tylko pierwsze litery imienia oraz nazwiska, a tym samym brak jest pełnych nazwisk autorów. Niewątpliwie badana grupa jest bardzo heterogenna, co może wpływać na wyniki analizy. Istotnym problemem jest również fakt, że nie wszystkie pacjentki, które miały wykonane badanie przed leczeniem, miały wykonane badanie po. Również fakt, że pierwsze badanie echokardiograficzne nie było wykonywane zaraz po leczeniu (zakres wynosi od 6 a 74 dni po interwencji) może utrudniać analizę i interpretację. Jednak należy zdawać sobie sprawę z faktu, że zespół TTTS jest rzadkim powikłaniem ciąży jednokosmówkowej, a pacjentki z wielu ośrodków w Polsce przyjeżdżają na ocenę do ośrodków Kardiologii Prenatalnej, co niejako tłumaczy takie rozbieżności w terminach kontrolnych. Część z nich nie wraca na badanie w ogóle, inne przyjeżdżają w różnych okresach po wykonanej interwencji wewnątrzmacicznej. Stąd na pewno trudno jest uzyskać jednorodną grupę. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż pomimo takich trudności Doktorantce udało się zebrać dużą grupę pacjentek z tą patologią. Innym problemem jest mała liczebność w podgrupach leczonych tylko amnioredukcją lub digoksyną. Porównywanie grup ze względu na małą liczebność bliźniąt, u których stosowano różne formy terapii wewnątrzmacicznej może być utrudnione.

Podsumowując stwierdzam, że praca doktorska lekarz Joanny Kuran-Ohde pt. „Ocena układu krążenia u bliźniąt z zespołem przetoczenia między płodami przed i po leczeniu wewnątrzmacicznym” stanowi jej osobiste, twórcze i rzetelne osiągnięcie wymagające poznania szeregu zagadnień medycznych i pozwala na wyciągnięcie praktycznych wniosków. Należy z naciskiem stwierdzić, że uzyskane przez Doktorantkę wyniki własne są w skali piśmiennictwa światowego istotne i oryginalne, co podkreśla znaczenie niniejszej rozprawy dla stanu wiedzy w tym zakresie. A przedstawione w pracy wyniki warte są niewątpliwie rozpowszechnienia w literaturze o zasięgu międzynarodowym.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2016 poz.882 z późn. zm.). W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarz Joanny Kuran-Ohde do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem



Prof. dr hab. med. Mariola Ropacka-Lesiak