

Dr hab. med. Grażyna Brzezińska-Rajszyś

Kierownik Kliniki Kardiologii i Pracowni Interwencji Sercowo-Naczyniowych

Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"

04-730 Warszawa, Al. Dzieci Polskich 20

tel (48)(22)8157370

email gbrzezinska@hoga.pl

### **Recenzja**

Tytuł rozprawy doktorskiej: Ocena układu krążenia u bliźniąt z zespołem przetoczenia między płodami przed i po leczeniu wewnątrzmacicznym

Autor: lek. med. Joanna Kuran-Ohde

Promotor: prof. dr hab. n. med. Joanna Szymkiewicz-Dangel

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych pod tytułem „Ocena układu krążenia u bliźniąt z zespołem przetoczenia między płodami przed i po leczeniu wewnątrzmacicznym” lekarza medycyny Joanny Kuran-Ohde jest wynikiem jej szczególnych profesjonalnych zainteresowań problemami z zakresu kardiologii prenatalnej, w tym wykorzystania współczesnych metod diagnostyki echokardiograficznej dla oceny układu krążenia u płodów z ciąż wielopłodowych.

Doświadczenie Autorki zatrudnionej w Poradni Perinatologii i Kardiologii Prenatalnej przy II Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, współpracującej z Poradnią Ciąż Wielopłodowych, z Poradnią USG Agatowa, referencyjnym ośrodkiem kardiologii prenatalnej oraz z Kliniką Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (największy ośrodek prowadzący laseroterapię w TTTS) gwarantują wysoki poziom opracowania.

Praca zawarta jest na 163 stronach, ma klasyczny układ pracy doktorskiej. Obejmuje siedem rozdziałów – wstęp, cele pracy, materiał, metodyka z opisem zastosowanych metod analizy statystycznej, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo (241 pozycji merytorycznie bardzo dobrze dobrane współczesnego piśmiennictwa), zgoda komisji bioetycznej - poprzedzonych spisem 42 tabel, 22 rycin, 47 fotografii, wykazem zastosowanych w Pracy skrótów oraz streszczeniami w języku polskim i angielskim. Praca napisana jest poprawnym, klarownym, językiem właściwym dla publikacji naukowej.

Zespół przetoczenia między płodami (twin-twin transfusion syndrome (TTTS) ) jest powikłaniem około 10-15% ciąż bliźniaczych jednokosmówkowych dwuowodniowych, związany z wysoką chorobowością i śmiertelnością, szczególnie w przypadku zaawansowanych zmian stwierdzonych przed 26 tygodniem ciąży. TTTS wynika z zaburzenia równowagi przepływu krwi w jednokosmówkowym łożysku, co doprowadza do istotnych zaburzeń hemodynamicznych, wtórnych do dominującej obecności połączeń tętniczo-żylnych w łożysku. W konsekwencji zróżnicowanego obciążenia objętościowego układu krążenia płodów, aktywacji wielu czynników wazoaktywnych i narastania wielonarządowych zmian czynnościowych i strukturalnych może dojść nawet do zgonu. Rozpoznanie opiera się na

ultrasonograficznym stwierdzeniu wielowodzia u biorcy/małowodzia u dawcy, natomiast stopień zawiązania TTTS określa zaproponowana w 1999 roku pięciostopniowa skala Quintero uwzględniająca dodatkowo widoczność pęcherza moczowego u dawcy, nieprawidłowe przepływy żyłne i tętnicze (przewód żylny, żyła pępkowa, tętnica pępkowa), cechy obrzęku biorcy lub dawcy, zgon płodu. Najczęściej aktualnie stosowanym leczeniem TTTS jest selektywna sekwencyjna laserowa fotokoagulacja naczyń (SQLPCV – ang. sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels), która pozwala na przerwanie/zmniejszenie zaburzeń hemodynamicznych w układzie sercowo-naczyniowym płodów. Wyniki leczenia, w tym rokowanie pourodzeniowe, są jednoznacznie zależne od wczesnego rozpoznania. Stąd modyfikacje skali Quintero, wynikające z lepszego poznania zaburzeń hemodynamicznych w TTTS, a uwzględniające między innymi ocenę echokardiograficzną płodów, obecność anastomoz naczyń w łożysku, wiek ciąży.

Podjęty temat oceny układu krążenia bliźniąt z ciążą jednokosmówkowych dwuowodniowych, w tym tych z TTTS jest wynikiem rozpoznania przez Doktorantkę potrzeby uszczegółowienia wiedzy na ten temat, z naciskiem na wczesne, właściwe rozpoznanie TTTS, co powinno wpływać na termin leczenia i poprawiać wyniki pourodzeniowe. Należy uznać, że temat jest ważny i aktualny z punktu widzenia poznawczego i praktycznego. Natomiast przeprowadzenie badań reprezentatywnej grupy płodów z wykorzystaniem współczesnych metod diagnostyki ultrasonograficznej i echokardiografii prenatalnej stanowią zasadniczy walor naukowy pracy.

We wprowadzeniu Doktorantka w zrozumiały sposób przedstawiła niezbędny dla czytelnika zakres informacji dotyczący tematu rozprawy, dowodząc biegłości w tematyce diagnostyki prenatalnej (ultrasonograficznej i echokardiograficznej), jak również w klinicznych aspektach opieki nad noworodkiem. Na szczególną uwagę zasługuje opis współczesnych poglądów dotyczących patogenezy TTTS. Dla przejrzystości Autorka wydzieliła tematyczne podrozdziały, co jednoznacznie ułatwia percepcję opracowania.

Przedstawione cele pracy obejmują:

1. Ocenę układu krążenia niepowikłanych ciąż jednokosmówkowych dwuowodniowych
2. Ocenę układu krążenia u płodów z zespołem TTTS.
3. Korelację zmian echokardiograficznych z klasyfikacją Quintero.
4. Ocenę zmian w układzie krążenia u płodów po leczeniu wewnątrzmacicznym zespołu TTTS.
5. Ocenę wartości rokowniczej badania echokardiograficznego wykonywanego przed i po zabiegu wewnątrzmacicznym.

Cele pracy są jasno i prawidłowo sformułowane, wpisują się w nowoczesne rozumienie zadań badawczych.

Dla osiągnięcia postawionych celów Doktorantka poddała analizie wykonane przez siebie 336 badania u 170 płodów z 85 ciąż bliźniaczych jednokosmówkowych dwuowodniowych powikłanych zespołem TTTS – grupa badana (badania z okresu 01.01.2002–30.09.2017, wykonane w Poradni Perinatologii i Kardiologii Prenatalnej przy II Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego przeanalizowane przed interwencją wewnątrzmaciczną u 66 par bliźniąt, po leczeniu wewnątrzmacicznym u 53 par bliźniąt, zarówno przed, jak i po leczeniu u 34). Do grupy kontrolnej Doktorantka zakwalifikowała 140 płody z 70 niepowikłanych ciąż jednokosmówkowych dwuowodniowych, u których wykonała 259 badań potwierdzających

prawidłową anatomię i funkcję układu krążenia oraz prawidłową anatomię pozostałych narządów.

W celu porównania bliźniąt z ciążą jednokosmówkowych niepowikłanych i powikłanych zespołem TTTS Doktorantka opracowała własne normy w zakresie dziewięciu parametrów badania ultrasonograficznego i echokardiograficznego. U każdego płodu z zespołem TTTS oraz każdego płodu z grupy kontrolnej wykonała badania ultrasonograficzne z biometrią i oceną anatomii narządów pozasercowych, badania przepływów dopplerowskich w naczyniach obwodowych (UA, UV, MCA, DV), badania echokardiograficzne z oceną anatomii, funkcji oraz wydolności układu krążenia.

W opracowaniu Doktorantka przedstawiła analizę zmiennych w zakresie: 1. biometrii płodu 2. anatomii układu krążenia 3. anatomii narządów pozasercowych 4. wielkości kieszonek plynowych w workach owodniowych obu płodów 5. przepływu w tętnicy pępkowej z oceną wartości indeksu pulsacji (PI) 6. przepływu w tętnicy środkowej mózgu z oceną wartości indeksu pulsacji (PI) oraz maksymalnej prędkości skurczowej (PSV) 7. przepływu w żyłę pępkowej 8. przepływu w przewodzie żylnym z oceną wartości indeksu pulsacji dla żył (PIV) 9. rytmu serca 10. wielkości serca (stosunek Ha/Ca) 11. funkcji skurczowo-rozkurczowej miokardium dla lewej i prawej komory (Tei index LV, Tei index RV) 12. czasu skurczu izowolumetrycznego (ICT) i rozkurczu izowolumetrycznego (IRT) 13. grubości mięśnia serca 14. Obecności i stopnia niedomykalności zastawek przedsionkowo-komorowych 15. skali sercowo-naczyniowa (CVPS) 16. skali Quintero i jej modyfikacji Cincinnati 17. skali CHOP. Dodatkowo dla parametrów, których norma zmienia się wraz z czasem trwania ciąży, obliczyła wartość percentylową, odnosząc się do norm opracowanych w grupie płodów zdrowych.

Przyjęta przez Doktorantkę metodyka pracy przedstawiona jest przejrzysto i w sposób kompletny. Główny akcent położony na precyzyjny i jednoznaczny opis metodyki badania ultrasonograficznego i echokardiograficznego odpowiada najbardziej nowoczesnym wymogom. Dobór metod statystycznych jest właściwy, umożliwiła formułowanie ocen i znalezienie zależności. Dowodzi dobrego opanowania warsztatu metodycznego i metod analitycznych przez Doktorantkę.

Zaproponowany przez Autorkę system kontroli ciężarnych/płodów zasługuje na szczególne wyróżnienie i docenienie. Systematyczność wykonywanych badań i ich zakres dały możliwość realnej oceny progresji zmian u płodów w TTTS, a co za tym idzie poszerzenie wiedzy i wprowadzenie nowych elementów w ocenie płodów, co potencjalnie może wpłynąć na decyzje terapeutyczne.

Otrzymane wyniki lek med. Joanna Kuran-Ohde przedstawiła w formie przejrzystych wykresów i tabel skomentowanych w tekście pracy. Należy podkreślić, że Doktorantka w dojrzały sposób zinterpretowała wyniki swoich badań, posługując się bardzo sprawnie argumentami z bieżącej literatury tematu, co zawarła w liczącej 15 stron dyskusji.

Analiza parametrów uzyskanych przy pomocy różnych technik badania ultrasonograficznego, echokardiograficznego i dopplerowskiego płodów, a także danych dotyczących zakończenia ciąży, stanu noworodków i dzieci urodzonych z ciążą powikłanych TTTS pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

1. Okresowa, izolowana niedomykalność zastawki trójdzielnej w niepowikłanych ciążach jednokosmówkowych dwuowodniowych nie ma znaczenia dla rozwoju wewnątrzmacicznego płodów.

2. W trzecim trymestrze ciąży prawidłowa wielkość serca płodu określana stosunkiem pola powierzchni serca do klatki piersiowej  $Ha/Ca$  wynosi 0,37, a nie uznawane dotychczas 0,35, co powinno być brane pod uwagę w ocenie wydolności krążenia płodu w skali sercowo-naczyniowej.

3. Ocena układu krążenia płodów jest bardzo istotna w ostatecznym ustaleniu rozpoznania zespołu TTTS, kwalifikacji do leczenia wewnątrzmacicznego oraz monitorowania płodów po przeprowadzonym zabiegu.

4. Wskaźnik sprawności miokardium (Tei index) jest czułym narzędziem oceny funkcji serca płodów z zespołem TTTS, w naszym doświadczeniu najbardziej przydatnym w diagnostyce i monitorowaniu stanu układu krążenia.

5. Na podstawie oceny układu krążenia płodów w ciąży jednokosmówkowej dwuowodniowej udowodniono, że patologie w układzie krążenia pojawiają się wcześniej niż klasyczne zmiany opisywane skalą Quintero i możliwe jest postawienie rozpoznania zespołu TTTS w sytuacji, gdy pomiary kieszonek płynowych nie spełniają kryteriów małowodzia i/lub wielowodzia.

6. 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.

7. Zwężenie drogi odpływu prawej komory u płodów z ciąż powikłanych TTTS jest wadą wrodzoną nabytą wewnątrzmacicznie, której objawy mogą ustąpić samoistnie, ale również mogą nasilić się u noworodka i wymagać terapii.

Przedstawione wnioski mają zasadnicze znaczenie praktyczne, wskazując jednoznacznie, że badanie echokardiograficzne z dokładną oceną funkcji układu krążenia obu płodów ma istotne znaczenie w postępowaniu z pacjentkami w ciąży jednokosmówkowej, w kwalifikowaniu ich do leczenia oraz monitorowaniu bliźniąt z ciąż powikłanych TTTS. Wnioski dowodzą prawidłowej realizacji założonych celów badania i są świadectwem umiejętności krytycznej syntezy uzyskanych wyników po przeprowadzeniu odpowiedniej analizy statystycznej. Stanowią efekt bardzo dobrze zaplanowanego i wykonanego projektu badawczego.

Doktorantka w pełni udowodniła, że potrafi prowadzić pracę naukową. Praca jest napisana przystępnym, profesjonalnym językiem, bardzo starannie zaprojektowana i wydana. Zawiera dobrze dobrane, wysokiej jakości ryciny, jednoznacznie ilustrujące poruszane w tekście tematy oraz czytelne tabele i wykresy przedstawiające wyniki i zależności statystyczne poszczególnych danych. Wszystkie umieszczone w pracy ryciny przedstawiające obrazy ultrasonograficzne i echokardiograficzne płodów pochodzą z badań wykonanych przez Autorkę, co stanowi szczególną wartość opracowania.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska lek. med. Joanny Kuran-Ohde stanowi oryginalne, wartościowe dokonanie Doktorantki, świadczące o opanowaniu warsztatu pracy naukowej w stopniu oczekiwanym od kandydata na stopień doktora nauk medycznych. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 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.). Wnoszę, więc do Wysokiej Rady Naukowej I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie stwierdzam, że w mojej opinii rozprawa, ze względu na wybór aktualnej tematyki, nowoczesną metodykę, istotność praktyczną ważnych poznawczo wyników oraz prawidłowe opracowanie tematu umożliwiające wyprowadzenie precyzyjnych wniosków, przekracza podstawowe wymogi stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. Praca stanowi potencjalne źródło dalszych opracowań, które mają szanse na publikacje w czasopismach o zasięgu międzynarodowych. W związku z tym proponuję rozpatrzenie możliwości wyróżnienia pracy.

  
KIEROWNIK  
Kliniki Kardiologii  
dr hab. n. med.  
Grażyna Brzezińska-Rajszyś