

Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii
i Położnictwa WNOZK

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Szpital Miejski w Rudzie Śląskiej
ul. Wincentego Lipa 2
41-703 Ruda Śląska

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Moniki Pasiecznej pt. „Ocena przydatności badania echokardiograficznego płodu w ciążach powikłanych przedwczesnym pęknięciem błon płodowych” przedstawionej w celu uzyskania stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

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

Promotor pomocniczy: **dr n. med. Joanna Kuran-Ohde**

II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Moniki Pasiecznej dotyczy zagadnienia oceny funkcji układu sercowo-naczyniowego płodu w ciążach powikłanych przedwczesnym pęknięciem błon płodowych (pPROM) oraz możliwości wykorzystania badania echokardiograficznego płodu w przewidywaniu powikłań okresu noworodkowego.

Podjęta przez Autorkę tematyka jest aktualna i istotna zarówno z punktu widzenia medycyny prenatalnej, jak i neonatologii. Przedwczesne pęknięcie błon płodowych jest powikłaniem ciąży obarczonym zwiększonym ryzykiem wielu powikłań płodowych i noworodkowych, w tym zaburzeń rozwoju płuc, infekcji wewnątrzmacicznej oraz powikłań krążeniowo-oddechowych okresu noworodkowego. W ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na możliwość wykorzystania zaawansowanych metod diagnostyki ultrasonograficznej, w tym echokardiografii płodowej, w ocenie stanu płodu i przewidywaniu rokowania dla noworodka.

Rozprawa została napisana na 143 stronach i obejmuje klasyczny układ pracy naukowej: wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski oraz piśmiennictwo.

W pracy zamieszczono 19 tabel, 3 ryciny, 7 wykresów oraz 24 fotografie, które w czytelny sposób ilustrują przedstawione wyniki badań i ułatwiają ich interpretację.

We wstępie Autorka przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący fizjologii krążenia płodowego, patofizjologii przedwczesnego pęknięcia błon płodowych oraz możliwości wykorzystania badania echokardiograficznego płodu w ocenie funkcji układu krążenia. W sposób przejrzysty opisano również znaczenie parametrów dopplerowskich oraz wybranych wskaźników echokardiograficznych stosowanych w ocenie funkcji serca płodu, takich jak indeks sprawności mięśnia sercowego (MPI – myocardial performance index), określany również jako Tei-indeks czy skala sercowo-naczyniowa (CVPS – Cardiovascular Profile Score).

W rozprawie Autorka uwzględniła 268 pozycji piśmiennictwa, obejmujących zarówno prace dotyczące fizjologii krążenia płodowego, jak i najnowsze doniesienia naukowe odnoszące się do diagnostyki prenatalnej oraz oceny funkcji serca płodu. Dobór literatury należy uznać za właściwy i świadczący o dobrej znajomości omawianej problematyki.

Cele pracy

Celem pracy lek. Moniki Pasicznej była ocena przydatności badania echokardiograficznego płodu w diagnostyce oraz monitorowaniu funkcji układu sercowo-naczyniowego płodu w ciążach powikłanych przedwczesnym pęknięciem błon płodowych (pPROM).

Autorka podjęła próbę określenia, czy w przebiegu tego powikłania ciąży dochodzi do zmian w funkcjonowaniu układu krążenia płodu możliwych do uchwycenia w badaniu echokardiograficznym oraz czy obserwowane zmiany mogą mieć znaczenie prognostyczne dla przebiegu okresu noworodkowego.

W szczególności celem pracy była ocena funkcji prawej i lewej komory serca płodu z wykorzystaniem wybranych parametrów echokardiograficznych, w tym indeksu sprawności mięśnia sercowego (MPI – myocardial performance index, Tei index), analiza wybranych parametrów hemodynamicznych krążenia płodowego i skali sercowo-naczyniowej (CVPS – Cardiovascular Profile Score) oraz pomiary wielkości płuc płodu, w przewidywaniu powikłań okresu noworodkowego.

Autorka podjęła ponadto próbę określenia zależności pomiędzy obrazem echokardiograficznym płodu a występowaniem wybranych powikłań noworodkowych, takich jak dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD), zespół zaburzeń oddychania noworodka (RDS), niewydolność krążenia oraz infekcja o wczesnym początku.

Materiał i metody

W rozdziale Materiał i metody Autorka przedstawia szczegółowy opis badanej grupy oraz zastosowanych metod diagnostycznych i statystycznych.

Do grupy badanej zakwalifikowano 46 pacjentek z rozpoznaniem przedwczesnym pęknięciem błon płodowych (pPROM), hospitalizowanych w II Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2017–2019. Kryterium włączenia do badania stanowiło rozpoznanie pPROM przed 34 tygodniem ciąży.

Grupę kontrolną stanowiło 46 pacjentek z niepowikłanymi ciążami pojedynczymi.

U wszystkich płodów wykonywano szczegółowe badanie ultrasonograficzne obejmujące ocenę biometrii i anatomii płodu, badania dopplerowskie przepływów obwodowych oraz badanie echokardiograficzne serca płodu. Łącznie w grupie badanej wykonano 86 badań echokardiograficznych płodu (22 pacjentki miały więcej niż jedno badanie).

Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że większość badań echokardiograficznych została wykonana przez Autorkę rozprawy. Świadczy to o dużym zaangażowaniu w realizację projektu badawczego oraz o zdobyciu istotnego doświadczenia w zakresie diagnostyki echokardiograficznej płodu.

Metody statystyczne zastosowane w pracy zostały dobrane prawidłowo i umożliwiły rzetelną analizę uzyskanych wyników.

Wyniki

Wyniki badań przedstawione zostały w pracy w sposób uporządkowany i czytelny.

W analizie funkcji układu krążenia płodu szczególną uwagę zwrócono na parametry oceniające funkcję skurczową i rozkurczową obu komór serca. W ciążach powikłanych pPROM dochodzi do istotnych zmian hemodynamicznych, które w największym stopniu dotyczą prawej komory serca. Zmiany te przejawiały się przede wszystkim pogorszeniem funkcji prawej komory, wyrażonym między innymi podwyższeniem wartości Tei-indeksu,

zmianą charakteru napływu krwi przez zastawkę trójdzielną oraz pojawieniem się jej niedomykalności. Obserwacje te wskazują na zwiększone obciążenie hemodynamiczne prawej komory serca płodu, które może być związane z zaburzeniami rozwoju krążenia płucnego oraz zmianami w oporze płucnym.

Obserwowano również zmiany dotyczące funkcji lewej komory serca. Dotyczyły one przede wszystkim skrócenia czasu wyrzutu krwi przez zastawkę aortalną, obniżenia maksymalnej prędkości przepływu w aorcie oraz zwiększenia oporu w żyłach płucnych. Wyniki te sugerują, że w przebiegu pPROM zmiany w układzie krążenia płodu nie ograniczają się wyłącznie do prawej komory serca, lecz obejmują cały układ sercowo-naczyniowy płodu.

Wykazano również, że czas trwania odpływania płynu owodniowego ma istotny wpływ na funkcję układu krążenia płodu. W miarę wydłużania się czasu pomiędzy wystąpieniem pPROM a porodem obserwowano stopniowe pogorszenie funkcji prawej komory serca, co wskazuje na możliwość progresji zmian hemodynamicznych w przebiegu tego powikłania ciąży.

Istotnym elementem pracy była również ocena możliwości wykorzystania badania echokardiograficznego płodu do przewidywania powikłań okresu noworodkowego. Autorka przeanalizowała między innymi zależność pomiędzy obrazem echokardiograficznym płodu a występowaniem takich powikłań jak dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD), zespół zaburzeń oddychania noworodka (RDS), niewydolność krążenia oraz infekcja o wczesnym początku.

W grupie noworodków, u których po porodzie rozwinęła się dysplazja oskrzelowo-płucna, w badaniu płodowym obserwowano mniejszy wymiar płuc oraz wyższe wartości Tei - indeksu dla prawej komory serca. Obserwacje te mogą wskazywać na związek pomiędzy nieprawidłowym rozwojem płuc a zmianami w funkcjonowaniu prawej komory serca płodu.

W przypadku noworodków, u których rozpoznano niewydolność krążenia, w badaniu echokardiograficznym płodu obserwowano natomiast wyższe wartości Tei indeksu dla lewej komory serca oraz niższe prędkości przepływu w tętnicy środkowej mózgu. Wyniki te sugerują możliwość wykorzystania oceny funkcji lewej komory serca w przewidywaniu niektórych powikłań krążeniowych u noworodków.

Autorka analizowała również przydatność skali sercowo-naczyniowej (CVPS – Cardiovascular Profile Score) w ocenie stanu płodu. W badanej grupie stwierdzono, że pogorszenie parametrów tej skali, obejmujących między innymi ocenę wielkości serca,

obecność płynu w jamach ciała oraz parametry hemodynamiczne, może wskazywać na pogarszającą się wydolność układu krążenia płodu.

Jednocześnie Autorka nie wykazała parametrów echokardiograficznych pozwalających na przewidywanie wystąpienia infekcji wewnątrzmacicznej lub infekcji o wczesnym początku u noworodka. Wynik ten wskazuje, że choć badanie echokardiograficzne płodu może dostarczyć istotnych informacji na temat funkcji układu krążenia płodu, jego przydatność w przewidywaniu powikłań infekcyjnych jest ograniczona.

Dyskusja

Dyskusja została przeprowadzona w sposób bardzo dojrzały i wskazuje na dobrą znajomość przez Autorkę zagadnień związanych z fizjologią krążenia płodowego oraz patofizjologią powikłań ciąży przebiegających z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych. Autorka porównuje swoje obserwacje z wynikami dotychczas opublikowanych badań, wskazując zarówno podobieństwa, jak i różnice pomiędzy uzyskanymi wynikami a obserwacjami innych autorów.

W literaturze podkreśla się, że pPROM może prowadzić do zmniejszenia objętości płynu owodniowego, co z kolei wpływa na rozwój płuc płodu oraz funkcjonowanie krążenia płucnego. Zmniejszona objętość płynu owodniowego prowadzi do ograniczenia ruchów oddechowych płodu oraz zwiększonego ucisku na klatkę piersiową, co może zaburzać rozwój płuc i wpływać na parametry hemodynamiczne układu krążenia.

Wyniki przedstawione w rozprawie wskazują, że zmiany te mogą znajdować odzwierciedlenie w parametrach echokardiograficznych serca płodu, zwłaszcza w zakresie funkcji prawej komory serca. Podwyższone wartości indeksu Tei obserwowane u płodów, u których po porodzie rozwinęła się dysplazja oskrzelowo-płucna, mogą odzwierciedlać zwiększone obciążenie prawej komory wynikające ze zmian w krążeniu płucnym oraz zaburzeń rozwoju płuc.

Podobne obserwacje dotyczące zmian w funkcjonowaniu prawej komory serca u płodów z zaburzeniami rozwoju płuc opisywano również w innych badaniach, w których wykazano związek pomiędzy nieprawidłowym rozwojem płuc a zwiększonym oporem w krążeniu płucnym. Zwiększony opór płucny może prowadzić do zwiększonego obciążenia prawej komory serca, co znajduje odzwierciedlenie w zmianach parametrów echokardiograficznych.

Z kolei zmiany dotyczące funkcji lewej komory serca mogą być związane z zaburzeniami redystrybucji przepływu krwi w układzie krążenia płodu w przebiegu pPROM. Zmniejszenie prędkości przepływu w aorcie oraz zmiany w przepływie w żyłach płucnych mogą wskazywać na zmiany w obciążeniu następczym lewej komory serca oraz zaburzenia w przepływie krwi przez krążenie płucne.

Autorka zwraca również uwagę na rolę oceny wielkości płuc płodu w przewidywaniu powikłań okresu noworodkowego. W badanej grupie mniejszy wymiar płuc w badaniu płodowym był związany z większym ryzykiem rozwoju dysplazji oskrzelowo-płucnej u noworodka. Wynik ten jest zgodny z obserwacjami innych autorów, którzy wskazują, że zaburzenia rozwoju płuc w przebiegu pPROM mogą prowadzić do zwiększonego ryzyka powikłań oddechowych po porodzie.

Jednocześnie Autorka podkreśla, że choć badanie echokardiograficzne płodu może dostarczyć wielu istotnych informacji na temat funkcjonowania układu krążenia płodu, jego przydatność w przewidywaniu niektórych powikłań, zwłaszcza infekcji wewnątrzmacicznej, pozostaje ograniczona. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że procesy infekcyjne wpływają na organizm płodu w sposób bardziej złożony i nie zawsze prowadzą do jednoznacznych zmian w parametrach echokardiograficznych.

Interpretując uzyskane wyniki należy jednak uwzględnić pewne ograniczenia badania. Najważniejszym z nich jest stosunkowo niewielka liczebność grupy badanej. Pomimo tego Autorce udało się wykazać istotne zależności pomiędzy obrazem echokardiograficznym serca płodu a wybranymi powikłaniami okresu noworodkowego. Uzyskane wyniki stanowią cenny wkład w rozwój diagnostyki prenatalnej oraz wskazują na potencjalne możliwości wykorzystania badania echokardiograficznego płodu w przewidywaniu stanu noworodka w ciążach powikłanych pPROM.

Uwagi i pytania recenzenta

W czasie czytania rozprawy nasunęło mi się kilka uwag i pytań, które nie umniejszają wartości przedstawionej pracy, ale wymagają doprecyzowania.

Na stronie 51 w paragrafie 1.9.1.3.1 Autorka pisze: „W pracy Romero i in. stwierdzono pogorszenie funkcji rozkurczowej obu komór serca, co było wyrażone jako wyższy stosunek prędkości napływu przez zastawkę trójdzielną i mitralną w fazie rozkurczu komory (fala E), do

fazy skurczu przedsionków (fala A).”. Sformułowanie to wymaga doprecyzowania, ponieważ z treści zdania nie wynika jasno, w jaki sposób obliczany jest przedstawiony stosunek. Interpretacja stosunku prędkości napływu E/A w ocenie funkcji rozkurczowej serca jest bardziej złożona i zależy od wielu czynników, między innymi od wieku ciążowego oraz stopnia zaburzeń funkcji rozkurczowej. Sam wzrost stosunku E/A nie zawsze oznacza pogorszenie funkcji rozkurczowej komór serca. Wydaje się zatem, że zdanie to wymagałoby bardziej precyzyjnego sformułowania lub krótkiego wyjaśnienia mechanizmu interpretacji tego parametru.

Kolejna uwaga dotyczy kryteriów wyłączenia w grupie badanej. Autorka dokładnie opisuje kryteria wyłączenia dotyczące płodu, takie jak wady wrodzone czy nieprawidłowy wynik kariotypu. W grupie kontrolnej natomiast jako kryteria wyłączenia wymienione są również choroby ogólnoustrojowe matki, takie jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy choroby układowe tkanki łącznej. Nie jest jednak jasno określone, czy podobne kryteria wyłączenia zostały zastosowane również w grupie badanej. Doprecyzowanie tej informacji byłoby istotne, ponieważ choroby ogólnoustrojowe matki mogą wpływać na funkcjonowanie układu krążenia płodu oraz na analizowane parametry echokardiograficzne.

Kolejne pytanie dotyczy sposobu pomiaru składowych Tei-indeksu. Warto byłoby doprecyzować, czy pomiary poszczególnych składowych jak ICT i IRT i ET (czas izowolumetrycznego skurczu – ICT, czas izowolumetrycznego rozkurczu – IRT oraz czas wyrzutu komory – ET) były wykonywane wielokrotnie i czy w analizie statystycznej wykorzystywano wartości średnie z kilku pomiarów. Parametr ten jest bowiem wrażliwy na technikę pomiaru oraz niewielkie różnice w ustawieniu linii pomiarowej w badaniu Dopplera.

Kolejna uwaga dotyczy opisu oceny powiększenia serca płodu. Na stronie 113 Autorka pisze o powiększeniu serca badanym jako stosunek obwodu serca do obwodu klatki piersiowej. W dalszej części zdania podane zostały jednak skróty oraz wartości referencyjne odnoszące się do stosunku pola powierzchni serca do pola powierzchni klatki piersiowej. Wydaje się zatem, że w tym miejscu doszło do nieścisłości w opisie analizowanego parametru i warto byłoby to doprecyzować.

Powyższe uwagi mają charakter uzupełniający i nie umniejszają wartości przedstawionej rozprawy doktorskiej.

Ocena końcowa

Przedstawiona rozprawa doktorska stanowi wartościowe opracowanie naukowe dotyczące oceny funkcji układu sercowo-naczyniowego płodu w ciążach powikłanych przedwczesnym pęknięciem błon płodowych.

Uzyskane wyniki poszerzają wiedzę dotyczącą zmian hemodynamicznych w układzie krążenia płodu oraz wskazują na potencjalne możliwości wykorzystania badania echokardiograficznego w przewidywaniu powikłań okresu noworodkowego. Wyniki przedstawione w pracy mogą mieć również znaczenie praktyczne w diagnostyce prenatalnej oraz w monitorowaniu stanu płodu w ciążach powikłanych pPROM.

Rozprawa spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim i 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. nr 65, poz. 595 z późn. zm.), w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. – Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.). Wnoszę więc do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Moniki Pasiecznej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Agata Włoch

Recenzent