

Akceptuję  
H.S.

UNIWERSYTET MEDYCZNY IM.KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU  
I KATEDRA PEDIATRII  
KLINIKA KARDIOLOGII DZIECIĘCEJ  
Prof. dr hab.n.med. Aldona Siwińska  
60-572 POZNAŃ, ul.Szpitalna 27/33  
Tel. 602 688 674  
E-Mail [siwinska@ump.edu.pl](mailto:siwinska@ump.edu.pl)

---

Poznań, 4.08.2023r

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. med. Anny Prowotorow- Iwaniukowicz

### pt. „Ocena aorty i funkcji lewej komory serca u dzieci z dwupłatkową zastawką aortalną”

Częstość występowania wrodzonych wad serca na świecie wynosi około 9/1000 noworodków (wg ESC 2020). Dzięki postępowi w kardiochirurgii i kardiologii dziecięcej ponad 90% tych osób osiąga wiek dorosły. Ogromny postęp w leczeniu wws, jaki nastąpił w ciągu ostatnich lat, jest wynikiem nie tylko dokładniejszego poznania naturalnej historii choroby, udoskonalenia technik chirurgicznych, zwiększenia liczby kardiologicznych zabiegów interwencyjnych, stosowania nowoczesnych metod intensywnej opieki medycznej, lecz także udoskonalenia metod diagnostycznych. Choć badania epidemiologiczne wskazują, że wws nadal stanowią główną przyczynę śmiertelności wśród noworodków i młodocianych, to jednocześnie obserwuje się znaczące zwiększenie liczby dorosłych pacjentów po leczeniu zabiegowym wws. Aktualnie liczebność tej ostatniej populacji jest porównywalna z populacją młodocianych z wrodzoną wadą serca.

Dwupłatkową zastawkę aortalną (BAV) stwierdza się u 13,7/1000 żywo urodzonych. Charakteryzuje się ona dużą zmiennością morfologiczną, patofizjologiczną i symptomatologiczną, co ma istotne znaczenie przy planowaniu sposobu i czasu leczenia farmakologicznego, zabiegowego a także w ocenie odległego rokowania. Stanowi złożony problem medyczny bo oprócz tego, że jest wadą anatomiczną, to u pacjentów nią obarczonych występują zaburzenia molekularne tkanki łącznej prowadzące do poszerzenia aorty na różnych poziomach. Wada ma charakter progresywny, choć trudno jest jednoznacznie przewidzieć jej przebieg u danego pacjenta. Oprócz zwężenia oraz niedomykalności zastawki może w niej dojść do poszerzenia aorty z wytworzeniem tętniaka, może też wystąpić rozwarstwienie lub pęknięcie ściany aorty.

Populację dzieci i młodzieży z BAV charakteryzuje skąpoobjawowy przebieg kliniczny. Mimo postępujących zaburzeń hemodynamicznych objawy podmiotowe występują późno, a do najczęściej zgłaszanych dolegliwości należą duszność wysiłkowa, niewielkie ograniczenie tolerancji wysiłku oraz występujące okresowo kołatania serca. Niezbędne staje się zatem opracowanie zasad długotrwałej, wysokospecjalistycznej opieki kardiologicznej nad tymi dziećmi z tą wadą oraz ustalenie schematu diagnostycznego uwzględniającego nowoczesne metody obrazowania kardiologicznego.

Biorąc pod uwagę fakt, iż niewiele jest prac oceniających u dzieci z BAV poszerzenie aorty na różnych poziomach oraz funkcję skurczową i rozkurczową serca za pomocą nowoczesnych technik badania echokardiograficznego, w tym za pomocą tkankowej echokardiografii doplerowskiej i metody śledzenia markerów akustycznych, a także uwzględniających w schemacie diagnostycznym ocenę funkcji lewego przedsionka, podjęcie przez lek. med. Annę Prowotorow-Iwaniukowicz badań dotyczących ich przydatności i wiarygodności w ocenie aorty i funkcji lewej komory u dzieci z BAV jest w pełni uzasadnione.

Na przeprowadzenie badań Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, opiekunów prawnych badanych dzieci oraz pacjentów powyżej 16 roku życia.

Praca napisana jest w układzie typowym dla rozprawy doktorskiej. Liczy 174 strony, zawiera 37 tabel i 25 rycin. Doktorantka użyła 117 skrótów, a także zamieściła w pracy spis tabel i rycin.

Piśmiennictwo zawiera 144 pozycje. Jest dobrze dobrane. Około 59% to to pozycje z ostatnich 10 lat.

W liczącym 29 stron wstępie pracy Doktorantka przedstawiła podstawowe wiadomości dotyczące epidemiologii, anatomii, następstw hemodynamicznych BAV, a także obrazu klinicznego i stosowanych metod diagnostycznych, w tym badania echokardiograficznego i rezonansu magnetycznego. Omówiła optymalne postępowanie, leczenie farmakologiczne i nefarmakologiczne, leczenie operacyjne i rokowanie u pacjentów z tą wadą. Przedstawiła także aktualne zalecenia dotyczące metod echokardiograficznej oceny sztywności i elastyczności aorty, funkcji rozkurczowej i skurczowej lewej komory, oraz oceny lewego przedsionka.

Celem pracy była analiza funkcji ściany aorty oraz ocena funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory u dzieci z prawidłową czynnościowo zastawką aortalną.

Badaniami objętych zostało 46 dzieci (10 dziewcząt i 36 chłopców) z BAV, w wieku 5-18 lat (średnia wieku 12,21 ±3,23 lat), przyjętych w latach 2020-2021 w Poradni Przyklinicznej Kliniki Kardiologii i Pediatrii Ogólnej WUM.

Grupę kontrolną stanowiło 34 zdrowych dzieci (14 dziewcząt i 20 chłopców), zbliżonych do grupy badanej pod względem wieku (średnia wieku  $11,97 \pm 2,60$  lat.) płci, masy i powierzchni ciała.

Doktorantka szczegółowo przedstawiła kryteria włączenia i wyłączenia z grupy badanej i kontrolnej.

Na 27 stronach opasała zastosowane metody badania, w tym zasady echokardiograficznej oceny budowy i funkcji zastawki aortalnej, pomiarów aorty wstępującej, oceny parametrów sztywności, elastyczności oraz strainu aorty, funkcji skurczowej, rozkurczowej i globalnej lewej komory, a także zasady oceny wymiarów, powierzchni oraz funkcji lewego przedsionka. Uwzględniła podstawowe metody obrazowania echokardiograficznego stosowane w diagnostyce kardiologicznej u dzieci, a także rzadziej rutynowo stosowane w populacji pediatrycznej, takie jak obrazowanie funkcji lewej komory doplerem tkankowym i ocenę globalnej funkcji lewej komory metodą śledzenia markerów akustycznych. Dokonała pomiarów aorty wstępującej na pięciu poziomach, oceniła parametry sztywności, elastyczności oraz strain aorty na trzech poziomach.

Doktorantka przedstawiła zastosowane w rozprawie doktorskiej metody analizy statystycznej.

Na 42 stronach pracy przedstawiła wyniki badań. Najczęstszym fenotypem zastawki w grupie badanej liczącej 46 dzieci była dwupłatkowa zastawka ze szwem pomiędzy płatkami wieńcowym prawym i lewym (BAV-RL), drugim co do częstości zastawka bezszwowa o morfologii otwarcia płatków przód-tył (BAV-AP), a trzecim zastawka ze szwem pomiędzy płatkami wieńcowym prawym i niewieńcowym (BAV-RN). Spośród 46 pacjentów całkowicie prawidłową funkcję zastawki miało 26 dzieci, w tym 92% wszystkich dzieci z zastawką BAV-AP, 48% z BAV-RL oraz 30% z BAV-RN. Natomiast łagodną niedomykalność lub łagodne zwężenie lub łagodne zwężenie z łagodną niedomykalnością stwierdzono u 22 dzieci, w tym u 8% z BAV-AP, 53% z BAV-RL oraz 70% z BAV-RN. U dzieci z grupy BAV-RN istotnie statystycznie częściej stwierdzono łagodną niedomykalność lub łagodne zwężenie zastawki w porównaniu do dzieci z grup BAV-RL i BAV-AP.

U dzieci z prawidłowo funkcjonującą dwupłatkową zastawką aortalną Doktorantka stwierdziła nieprawidłową funkcję ściany aorty, zależną od morfologii zastawki. U dzieci z BAV-RL wykazała całościowe zaburzenia elastyczności ściany na poziomie opuszki aorty, aorty wstępującej oraz łuku aorty, u dzieci z BAV-RN tylko na poziomie opuszki aorty, a u dzieci z BAV-AP tylko na poziomie aorty wstępującej. Badania wykazały, że zaburzenia funkcji ściany aorty w populacji dzieci z prawidłowo funkcjonującą dwupłatkową zastawką aortalną są obecne od najmłodszych lat, a rozszerzalność ściany aorty pogarsza się z wiekiem.

U badanych dzieci nie rozpoznano globalnej dysfunkcji rozkurczowej serca. Wszystkie wartości ocenianych parametrów funkcji rozkurczowej lewej komory serca były prawidłowe (Z-score od -2 do +2) i istotnie się nie różniły od stwierdzanych w grupie kontrolnej. Jednocześnie Doktorantka wykazała, że w badaniu echokardiograficznym u dzieci z prawidłowo funkcjonującą BAV występują odchylenia typowe dla zaburzeń aktywnej relaksacji mięśnia lewej komory serca.

Analiza współistnienia zaburzeń funkcji rozkurczowej lewej komory serca u badanych dzieci z BAV i poszerzeniem aorty wykazała, że u dzieci z poszerzeniem aorty na poziomie opuszki występuje istotnie wyższy indeks sztywności lewego przedsionka w porównaniu do grupy kontrolnej. Średnie wartości parametrów odkształcenia podłużnego lewego przedsionka były mniejsze niż w grupie kontrolnej i u dzieci z BAV bez poszerzenia aorty.

U dzieci z poszerzeniem opuszki aorty stwierdzono niższą falę E oraz wyższą falę A w porównaniu z dziećmi z BAV bez poszerzenia aorty, jednak różnice nie były istotne statystycznie. Stwierdzono także wydłużenie czasu deceleracji. Jak podkreśla Doktorantka, te odchylenia korelują ze zmianami stwierdzonymi w badaniu z zastosowaniem metody śledzenia markerów akustycznych, za pomocą których uzyskano parametry odkształcenia lewego przedsionka oraz indeks sztywności jego ścian. Poszerzenie opuszki aorty związane było z obecnością zaburzeń funkcji rozkurczowej lewej komory w fazie aktywnej relaksacji oraz tendencji do zaburzeń w fazie napływu wczesnorozkurczowego.

Doktorantka oceniała także funkcję rozkurczową serca u dzieci z BAV poprzez analizę postępującego skurczu segmentów mięśnia lewej komory. Badania wykazały, że obecność zjawiska skurczu poszczególnych segmentów mięśnia lewej komory po zamknięciu zastawki aortalnej (PPS) poprawia parametry funkcji rozkurczowej lewej komory serca. W badanej grupie dzieci z BAV zjawisko PPS determinowało zwiększenie odkształcenia lewego przedsionka w fazie rezerwuarowej i konduitowej. Oba wskaźniki były istotnie większe u dzieci z BAV i PPS od stwierdzanych u dzieci z BAV bez PPS. Doktorantka stwierdziła także istotne zmniejszenie parametru prędkości późnorozkurczowej pierścienia mitralnego w segmencie przyśrodkowym u dzieci z BAV i PPS, co ma świadczyć o tym, że zjawisko PPS u dzieci z BAV wiąże się z lepszą funkcją skurczową lewej komory.

Przeprowadzona została także ocena funkcji skurczowej serca. Analizując zależność frakcji wyrzutowej od parametrów nieprawidłowej funkcji ściany aorty na różnych poziomach - opuszka aorty, aorta wstępująca, łuk aorty, nie wykazano istotnej korelacji z żadnym z wymienionych parametrów. Na żadnym z poziomów, obniżona funkcja skurczowa lewej komory nie korelowała z parametrami nieprawidłowej funkcji ściany aorty takimi jak indeks sztywności, rozszerzalność oraz strain.

W zawartych na 20 stronach omówieniu wyników i dyskusji Doktorantka szczegółowo porównała wyniki badań własnych i uzyskanych przez innych badaczy, podjęła próbę wyjaśnienia przyczyn spostrzeganych różnic w wynikach badań, podkreśliła swoje oryginalne spostrzeżenia i ich znaczenie kliniczne. Omawiana część pracy świadczy o dużej dojrzałości naukowej Doktorantki.

Na podstawie uzyskanych wyników badań sformułowanych zostało 8 wniosków, które odpowiadają 2 celom pracy.

1. Dzieci z prawidłowo funkcjonującą dwupłatkową zastawką aortalną charakteryzują się nieprawidłową funkcją ściany aorty, która zależna jest od morfologii zastawki. Dzieci z BAV-RL mają całościowe zaburzenia elastyczności ściany na poziomie opuszki aorty, aorty wstępującej oraz łuku aorty, dzieci z BAV-RN tylko na poziomie opuszki aorty, a z BAV-AP tylko na poziomie aorty wstępującej.
2. Zaburzone parametry funkcji ściany aorty w populacji dzieci z prawidłowo funkcjonującą dwupłatkową zastawką aortalną są obecne od najmłodszych lat a rozszerzalność ściany aorty pogarsza się z wiekiem.
3. Powierzchnia ciała (BSA) pacjenta wpływa na rozszerzalność ściany aorty co jest cenną wskazówką dla formułowania zaleceń zdrowego stylu życia.
4. Czynność rozkurczowa u dzieci z BAV jest zaburzona w zakresie relaksacji i podatności mięśnia lewej komory serca, co wyraża się zwiększonym indeksem sztywności lewego przedsionka w całej grupie badanej. Morfologia BAV-AP predysponuje do zaburzeń relaksacji mięśnia lewej komory.
5. Poszerzenie aorty jest zjawiskiem obecnym u połowy dzieci z prawidłowo funkcjonującą zastawką dwupłatkową, o jednakowej częstości fenotypu poszerzenia opuszki aorty oraz proksymalnej aorty wstępującej. Czynnikiem predysponującym do poszerzenia proksymalnej części aorty wstępującej była zastawka BAV-RL.
6. Poszerzenie opuszki aorty związane jest z zaburzeniami relaksacji mięśnia lewej komory serca wyrażającymi się w zwiększonym indeksie sztywności lewego przedsionka.
7. Najczulszą metodą oceny zaburzeń funkcji rozkurczowej (aktywnej relaksacji i podatności) u dzieci z prawidłowo funkcjonującą zastawką aortalną są parametry odkształcenia podłużnego lewego przedsionka badane metodą śledzenia markerów akustycznych, szczególnie wśród dzieci z poszerzeniem opuszki aorty.

8. Obecność zjawiska PSS (post systolic shortening) poprawia parametry funkcji rozkurczowej lewej komory serca w zakresie napływu wczesnorozkurczowego ocenianego metodą śledzenia markerów akustycznych, w maksymalnym odkształceniu podłużnym w fazie

W trakcie oceny niniejszej rozprawy nasunęły mi się następujące pytania:

Pytanie 1.

Badanie echokardiograficzne wykonywano u dzieci z BAV w Poradni Kardiologicznej, jednak pełna analiza funkcji serca była przeprowadzona później. Jaki schemat badania dzieci z BAV, możliwy do wykonania w każdej Poradni Kardiologicznej i u dziecka w każdym wieku (najprostszy, najkrótszy), powinien znaleźć się w standardach echokardiografii pediatrycznej?

Pytanie 2.

Czy już po pierwszym badaniu echokardiograficznym uwzględniającym wszystkie zastosowane wskaźniki, można określić odległe rokowanie u danego pacjenta – jeśli tak, to na podstawie których?

Pytanie 3.

Częstymi pytaniami zadawanym przez rodziców i dzieci z BAV jest pytanie o uczestniczenie w zajęciach WF, sporcie. Czy wyniki badań ułatwiają odpowiedź na te pytania? Jest to szczególnie ważne po uwzględnieniu informacji zawartej w trzecim wniosku, że BSA pacjenta wpływa na rozszerzalność ściany aorty

Pytanie 4.

W podanym piśmiennictwie nie ma ani jednej polskiej publikacji dotyczącej BAV. Czy w ostatnich 10 latach nie znalazła Pani pracy ani jednego polskiego badacza zajmującego się tym problemem?

Pytanie 4.

U których dzieci z BAV, przy jakim obrazie serca w echokardiografii, jak często wskazane/konieczne jest wykonanie CMR/CTA serca?

Pytanie 5.

Czy u wszystkich dzieci z BAV powinno się wykonać badania genetyczne

Pytanie 6.

Czy na podstawie badania echokardiograficznego można określić moment włączenia farmakoterapii u dzieci z BAV?

Pytanie 7

Czy doktorantka samodzielnie wykonała analizę statystyczną? Jeśli nie, to trzeba podać gdzie była wykonana.

Pytanie 8.

Dlaczego podzieliła Pani pacjentów na grupę do 11 roku życia i powyżej 11 roku życia? Średnia wieku dzieci z grupy badanej wynosiła  $12,21 \pm 3,23$  lat, z grupy badanej kontrolnej  $11,97 \pm 2,60$  lat. Ilu było pacjentów do 11 roku życia, a ilu powyżej 11 roku życia?

Doktorantka nie ustrzegła się przed błędami o charakterze edytorskim. Przed przygotowaniem pracy do druku konieczna jest korekta – szczegółowe uwagi przekazano Promotorowi.

Pragnę podkreślić, że przedstawione pytania/uwagi w niczym nie umniejszają wartości pracy. Wyniki badań mają nie tylko istotne znaczenie poznawcze, ale przede wszystkim duże znaczenie kliniczne, zwłaszcza te które wskazują, że w odległym rokowaniu u dzieci z BAV istotna jest morfologia zastawki, że zaburzenia funkcji ściany aorty w populacji dzieci z prawidłowo funkcjonującą BAV są obecne od najmłodszych lat, a rozszerzalność ściany aorty pogarsza się z wiekiem. Doktorantka rekomenduje ocenę serca u dzieci z BAV z zastosowaniem pogłębionej analizy funkcji rozkurczowej lewej komory i lewego przedsionka.

Reasumując, rozprawę doktorską lek. med. Anny Prowotorow- Iwaniukowicz pt. „Ocena aorty i funkcji lewej komory serca u dzieci z dwupłatkową zastawką aortalną” oceniam wysoko. Stanowi ona oryginalne, kompleksowe opracowanie zagadnienia ważnego dla współczesnej kardiologii dziecięcej. Wyniki badań zostały prawidłowo i starannie opracowane. Omówienie wyników i dyskusja poparte są obszernym piśmiennictwem, inspirują do dalszych badań i świadczą o dobrym przygotowaniu Doktorantki do podjętego tematu badań. Wnioski znajdują odzwierciedlenie w wynikach badań.

Praca doktorska spełnia warunki określone w art.,13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r, o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art.179 ust.1 ustawy z dnia .3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r, poz. 1669 z późn. zm.)

Zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. med. Anny Prowotorow- Iwaniukowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na nowatorski charakter pracy wnioskuje o jej wyróżnienie.

3629384  
Prof. dr hab. n. med. Aldona Siwińska  
Specjalista Kardiolog Dziecięcy  
Kardiolog Pediatra  
tel. 692 245 601, 602 686 674, 612 760 778  
e-mail: siwinskaa@poznan.home.pl  
siwinska@ump.edu.pl