



UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO



I KLINIKA KARDIOLOGII

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski

Dr hab. med. Łukasz Januszkiewicz

Warszawa, 16.02.26

I Katedra i Klinika Kardiologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja rozprawy doktorskiej

„Parametry hemodynamiczne ciężarnych analizowane z zastosowaniem nieinwazyjnej metody oceny sztywności naczyń w ciążach powikłanych cukrzycą lub zahamowaniem wzrastania płodu”

Lek. Anny Szczepkowskiej

Dorobek lek. Anny Szczepkowskiej, będący podstawą ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych, stanowi cykl trzech publikacji, w których Kandydatka podjęła się oceny parametrów hemodynamicznych u ciężarnych z wybranymi powikłaniami ciąży – wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania płodu (FGR), ciążą z małą masą płodu w stosunku do wieku ciążowego (SGA), cukrzycą ciążową (GDM) oraz cukrzycą przedciążową (PGDM) – w porównaniu z ciążami niepowikłanymi. Autorka przeanalizowała profil sercowo-naczyniowy ciężarnych z użyciem nieinwazyjnych metod oceny sztywności naczyń [m.in. szyjno-udową prędkość fali tętna (cfPWV), indeks wzmocnienia (AI)] oraz parametrów hemodynamicznych (CO, TPR, centralne ciśnienie tętnicze), a także – w jednej z prac – powiązania czynników angiogennych (PIGF, sFlt-1) z funkcją układu krążenia. Nadrzędnym celem dysertacji było wyselekcjonowanie grupy pacjentek o podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym w przyszłości, u których może być zasadne objęcie późniejszą opieką kardiologiczną.

Ciąża wywołuje fizjologiczne zmiany w układzie sercowo-naczyniowym, by zaspokoić zwiększone potrzeby metaboliczne matki i płodu. Wzrasta objętość wyrzutowa i pojemność minutowa, częstość akcji serca, a obwodowy opór naczyniowy i ciśnienie tętnicze maleją.

ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
NIP: 526-00-02-529, REGON: 000288975
KRS: 0000073036
tel. 22 599 29 58, 599 19 58
fax 22 599 19 57
e-mail: cardiology@uckwum.pl
www.uckwum.pl

Dlatego ciąża może być uznana za naturalny test obciążeniowy dla układu sercowo-naczyniowego kobiety. Powikłania ciąży, takie jak: stan przedrzucawkowy, nadciśnienie w ciąży, cukrzyca ciążowa czy przedwczesny poród, znacznie zwiększają długoterminowe ryzyko sercowo-naczyniowe u kobiet. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące postępowania w chorobach sercowo-naczyniowych i ciąży z 2025 roku zalecają przeprowadzenie oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet z powikłaniami ciąży, uwzględnianie i dokumentowanie tych powikłań u kobiet oraz udzielanie porad dotyczących znaczenia zdrowego stylu życia sprzyjającego optymalizacji zdrowia układu sercowo-naczyniowego. U kobiet z powikłaniami ciąży należy rozważyć przeprowadzenie oceny ryzyka sercowo-naczyniowego po 3 miesiącach od porodu, z ponowną oceną po 6–12 miesiącach od wdrożenia odpowiednich interwencji dotyczących stylu życia, a następnie zapewnić regularną, długoterminową obserwację. Wczesna identyfikacja pacjentek zagrożonych rozwojem nadciśnienia tętniczego, chorób układu sercowo-naczyniowego może przyczynić się do wdrożenia odpowiedniego leczenia, modyfikacji stylu życia i tym samym redukcji występowania jednego z najpoważniejszych wyzwań współczesnej medycyny – niewydolności serca.

Wstęp pracy prezentuje pogłębioną, aktualną i dobrze udokumentowaną wiedzę na temat fizjologii układu sercowo-naczyniowego w ciąży, roli łożyska i czynników angiogennych, sztywności tętnic oraz długoterminowych konsekwencji powikłań ciążowych, takich jak nadciśnienie, FGR, SGA, GDM i PGDM. Autorka swobodnie operuje pojęciami z zakresu medycyny matczyno-łożyskowej, kardiologii i angiologii, przywołując liczne prace oryginalne, badania kohortowe i obserwacyjne, co świadczy o bardzo dobrej znajomości literatury przedmiotu i współczesnego stanu wiedzy. Na szczególne podkreślenie zasługuje sposób, w jaki Autorka włącza do wstępu współczesną wiedzę o roli łożyska i czynników angiogennych (PlGF, sFlt-1) w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego. Wstęp nie ogranicza się do prostego wyliczenia markerów, ale pokazuje ich rolę w dysfunkcji śródbłonna, sztywności naczyń oraz przebudowie mięśnia sercowego, a także przytacza wyniki badań obserwacyjnych, które dokumentują związek nieprawidłowego profilu angiogennego w ciąży z podwyższonym ryzykiem chorób układu krążenia po wielu latach.

Dobór hipotezy badawczej, celów głównych i szczegółowych jest logiczny, osadzony w aktualnych lukach wiedzy i dobrze uzasadniony w oparciu o dane epidemiologiczne

i patofizjologiczne. Konstrukcja badań, ich zakres oraz interpretacja wyników wskazują na wysoki stopień samodzielności Doktorantki w formułowaniu problemu, wnioskowaniu i krytycznej analizie danych. Osiągnięty poziom naukowy cyklu publikacji jest wysoki dla wczesnego etapu kariery naukowej, co świadczy o ugruntowanej kompetencji w obszarze nauk medycznych. Doktorantka w celach pracy podjęła się: oceny profilu sercowo-naczyniowego ciężarnych z użyciem nieinwazyjnych metod oceny sztywności naczyń (m.in. cfPWV, AI) oraz parametrów hemodynamicznych (CO, TPR, centralne ciśnienie tętnicze), a także – w jednej z prac – powiązania czynników angiogennych (PlGF, sFlt-1) z funkcją układu krążenia. Nadrzędnym celem pracy doktorskiej było wyselekcjonowanie grupy pacjentek o podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym w przyszłości, u których może być zasadne objęcie późniejszą opieką kardiologiczną.

Wszystkie publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej powstały we współpracy z King's College Hospital w Londynie. W **publikacji 1:** (Ultrasound Obstet Gynecol. 2024 Nov;64(5):597-603. doi: 10.1002/uog.29119) Doktorantka porównała wskaźniki naczyniowe i parametry hemodynamiczne u kobiet w ciąży z GDM, PGDM oraz bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej w 35–37 tygodniu ciąży. Było to prospektywne badanie obserwacyjne obejmujące 6350 pojedynczych ciąż; 617 kobiet miało GDM, 99 – PGDM, a pozostałe stanowiły grupę kontrolną. U wszystkich uczestniczek mierzono nieinwazyjnie: cfPWV, AI, rzut serca, objętość wyrzutową, centralne ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, całkowity opór obwodowy oraz czynność serca. Kobiety z GDM i z PGDM, w porównaniu z kobietami bez cukrzycy, miały wyższy rzut serca i częstość akcji serca, wyższe centralne ciśnienie tętnicze (skurczowe i rozkurczowe) oraz większą prędkość fali tętna, natomiast nie stwierdzono różnic w objętości wyrzutowej i całkowitym oporze obwodowym. W obrębie grupy GDM typ leczenia (dieta, metformina, insulina) nie wiązał się z istotnymi różnicami hemodynamicznymi, poza wyższym tętnem u kobiet leczonych metforminą w porównaniu z samą dietą. Autorka konkluduje, że zarówno GDM, jak i PGDM wiążą się z obrazem wczesnej choroby naczyniowej w trzecim trymestrze, co może przyczyniać się do zwiększonego długoterminowego ryzyka sercowo-naczyniowego u tych kobiet. Jak należałoby, zdaniem Doktorantki, prowadzić skrining pacjentek ciężarnych z wybranymi powikłaniami ciąży w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego w przyszłości (**pytanie 1**)?

Publikacja 2: (Ultrasound Obstet Gynecol. 2024 Oct;64(4):480-485. doi: 10.1002/uog.27678) to prospektywne badanie obserwacyjne, do którego włączono kobiety w ciążach pojedynczych,

które pomiędzy 35 a 36 tygodniem ciąży miały przeprowadzoną rutynową wizytę kontrolną z oceną ultrasonograficzną wzrastania płodu. Praca oceniała hemodynamikę matczyną u kobiet w ciążach z SGA lub FGR w porównaniu z ciążami niepowikłanymi, w 35–36 tygodniu ciąży. Włączono 6413 kobiet w ciąży pojedynczej; 605 rozpoznano SGA, 133 FGR, a 5675 ciąż było niepowikłanych, przy czym z analizy wyłączono kobiety z nadciśnieniem w ciąży. Podczas wizyty w 35⁺⁰ – 36⁺⁶ tygodniu nieinwazyjnie mierzono wskaźniki naczyniowe i hemodynamiczne: cfPWV, AI, rzut serca, objętość wyrzutową, centralne ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, całkowity opór obwodowy i częstość serca. SGA definiowano jako masę urodzeniową <10. percentyla przy prawidłowych przepływach w tętnicach macicznych, pępowinowej i środkowej mózgu; FGR – jako masę <10. percentyla z nieprawidłowym PI w co najmniej jednym z tych naczyń. Kobiety z SGA lub FGR, w porównaniu z ciążami niepowikłanymi, miały zwiększony obwodowy opór naczyniowy i obniżony rzut serca, co wskazuje na odmienny, „wysokooporowy” profil hemodynamiczny. W grupie FGR, w porównaniu z ciążami niepowikłanymi, stwierdzono dodatkowo wyższe centralne ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, natomiast wskaźniki sztywności aorty (PWV, AI) nie różniły się między grupami. Porównując FGR z SGA, odnotowano wyższe centralne ciśnienie tętnicze i niższą częstość serca w FGR, bez różnic w PWV i AI. Autorka podsumowała, że w normotensyjnych ciążach zakończonych SGA lub FGR matki wykazują charakterystyczny profil hemodynamiczny z podwyższonym oporem naczyniowym i obniżonym rzutem serca, a FGR wiąże się z bardziej nasilonym wzrostem centralnego ciśnienia niż SGA. Dlaczego, zdaniem Doktorantki, kobiety z SGA lub FGR, w porównaniu z ciążami niepowikłanymi, miały zwiększony obwodowy opór naczyniowy (**pytanie 2**)?

Publikacja 3: (Ultrasound Obstet Gynecol. 2024 Aug;64(2):180-186) oceniała czy markery angiogenezy łożyskowej są powiązane z funkcją serca i hemodynamiką matki w połowie ciąży (19–23 tydzień), niezależnie od klasycznych czynników ryzyka i powikłań ciąży. Było to prospektywne badanie 4006 kobiet w ciążach pojedynczych, którym podczas rutynowej wizyty oznaczano: średnie ciśnienie tętnicze (MAP), częstość akcji serca, stężenia PlGF i sFlt-1 w surowicy oraz wykonywano echokardiografię do oceny rzutu serca, oporu obwodowego, funkcji skurczowej i rozkurczowej oraz parametrów przebudowy serca. Niższe stężenia PlGF korelowały z wyższym MAP, niższą częstością serca, niższą średnią prędkością skurczową pierścienia mitralnego (s') i większym polem lewego przedsionka, po uwzględnieniu cech matczynych i powikłań ciąży. Wyższe stężenia sFlt-1 wiązały się dodatnio z większą względną grubością ściany lewej komory, a wyższy stosunek sFlt-1/PlGF – z większym MAP, większym

polem lewego przedsionka oraz niższą falą A przez zastawkę mitralną. Zależności te utrzymywały się także w podgrupie kobiet bez istotnych czynników ryzyka w wywiadzie. Doktorantka konkluduje, że w połowie ciąży istnieje ciągłe, umiarkowanie silne powiązanie między zaburzoną angiogenezą łożyskową a subklinicznymi zmianami funkcji serca i hemodynamiki matki, co sugeruje, że upośledzona funkcja łożyska sprzyja łagodnej dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej oraz przebudowie serca, jeszcze przed pojawieniem się jawnych powikłań, takich jak stan przedrzucawkowy. Czy współczesny stan wiedzy pozwala, by PIGF, sFlt-1 oznaczane u ciężarnych wykorzystać w celu predykcji wystąpienia kardiomiopatii połogowej i/lub niewydolności serca w przyszłości (**pytanie 3**)?

Cykl publikacji jest spójny tematycznie, poruszający ważne zagadnienia kliniczne. Doktorantka jest pierwszą autorką w dwóch publikacjach, drugą w trzeciej. Sumaryczny IF publikacji to 18,3, a MNiSW – 420. Rozprawa wnosi oryginalny wkład do wiedzy na temat profilu hemodynamicznego kobiet w ciążach powikłanych SGA, FGR, GDM i PGDM, wykorzystując standaryzowany, nieinwazyjny pomiar sztywności naczyń oraz parametrów centralnych w bardzo dużych grupach pacjentek.

Struktura dysertacji jest przejrzysta i zgodna z przyjętym w medycynie standardem: zawiera wstęp, definicję problemu, cele pracy, część oryginalną (kopie publikacji), podsumowanie, wnioski, piśmiennictwo oraz dokumenty formalne (opinia komisji bioetycznej, oświadczenia współautorów). Układ treści jest logiczny – wstęp płynnie przechodzi od fizjologii, przez patofizjologię powikłań, do uzasadnienia badań własnych, a podsumowanie zawiera zwięźle przedstawione najważniejsze wyniki.

Warstwa językowa i edytorska jest na wysokim poziomie; tekst jest klarowny, poprawny terminologicznie, dobrze ilustrowany rycinami i schematami obrazującymi metody pomiaru i interpretację parametrów hemodynamicznych. Omówienie cyklu prac zawiera jednak pewne błędy stylistyczne i interpunkcyjne, które omawiam poniżej.

Np. na stronie 6 wydaje się, że skrótowiec „cfPWF” powinien przyjąć formę „cfPWV”.

Na stronie 14. zdanie rozpoczynające ostatni akapit „Pierwsza z cyklu prac, to wyniki prospektywnego badanie obserwacyjnego...” powinno raczej brzmieć „Pierwsza z cyklu prac to wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego...”.

Na stronie 18. po sformułowaniu „Głównym celem pracy” brakuje czasownika „jest”. Lub zamiast tego należałoby raczej napisać „Główny cel pracy:”.



W części dysertacji w języku polskim w ułamkach opisujących wartość wskaźnika istotności p powinny być przecinki zamiast kropek tj. np.: „ $p < 0,05$ ”, a nie „ $p < 0.05$ ”.

Te drobne potknięcia językowe nie zmieniają oczywiście sensu i znaczenia wyżej wymienionych fragmentów, a także ich wysokiej wartości merytorycznej.

Piśmiennictwo jest obszerne, aktualne i obejmuje kluczowe prace z wiodących czasopism, co potwierdza bardzo dobry warsztat w zakresie przeglądu literatury. Zastosowane metody statystyczne, dobór zmiennych i sposób prezentacji wyników w publikacjach są adekwatne do charakteru badań i odpowiadają wysokim standardom czasopisma, w którym zostały opublikowane.

Podsumowując, rozprawa jest napisana z zachowaniem wymogów klasycznej pracy naukowej, starannym językiem. Założenia poszczególnych prac zostały w pełni zrealizowane. Umiejętny wybór tematu i rozwiązanie postawionych problemów powodują, że stanowi ona istotne poszerzenie literatury przedmiotu i może stanowić odniesienie dla innych prac dotyczących podobnych zagadnień. Dołączona do każdej z publikacji literatura jest wystarczająco obszerna.

W mojej opinii przedstawiona rozprawa doktorska **spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych zawarte w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)**. Zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Matki i Dziecka z wnioskiem o dopuszczenie lek. Anny Szczepkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto z wielką przyjemnością wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej. Prośbę swą motywuję tym, że praca doktorska składa się z trzech bardzo wartościowych i wnikliwych prac stanowiących oryginalne rozwiązanie problemu naukowego przez Autorkę. Łączny IF publikacji jest wysoki – 18,3, a liczba punktów MNiSW wynosi 420. Ośrodek, w którym powstała praca doktorska, należy do czołowych ośrodków medycyny matczyno-płodowej na świecie, a recenzowana dysertacja dowodzi bardzo dobrego przygotowania teoretycznego Doktorantki w dziedzinie odpowiadającej podjętemu tematowi. Świadczy też o Jej dużych umiejętnościach samodzielnego planowania i prowadzenia badań naukowych oraz obiektywnej i krytycznej ocenie uzyskanych wyników.

Z wyrazami szacunku


Łukasz Januszkiewicz