

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Łucji
Białej pt. "Zmiany czynnościowe serca płodów o prawidłowej
budowie w echokardiografii prenatalnej w ośrodku referencyjnym".

Przedstawiona rozprawa doktorska ma formę wydruku komputerowego w twardej oprawie, zawierającego 102 ponumerowanych stron. Podzielona jest na 14 rozdziałów w tym między innymi: wykaz skrótów, wstęp, wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, cele cyklu publikacji, komentarz do cyklu publikacji, wnioski rozprawy, streszczenie, kopie prac, opinię komisji bioetycznej, oświadczenia współautorów oraz wykaz piśmiennictwa. W odpowiednich fragmentach odnajdziemy tłumaczenie na język angielski.

Wstęp

We wstępie Doktorantka przedstawia rys historyczny kształtowania się współczesnej kardiologii prenatalnej. Trafnie zauważa, że aktualne możliwości dalece wykraczają poza wyłącznie ocenę anatomii serca płodu, a coraz częściej skupiają się na układzie sercowo-naczyniowym. Powyższe rozważania stały się przyczynkiem do rozpoczęcia badań Doktorantki. Wstęp liczy 6 stron wydruku. Dobór cytowanych źródeł naukowych wydaje się trafny. Jednak już na początku rozprawy dostrzegam uchybienia edytorskie. Prezentowany wykaz skrótów wydaje się przypadkowy, nie ma charakteru alfabetycznego uszeregowania, ani kolejności pojawiania się w tekście. Dodatkowo Doktorantka mija się z prawdą cytując publikację znakomitego położnika prof. J. Coupela tj. "Sam obowiązek obrazowania czterech jam serca pozwalał wykryć 92% wad serca z czułością 92% i specyficznością 99,7%, ale w wyspecjalizowanym ośrodku uniwersyteckim w USA". Jest to błędnie zinterpretowany tekst publikacji, gdyż prof. J. Coupel dowodzi, iż nieprawidłowy obraz 4 jam serca prezentował czułość 92% w wykrywaniu wrodzonych wad serca. Nieprawidłowy obraz 4 jam serca płodu nie pozwala na wykrycie 92% ze wszystkich wad wrodzonych serca, a jedynie prezentuje czułość 92%. Ten fakt można interpretować jako ograniczenie tego przekroju w roku powstawania ww. publikacji.

We wstępie odnajduję fragment dotyczący wartości referencyjnych w kardiologii prenatalnej. Zakład Kardiologii Prenatalnej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi jest cenionym ośrodkiem kardiologii płodu na świecie. Kierowany od początku przez prof. dr hab. n. med. Marię Respondek-Liberską, wykształcił pokolenia echokardiografistów i kardiologów prenatalnych. Godny zauważenia jest fakt, iż pod przewodnictwem prof. M. Respondek-Liberskiej powstało wiele nomogramów, co Doktorantka trafnie cytuje. Natomiast kolejno już w spisie treści rozdziały 4,5 oraz 6 są przedstawione niejednolicie. Referencje do poszczególnych prac cyklu publikacji raz przedstawione są z PMID i PMCID, dwukrotnie bez.

Recenzowany cykl publikacji obejmuje 3 artykuły naukowe o łącznym Impact Factor 8.8 oraz o łącznej sumie punktów MEiN 420. W dwóch pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, w jednej współautorem. Niestety uwagę zwraca fakt, iż wszystkie publikacje zostały wydane w jednym i tym samym czasopiśmie: Journal of Clinical Medicine, wydawnictwa MDPI. Łączny Impact Factor Doktorantki na dzień 12.01.2026 wynosił 11.8, łączna suma punktów MNISW 600. W związku z powyższym cykl publikacji stanowi większość z dorobku publikacyjnego Doktorantki na dany okres. W prezentowanej rozprawie nie znajduję informacji dot. doświadczenia zawodowego oraz przebiegu kariery naukowej Doktorantki, w związku z powyższym nie stanowi od elementu mojej recenzji.

Jako cele cyklu publikacji Doktorantka przyjęła następujące hipotezy:

1. Czy makrosomia płodu jest związana ze zwiększoną częstością występowania zmian czynnościowych w badaniu echokardiograficznym płodu w trzecim trymestrze ciąży?
2. Czy przemykanie przewodu tętniczego (w odróżnieniu od zamknięcia) w życiu płodowym w trzecim trymestrze ciąży związane jest z powikłaniami okresu postnatalnego?
3. Czy zmiany czynnościowe występujące u płodów eutroficznych w trzecim trymestrze ciąży rejestrowane w badaniu echokardiograficznym wpływają na stan noworodka?

Powyższe postawione cele są niezmiennie istotne z klinicznego punktu widzenia.

Praca nr 1 cyklu:

Biały LH, Talar T, Gulczyńska E, Strzelecka I, Respondek-Liberska M.

Prenatal Diagnosis of Ductal Constriction in Normal Heart Anatomy—Are There Any Neonatal Consequences?

Journal of Clinical Medicine. 2025; 14(10):3388.

Pierwsza publikacja zawarta w cyklu miała na celu retrospektywną analizę porównawczą występowania zmian czynnościowych w sercu płodu u płodów o większej masie dla wieku ciążowego (LGA) oraz płodów z prawidłową masą (AGA). Doktorantka rozpoczyna pracę od zdefiniowania makrosomii płodu na tle opisywanych już wcześniej ich czynników ryzyka, takich jak cukrzyca przedciążowa, cukrzyca ciążowa, czy też otyłość, a następnie w sposób klarowny opisuje lukę w obecnym piśmiennictwie, którą ta praca wypełnia.

Doktorantka prawidłowo zaplanowała badanie, przejrzystość opisując kryteria przyjęcia do grupy badanej (NHA-LGA) oraz kontrolnej (NHA-AGA). Próba obejmująca 1002 płody o prawidłowej budowie anatomicznej serca oraz wiedza, iż były one badane w ośrodku o III stopniu referencyjności z pewnością zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników.

Dokładnie opisuje możliwe do wystąpienia zmiany czynnościowe, których częstość porównuje między grupami.

Autorka wykazała, iż istotność statystyczna występuje w przypadku występowania przemykania przewodu tętniczego, hipertrofii miokardium płodu oraz kardiomegalii, wykazując jednocześnie, iż te płody doświadczają wówczas cechy zwiększonego obciążenia hemodynamicznego. Powyższe zmiany są najprawdopodobniej częścią złożonego patomechanizmu adaptacyjnego płodów makrosomicznych.

Poza występowaniem zmian czynnościowych doktorantka porównała grupy pod względem znanych już wcześniej czynników ryzyka, takich jak występowanie cukrzycy przedciążowej (PGDM), ciążowej (GDM) oraz otyłości, oraz parametrów noworodkowych, a istotność statystyczną osiągnęła w odsetku występowania rozwiązania ciąży drogą cięcia cesarskiego, występowania żółtaczki wymagającej fototerapii oraz dłuższego czasu hospitalizacji noworodków z grupy badanej.

Jak słusznie zauważa Autorka do wyników tych należy podejść z należytą ostrożnością. Retrospektywny charakter badania nie daje możliwości poznania patogenezy tych zjawisk ani oceny ich dokładnych konsekwencji, na co Doktorantka zwraca uwagę w swojej pracy.

Ciekawym aspektem pracy jest jej możliwe znaczenie kliniczne, które sugeruje, iż nawet w przypadku prawidłowej budowy serca płody ciężarnych z cukrzycą, otyłością, czy też płody opisywane w badaniu ultrasonograficznym jako LGA mogą wymagać wykonania badania echokardiograficznego serca płodu w trzecim trymestrze ciąży.

Podsumowując, badanie wskazuje, że płody makrosomiczne stanowią grupę podwyższonego ryzyka zaburzeń czynnościowych układu sercowo-naczyniowego, nawet przy braku wad strukturalnych serca. Wyniki te podkreślają znaczenie echokardiografii płodowej jako narzędzia diagnostycznego i prognostycznego oraz uzasadniają potrzebę dalszych badań, szczególnie o charakterze prospektywnym i z uwzględnieniem obserwacji długoterminowej.

Jako uwagi pragnę zaznaczyć, że:

1. "Badane płody podzielono na dwie grupy: grupę badawczą (NHA-LGA) składającą się z płodów, które urodziły się z masą >4000 g, oraz grupę kontrolną (NHA-AGA), płodów o masie urodzeniowej pomiędzy 2500 a 4000 g." Płody nie stanowiły grupy badawczej. Grupę badawczą stanowili Biały ŁH, Talar T, Guleczyńska E, Strzelecka I, Respondek-Liberska M, natomiast płody stanowiły grupę badaną.
2. Ograniczeniem badania jest z pewnością brak wiedzy na temat kontroli metabolicznej pacjentek.

Praca nr 2 cyklu:

Biały ŁH, Sylwestrzak O, Murlewska J, Sokółowski Ł, Strzelecka I, Respondek-Liberska M. Prevalence of Cardiovascular Functional Anomalies in Large-for-

Gestational-Age (LGA) Fetuses by Fetal Echocardiography. Journal of Clinical Medicine. 2025; 14(13):4500.

Druga praca stanowiąca cykl publikacji opisuje wciąż badany problem kliniczny, jakim jest prenatalne przemykanie przewodu tętniczego (DC) oraz jego wpływ na okres noworodkowy. Doktorantka w przejrzysty sposób definiuje DC jako przyspieszony przepływ krwi (powyżej 140 cm/s) lub zmniejszony indeks pulsacji (PI, poniżej 1,9), co pokrywa się z kryteriami przyjętymi szeroko w piśmiennictwie.

Analiza obejmuje 348 płody. U 49 płodów stwierdzono prenatalnie przemykanie przewodu tętniczego. Istotnie statystycznie okazała się różnica dotycząca częstości występowania cukrzycy ciążowej oraz nadciśnienia tętniczego u ciężarnych.

W związku z powyższym Doktorantka zaznacza potencjalną rolę cukrzycy ciążowej oraz nadciśnienia tętniczego jako czynników ryzyka DC.

Natomiast ze względu na retrospektywność pracy należy zachować ostrożność przy formułowaniu tezy, iż wynikają one z siebie nawzajem.

Dodatkowo, noworodki z grupy NHA-DC częściej doświadczały przejściowych zaburzeń oddychania oraz, co ciekawe, wymagały leczenia z powodu żółtaczki noworodkowej.

Doktorantka wskazuje potencjalne znaczenie kliniczne diagnozy przemykania przewodu tętniczego u płodu- potencjalne wdrożenie odpowiedniego nadzoru zarówno w okresie prenatalnym, jak i po urodzeniu, może przyczynić się do poprawy wyników leczenia oraz ograniczenia powikłań. Szczególnie istotne wydaje się monitorowanie noworodków pod kątem zaburzeń oddychania oraz hiperbilirubinemii. Ograniczeniami pracy są jej retrospektywny charakter oraz brak wyników odległych noworodków, przez co niemożliwe jest określenie późnych następstw przemykania przewodu tętniczego.

Podsumowując, analiza udowadnia, że nawet przy prawidłowej budowie serca płodu występowanie przemykania przewodu tętniczego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań w okresie noworodkowym, takich jak przemijające zaburzenia oddychania lub żółtaczka noworodkowa. Wyniki te podkreślają znaczenie dokładnej diagnostyki echokardiograficznej w trzecim trymestrze ciąży oraz potrzebę ścisłej współpracy położników i neonatologów w opiece nad tą grupą pacjentów. Badanie stanowi ważny krok w kierunku zrozumienia znaczenia zmian czynnościowych w życiu płodowym i ich wpływu na adaptację noworodka.

Praca nr 3 cyklu:

Respondek-Liberska M, Sylwestrzak O, Murlawska J, **Biały L**, Krekora M, Tadros-Zins M, Gulczyńska E, Strzelecka I. Fetal Third-Trimester Functional Cardiovascular Abnormalities and Neonatal Elevated Bilirubin Level. J Clin Med. 2023 Sep 17;12(18):6021.

Publikacja stanowi analizę zależności pomiędzy zmianami czynnościowymi układu sercowo-naczyniowego rozpoznawanymi w badaniu echokardiograficznym płodu w III trymestrze ciąży, a występowaniem hiperbilirubinemii w okresie noworodkowym. Celem badania było określenie, czy prenatalnie wykrywane zaburzenia

hemodynamiczne u płodów z prawidłową anatomią serca mogą stanowić marker zwiększonego ryzyka niekorzystnej adaptacji pourodzeniowej.

Badanie objęło grupę 100 płodów/norodków, u których w okresie prenatalnym wykonano szczegółową ocenę echokardiograficzną serca płodu. Analizie poddano częstość występowania podwyższonych stężeń bilirubiny w zależności od obecności lub braku czynnościowych zaburzeń układu krążenia rozpoznawanych przed porodem. Wykazano istotny statystycznie związek pomiędzy obecnością prenatalnych nieprawidłowości czynnościowych, a zwiększonym ryzykiem hiperbilirubinemii noworodków. Szczególnie istotne znaczenie prognostyczne wykazano dla niedomykalności zastawki trójdzielnej, która była najczęściej obserwowaną nieprawidłowością w badanej grupie, co jest ciekawa obserwacją.

Najważniejszym osiągnięciem pracy było zwrócenie uwagi na potencjalną wartość prognostyczną subtelnych zaburzeń hemodynamicznych wykrywanych podczas echokardiografii płodowej w III trymestrze ciąży. Uzyskane wyniki sugerują, że nieprawidłowości te mogą odzwierciedlać przejściowe zaburzenia funkcji układu sercowo-naczyniowego lub procesy adaptacyjne wpływające na przebieg okresu noworodkowego. Za prawdopodobny mechanizm przyjęto możliwy wpływ układu sercowo-naczyniowego na wątrobę płodu. Praca poszerza wiedzę dotyczącą znaczenia klinicznego czynnościowych zaburzeń krążenia płodowego, które dotychczas często uznawano za zjawiska o ograniczonym znaczeniu prognostycznym.

Atutem jest praktyczny charakter uzyskanych wyników, które mogą znaleźć zastosowanie w kwalifikowaniu noworodków do wzmożonego nadzoru po urodzeniu. Ograniczeniem pracy jest jednośrodkowy charakter badania, co może ograniczać możliwość uogólnienia wyników na szerszą populację. Z drugiej jednak strony, trudne byłoby uzyskanie równie wiarygodnych wyników, gdyby badanie poszerzyć o ośrodki niższego stopnia referencyjności. W przyszłości celowe wydaje się przeprowadzenie badań wielośrodkowych przez ośrodki referencyjne, obejmujących większe grupy pacjentów oraz analizę dodatkowych parametrów adaptacji krążeniowo-oddechowej po urodzeniu.

Opis przypadku

Przypadek kliniczny przedstawia 26 letnią ciężarną, chorującą na chorobę autoimmunizacyjną, której konsekwencje oraz powikłania mogą wpłynąć na płód. Prowadzony prenatalny nadzór echokardiograficzny pozwolił na zdiagnozowanie oraz monitorowanie zmian czynnościowych w sercu płodu. Formę przypadku klinicznego zawartego w dysertacji oceniam nowatorsko i skutecznie. Przedstawiony przypadek obrazuje zaawansowany rozwój kardiologii prenatalnej w Polsce. Jednak w przyszłych opracowaniach przypadków klinicznych proponowałbym nie posługiwać się nazwą handlową preparatu (Plaquenil), a nazwą substancji leczniczej.

“Noworodek urodził się z masą ciała 3400, 2/2/2/4 punktami w skali Apgar. Wymagał intubacji oraz hipotermii leczniczej. W 2 dobie życia rozpoznano cechy nadciśnienia tętniczego, włączono leczenie tlenkiem azotu, ekstubację przeprowadzono w piątej dobie życia. Wypisano noworodka do domu w 23 dobie życia. “ Nie jest dla mnie zrozumiałe jako Recenzenta powiązanie ww. zmian czynnościowych z nadciśnieniem tętniczym u noworodka. Skąpy jest opis przebiegu porodu (czas trwania, ułożenie

plodu, ewentualne komplikacje okołoporodowe), które mogły wpłynąć na stan pourodzeniowy tj. np. punktację w skali Apgar. Nie widzę również powiązania pomiędzy nadciśnieniem tętniczym, a koniecznością intubacji. Domniemuję, iż Doktorantka miała na myśli przetrwałe noworodkowe nadciśnienie płucne. Postawione jest pytanie "Czy w tej sytuacji decyzja położnika o porodzie drogami i siłami natury w znieczuleniu zewnątrzoponowym była właściwa?". Brak jest jednoznacznej odpowiedzi. Nie są mi również znane rekomendacje oraz opracowania, które analizowałyby oraz przedstawiały wnioski, jakoby przedwczesne przymykanie przewodu tętniczego u płodu było przeciwwskazaniem do znieczulenia zewnątrzoponowego w trakcie porodu oraz samego porodu drogami i siłami natury per se. Brak jest podanego wieku ciążowego płodu w trakcie porodu.

Oświadczenia współautorów

Zwraca uwagę fakt procentowego udziału Autorów w publikacji nr 3. Z przedstawionych oświadczeń wynika, że Doktorantka jako autor na pozycji czwartej, deklaruje swój wkład na 40 %, co stanowi dwukrotność wkładu pierwszego autora oraz czterokrotność wkładu ostatniego autora.

Powyższa rozprawa doktorska jest cyklem nowatorskiego podejścia do ultrasonografii oraz echokardiografii płodu. Nie można nie zauważyć kunsztu oraz doświadczenia ośrodka, z którego pochodzą badania i analizy. Publikacje składające się na cykl oceniam wysoko, ciekawie a co najważniejsze praktycznie. Jako recenzent stanowczo zachęcam Doktorantkę do dalszych, bardziej rozległych oraz szczegółowych badań dotyczących tematu rozprawy.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że Doktorantka prawidłowo zaprojektowała oraz zrealizowała badania naukowe, zachowując standardy metodologiczne obowiązujące w pracach naukowych. Wysoki poziom przeprowadzonych badań znalazł potwierdzenie w pozytywnych ocenach recenzentów. Przedstawiony cykl publikacji tworzy spójną i kompleksową analizę podjętej problematyki badawczej.

Uwzględniając całokształt dorobku przedstawionego w ramach rozprawy, stwierdzam, że przedłożony cykl publikacji spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Rozprawa doktorska lek. Łucji Białej odpowiada wymaganiom określonym w przepisach - w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce t.j. Dz.U. z 2024 poz. 1571 z późn.zm.

Zwracam się do Wysokiej Rady Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku,

Mariusz Dubiel