Prof. dr hab. med. Krzysztof Preis
Klinika Ginekologii i Położnictwa
Gdański Uniwersytet Medyczny
80-214 Gdańsk, ul. Smoluchowskiego 17

Gdańsk, 2023-02-18

Rada Dyscypliny Nauki medyczne
Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
31-530Kraków, ul. Św. Łazarza 16

OPINIA W POSTĘPOWANIU HABILITACYJNYM

DR N. MED. ANNY WÓJTOWICZ

tytuł osiągnięcia naukowego:

„Diagnostyka prenatalna wad sercowo-naczyniowych i anomalii współistniejących"

Dr n. med. Anna Wójtowicz ukończyła studia medyczne w 2001 roku w Uniwersytecie Jagiellońskim. Następnie uzyskała specjalizację w położnictwie i ginekologii w 2009 roku, a w 2018 roku – w perinatologii. Stopień doktora nauk medycznych uzyskała w 2008 roku na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego na podstawie rozprawy pt. „Oporność na aspirynę i jej mechanizmy u kobiet ciężarnych", której promotorem była p. prof. dr hab. med. Anetta Undas.

Praca zawodowa dr med. Anny Wójtowicz toczy się w Krakowie w jednostkach CM UJ (wymienionych detalicznie w autoreferacie) od stanowiska asystenta do stanowiska adiunkta, na którym pracuje do dzisiaj.

Postępowanie habilitacyjne opiera się o przedłożone osiągnięcie naukowe składające się z 3 prac oryginalnych. Tytuł osiągnięcia to: **„Diagnostyka prenatalna wad sercowo-naczyniowych i anomalii współistniejących**".

Łączna punktacja Osiągnięcia Naukowego wynosi: Impact Factor – 10,147 pkt. i 240 pkt MEiN.

Podstawą osiągnięcia naukowego jest fakt, że większość wad serca można zdiagnozować prenatalnie w badaniu ultrasonograficznym płodu, ale nadal wiele anomalii nie jest wykrywanych w rutynowych badaniach prenatalnych. Anomalie te występują z częstością 6,5 na 1000 żywo urodzonych dzieci. Rozpoznanie wady u płodu daje czas na przeprowadzenie wielodyscyplinarnych konsultacji, zaplanowanie czasu i miejsca porodu oraz poporodowych zabiegów chirurgicznych.

Przedłożone osiągnięcie naukowe składa się z trzech prac:

Pierwsza publikacja autorów: **Wójtowicz Anna**, Respondek-Liberska Maria, Słodki Maciej, Kordjalik Paulina, Płużańska Joanna, Knafel Anna, Huras Hubert zatytułowana „**The significance of a prenatal diagnosis of right aortic arch"** zamieszczona została w **Prenatal Diagnosis** w 2017 roku.

Habilitantka skupiła się w niej na ocenie struktur górnego śródpiersia u płodów i ocenie przebiegu łuku aorty. Analizie poddała płody w dwóch centrach diagnostycznych w Polsce, w latach 2011-2015.

Praca ta wykazała, że wada w postaci RAA może z powodzeniem być wykrywana prenatalnie już na etapie pierwszego i wczesnego drugiego trymestru i że anomalia ta może występować z wyższą częstością niż wcześniej raportowano, bo w analizowanej kohorcie płodów z wadami sercowo-naczyniowymi była obecna w 4,4% przypadków. Badanie to wykazało również znaczenie prenatalnej diagnozy RAA dla losów dzieci po urodzeniu, ponieważ u 30% dzieci w ciągu pierwszego roku życia wystąpiły objawy dysfagii i ucisku na tchawicę wymagające interwencji chirurgicznej.

Wyniki powyższego badania wykazały istotny udział zaburzeń genetycznych współistniejących z wadami sercowo-naczyniowymi i stały się inspiracją do wprowadzenia techniki a-CGH do rutynowej diagnostyki prenatalnej.

Druga z prac – **„Cardiovascular Anomalies among 1005 Fetuses Referred to Invasive Prenatal Testing – A Comprehensive Cohort Study of Associated Chromosomal Aberrations"** autorów: **Wójtowicz Anna**, Madetko-Talowska Anna, Wójtowicz Wojciech, Szewczyk Katarzyna, Huras Hubert, Bik-Multanowski Mirosław opublikowana została w **International Journal of Environmental Research Public Health** w 2022 roku.

W latach 2018-2021 diagnostykę inwazyjną (amniopunkcję lub biopsję kosmówki) przeprowadziła z następowym badaniem materiału płodowego techniką aCGH i/lub klasycznego kariotypu. Wprowadzenie techniki aCGH jako rutynowego badania zwiększyło odsetek wykrywanych anomalii genetycznych u płodów z wadami sercowo-naczyniowymi. Stwierdziła, że wady sercowo-naczyniowe występowały u 20% płodów zakwalifikowanych do inwazyjnej diagnostyki prenatalnej i były najczęstszymi wadami, które diagnozowano prenatalnie.

Postawiła wnioski, że dostępność bardziej zaawansowanych technik, takich jak chociażby aCGH, pozwala na wykrycie genetycznej przyczyny defektów, które dotychczas uważano, że nie współistnieją z aberracjami chromosomowymi. Wykazała też, że wykrycie patogennych zmian genetycznych ma istotny wpływ na dalsze losy płodów. W grupie płodów z anomalią chromosomową i wadą serca dochodziło do obumarcia wewnątrzmacicznego dwukrotnie częściej w porównaniu do grupy z wadą serca, ale bez anomalii chromosomowej. Z kolei spośród płodów z patogennymi CNV, które się urodziły, tylko 11,1% przeżyło okres noworodkowy.

Trzecia praca autorstwa: **Wójtowicz Anna**, Ochoda-Mazur Agnieszka, Mroczek Tomasz, Huras Hubert, Włoch Agata pt. **„Near-term cerebroplacental doppler, heart morphology, and neonatal biometry in hypoplastic left heart syndrome"** opublikowana została w **Journal of Ultrasound in Medicine** w 2022 roku.

Po etapie ustalenia diagnozy, skupiła się Habilitantka na problemie odpowiedniego monitorowania dobrostanu płodu. Jedną z metod nadzoru biofizycznego jest ultrasonograficzne badanie Dopplerowskie, które ocenia stan hemodynamiczny płodu

i jest szczególnie cenne u płodów z zaburzeniami wzrastania w przebiegu niewydolności łożyska. Wykazała Ona istnienie zmian w krążeniu mózgowym i w sznurze pępowinowym u płodów z zespołem hipoplazji lewego serca. Wykazała, że występowała istotna różnica między wszystkimi parametrami Dopplerowskimi między płodami z HLHS a płodami zdrowymi, podczas gdy masa urodzeniowa i długość nie różniły się między grupami.

Badanie to pokazało, że nieprawidłowa hemodynamika krążenia mózgowo-pępowinowego u płodów z HLHS może być stwierdzana w jednej trzeciej pacjentów a podniesiony opór w tętnicy pępowinowej może wpływać na masę urodzeniową i obwód głowy, mimo że nie koreluje to z gorszym stanem noworodków po urodzeniu. Ponadto wskazuje, że nieprawidłowa morfologia serca może wiązać się z nieprawidłowym krążeniem łożyskowym i biometrią noworodków z zespołem hipoplazji lewego serca.

W podsumowaniu Habilitantka wskazuje, że:

- wady sercowo-naczyniowe u płodów są najczęstszymi anomaliami, które mogą być z powodzeniem diagnozowane prenatalnie w położniczym badaniu ultrasonograficznym;

- stwierdzenie wady sercowo-naczyniowej u płodu stanowi wskazanie do szczegółowej oceny anatomii płodu i struktur pozasercowych oraz do wykonania diagnostyki genetycznej, zwłaszcza jeśli towarzyszą jej inne wady strukturalne;

- w przypadku anomalii sercowo-naczyniowych, identyfikuje się w istotnym odsetku płodów chorobotwórcze warianty liczby kopii sekwencji DNA za pomocą techniki porównawaczej hybrydyzacji genomowej mikromacierzy (aCGH); sugeruje, że aCGH powinno być uznane za metodę diagnostyczną z wyboru dla płodów z wadami sercowo-naczyniowymi ;

- prenatalna detekcja wad sercowo-naczyniowych i współistniejących anomalii ma znaczenie dla rokowania i planowania dalszej opieki nad płodami a następnie noworodkami po urodzeniu;

- u płodów z wadami serca, a zwłaszcza z sercem jednokomorowym odmienna morfologia może po części wpływać na krążenie łożyskowe i mózgowe, jak również może mieć wpływ na parametry biometryczne noworodków .

Przed nadaniem stopnia naukowego doktora zainteresowania Habilitantki skupiały się wokół zagadnień związanych z koagulopatiami, a zwłaszcza z zespołem antyfosfolipidowym. Przeprowadziła badania nad wpływem leczenia 75mg aspiryny i oporności na aspirynę na wyniki położnicze wskazując, że u części pacjentek tzw. oporność na aspirynę może mieć związek z wyższym odsetkiem takich powikłań jak stan przedrzucawkowy, poród przedwczesny, czy urodzenia dziecka z małą masą. Wyniki tego badania zostały przedstawione w formie jej doktoratu (***Oporność na aspirynę i jej mechanizmy u kobiet ciężarnych***) oraz publikacji pt. *Aspirin resistance may be associated with adverse pregnancy outcomes. Nuroendocrinol Let 2011;32(3):334-339.*

Brała udział w realizacji grantu BNS/501/KL/179/L, w którym badano wpływ L-argininy na stan płodu i wyniki postnatalne w badaniu randomizowanym z podwójnie ślepą próbą w ciążach powikłanych stanem przedrzucawkwoym i z zagrażającym porodem przedwczesnym.

Obszary zainteresowań i osiągnięcia naukowe po nadaniu stopnia doktora

Istotny udział miała w realizacji grantu BZ-KBN-106⁄P05⁄01, w konsekwencji czego powstała publikacja: *Effect of pentoxifylline, administered in preterm labour, on the foetal-placental circulation and neonatal outcome: a randomized, prospective pilot study.* (Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2012 Apr;110(4):342-6. doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00809.x.). Celem pracy była ocena wpływu wlewu dożylnego i suplementacji doustnej w łącznej dawce 800 mg/dobę pentoksyfiliny na krążenie płodowo-łożyskowe i stan noworodka u kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym.

Ponadto współpracowała z Katedrą Systemów Informatycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego w zakresie rozwoju metod informatycznych służących do analizy obrazów ultrasonograficznych w pierwszym trymestrze ciąży. Opisała możliwości nowej komputerowej techniki izolowania kształtu podniebienia płodu widocznego w płaszczyźnie strzałkowej/pośrodkowej ze statycznych obrazów ultrasonograficznych rutynowo stosowanych do pomiaru przezierności karkowej.

Ponadto była autorem serii opisów przypadków dotyczących diagnostyki prenatalnej rzadkich wad i wpływu prenatalnego rozpoznania na wyniki pourodzeniowe.

Habilitantka odbyła również staże zagraniczne w Kings' College Hospital, Harris Birthright Unit, Fetal Assessment Unit, Londyn UK - staż 15-26 styczeń 2007 i 4-15 maj 2009.

Obecnie jest członkiem zespołu badawczego w projekcie prowadzonym przez Zakład Genetyki Medycznej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie pt. „Identyfikacja ograniczonych do łożyska aberracji chromosomowych jako czynnika etiologicznego izolowanego opóźnienia wzrastania płodu" oraz ogólnopolskiego projektu: POLPRENATAL realizowanego przez Sekcję Perinatologii Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników

Działalność dydaktyczna:

Dr med. Anna Wójtowicz prowadzi zajęcia w Klinice Położnictwa i Perinatologii dla studentów Wydziału Lekarskiego, Wydziału Nauk o Zdrowiu Kierunek Położnictwo oraz fakultety na Wydziale Farmaceutycznym Kierunek Analityka Medyczna Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Jest wykładowcą na kursach specjalizacyjnych Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie.

Posiada liczne certyfikaty w medycynie perinatalnej.

W podsumowaniu mojej recenzji pragnę podkreślić ciekawy klinicznie i wartościowy praktycznie dorobek naukowy dr med. Anny Wójtowicz. Osiągnięcie Naukowe jest niewątpliwie przydatnym klinicznie zespołem obserwacji i wniosków w diagnostyce prenatalnej obrazowej i genetycznej.

Upoważnia to do uzyskania mojej pozytywnej opinii oraz mojego wniosku o nadanie dr med. Annie Wójtowicz stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu, gdyż spełnione zostały warunki określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 i 3 Ustawy z dnia 20.07.2018 r. – Prawo o szkolnictwie Wyższym (Dz. U. z 2022 r. poz. 574).