

AUTOREFERAT

1. IMIĘ I NAZWISKO

Magdalena Lipczyńska

2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE/ARTYSTYCZNE – Z PODANIEM NAZWY, MIEJSCA I ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lekarz - 1998

Akademia Medyczna w Warszawie, I Wydział Lekarski, nr dyplomu 16220/29825/98 wydany dn. 3 czerwca 1998 r.

Doktor nauk medycznych - 2006

Stopień uzyskany dn. 26 czerwca 2006 r, nadany uchwałą Rady Naukowej Instytutu Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Kardynała Stefana Wyszyńskiego, na podstawie rozprawy doktorskiej p.t. „Rozpoznawanie i leczenie niewydolności serca i bezobjawowej dysfunkcji lewej komory. Przydatność „echostetoskopów” w praktyce lekarza ogólnego”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Piotr Hoffman

Specjalista w dziedzinie chorób wewnętrznych - 2007

Centrum egzaminów Medycznych w Łodzi, dyplom nr 0705/2007.1/345 z dn. 16 kwietnia 2007 r.

Kierownik specjalizacji: prof. dr hab. n. med. Piotr Hoffman

Specjalista w dziedzinie kardiologii – 2013

Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, dyplom nr 0748/2013.1/40 z dn. 25 kwietnia 2013r.

Kierownik specjalizacji: prof. dr hab. n. med. Piotr Hoffman.

3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH/ARTYSTYCZNYCH

1998-1999, staż podyplomowy w Klinice Kardiologii Wojskowego Instytutu Medycznego

1999-2001, młodszy asystent w Klinice Kardiologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

2001-2005, młodszy asystent w Klinice Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii

2006-2007, asystent w Klinice Kardiologii Wojskowego Instytutu Medycznego

2007-2016, młodszy asystent w Klinice Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii

2016 - obecnie, asystent w Klinice Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii

Po zakończeniu studiów rozpoczęłam staż podyplomowy w Klinice Kardiologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie. Następnie złożyłam egzamin, który kwalifikował do otrzymania etatu rezydenckiego z chorób wewnętrznych. Wysoka punktacja z egzaminu pozwoliła mi na wybór miejsca rezydentury, którą rozpoczęłam początkowo w Klinice Kardiologii CMKP, a następnie przenieśliśmy do Kliniki Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii

4. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST.2 USTAWY Z DNIA 14 MARAC 2003 R. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ. U. 2016 R. POZ. 882 ZE ZM. W DZ. U. Z 2016 R. POZ. 1311.):

a) TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO/ARTYSTYCZNEGO

Monotematyczny cykl publikacji pod tytułem:

"Obserwacja odległa pacjentów z przełożeniem pni tętniczych po korekcji przedsionkowej

metodą Senninga lub Mustarda ze szczególnym uwzględnieniem zmian czynności komory systemowej (prawej)”

b) AUTOR/AUTORZY, TYTUŁ/TYTUŁY PUBLIKACJI, ROK WYDANIA, NAZWA WYDAWNICTWA, RECENZENCI WYDAWNICZY

1. Lipczyńska M, Szymański P, Kumor M, Klisiewicz A, Mazurkiewicz Ł, Hoffman P. Global longitudinal strain may identify preserved systolic function of the systemic right ventricle. *Can J Cardiol.* 2015 Jun;31(6):760-6. IF 3.11; MNiSW 30
2. Lipczyńska M, Szymański P, Trojnarśka O, Tomkiewicz-Pająk L, Pietrzak B, Klisiewicz A, Kumor M, Podolec P, Hoffman P. Pregnancy in women with complete transposition of the great arteries following the atrial switch procedure. A study from three of the largest Adult Congenital Heart Disease centers in Poland. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Mar;30(5):563-567. IF 1.67; MNiSW 20
3. Lipczyńska M, Szymański P, Kumor M, Klisiewicz A, Hoffman P. Collagen turnover biomarkers and systemic right ventricle remodeling in adults with previous atrial switch procedure for transposition of the great arteries. *PLoSOne.* 2017 Aug 2;12(8):e0180629. IF 2.806; MNiSW 40

ŁĄCZNY IMPACT FACTOR CYKLU PUBLIKACJI: IF 7,744

ŁĄCZNA PUNKTACJA MINISTERSTWA NAUKI I SZKOLNICTWA WYŻSZEGO (MNI SW) CYKLU PUBLIKACJI: 90

W załączeniu (ZAŁĄCZNIK NR 6) przedstawiono oświadczenia współautorów prac określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie w/w publikacji.

c) OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO/ARTYSTYCZNEGO W/W PRACY/PRAC I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA.

Cel naukowy

Celem naukowym przedstawionego projektu była odległa obserwacja pacjentów z przełożeniem pni tętniczych (transposition of the great arteries, TGA), operowanych metodą Mustarda lub Senninga w dzieciństwie.

Szczegółowej ocenie poddano:

- biochemiczne markery włóknienia i ich związek z przebudową i funkcją komory systemowej (prawej)
- czynność komory systemowej z wykorzystaniem nowych echokardiograficznych metod jej oceny (odkształcenia);
- wpływ ciąży na funkcję komory systemowej

Omówienie celu naukowego:

Proste przełożenie pni tętniczych jest rzadką wrodzoną wadą serca. Stanowi 5-7% wszystkich wrodzonych wad serca. Charakteryzuje się nieprawidłowymi połączeniami komorowo-tętniczymi. Konsekwencją wady są całkowicie oddzielone, równoległe krążenia systemowe i płucne. Brak leczenia operacyjnego wiąże się z 90% śmiertelnością w pierwszym roku życia. Zaproponowane niezależnie przez Senninga i Mustarda metody korekcji na poziomie przedsionków zostały rozpowszechnione w latach 70-tych w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych, a w latach 80-tych w Polsce (w połowie lat osiemdziesiątych, wprowadzono korekcję na poziomie pni tętniczych - anatomiczną, która niemal całkowicie zastąpiła operację metodą Mustarda/Senninga). Oba rodzaje korekcji polegają na wytworzeniu na poziomie przedsionków 2 tuneli odpowiednio sprowadzających krew z żył płucnych do komory prawej – systemowej oraz z żył głównych do komory lewej – podpłucnej. Ten rodzaj korekcji, zwanej również fizjologiczną, powoduje, że prawa komora pozostająca w pozycji

komory systemowej (systemic right ventricle, SRV) jest poddawana stałemu przeciążeniu ciśnieniowemu. W jego następstwie dochodzi do wyrównawczego przerostu komory. W przerośniętym mięśniu sercowym mamy do czynienia z niedostosowaniem wielkości przepływu krwi w stosunku do zapotrzebowania, SRV stopniowo poszerza się, a jej funkcja skurczowa ulega pogorszeniu. W efekcie u ponad 20 % pacjentów po korekcji fizjologicznej po około 20-25 latach od operacji rozwija się niewydolność serca. Późnymi powikłaniami korekcji fizjologicznej są również arytmie przedsionkowe i narastająca niedomykalność trójdzielna.

Większość pacjentów po korekcji metodą Mustarda/Senninga wkroczyła w wiek dorosły. Populacja ta stanowi poważne wyzwanie dla klinicystów, głównie z powodu dysfunkcji SRV. Liczne prace potwierdzają obecność zaburzeń perfuzji oraz obniżonej rezerwy przepływu wieńcowego u pacjentów z SRV. Zarówno badania obrazowe oceniające żywotność miokardium, takie jak scyntygrafia perfuzyjna (SPECT, Single Proton Emission Computed Tomography), jak również ocena miokardium za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI, magnetic resonans imaging) wskazują na występowanie blizn u chorych po korekcji przedsionkowej TGA. Włóknienie reaktywne i naprawcze jest wynikiem nasilonej syntezy kolagenu typu I i III przy niezmięnionej bądź upośledzonej ich degradacji. Do niedawna zawartość kolagenu można było oceniać jedynie w badaniu bezpośrednim mięśnia sercowego (biopsji). Obecnie dostępne są nieinwazyjne testy oceny stopnia włóknienia miokardium. Za ich pomocą można zmierzyć w surowicy poziom produktów rozpadu kolagenu typu I i III, podstawowych typów kolagenu znajdującego się sercu. Możliwy jest również pomiar poziomu enzymów kontrolujących przemianę kolagenu: metaloproteinaz oraz inhibitora tkankowego metaloproteinazy typu 1. Na podstawie dostępnej literatury można postawić tezę, że jednym z istotnych mechanizmów postępującego remodelingu i upośledzenia funkcji systemowej prawej komory u chorych po przedsionkowej korekcji przełożenia wielkich pni tętniczych jest jej włóknienie. Wykazanie obecności włóknienia za pomocą testów

biochemicznych i badań obrazowych oraz jego wpływu na funkcję SRV, może się przyczynić do lepszego poznania procesów patofizjologicznych niewydolności serca w tej grupie chorych oraz w przyszłości dać podstawy patofizjologiczne do zastosowania odpowiednich grup leków, np. leków o udowodnionym działaniu hamującym procesy włóknienia. Stanowiło to cel pracy *“Collagen turnover biomarkers and systemic right ventricle remodeling in adults with previous atrial switch procedure for transposition of the great arteries”*, opublikowanej w 2017 roku w PLoS One.

Poważnym problemem w codziennej opiece nad pacjentami z TGA po korekcji przedsionkowej jest ocena funkcji skurczowej SRV. Złotym standardem pozostaje rezonans magnetyczny, który jednak jest metodą kosztowną, czasochłonną, ma ograniczoną dostępność oraz liczne przeciwwskazania (obecność stymulatora, klaustrofobia, brak współpracy z pacjentem). Z tego względu podstawowym badaniem obrazowym pozostaje echokardiografia. Ze względu na złożoną geometrię trudno jest w badaniu echokardiograficznym ocenić funkcję skurczową SRV. Międzynarodowe wytyczne zachęcają do korzystania z metod ilościowych: pomiaru prędkości miokardialnych, frakcji zmiany pola (fractional area change, FAC) czy amplitudy przemieszczenia skurczowego pierścienia trójdzielnego (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE). Wciąż nie wyznaczono jednak punktów odcięcia dla wartości prawidłowych tych zmiennych, co więcej istnieją sprzeczne dane na temat ich przydatności w ocenie funkcji skurczowej SRV. W ostatnich latach wzrasta znaczenie nowych technik echokardiograficznych oceniających funkcję skurczową, w tym odkształcenia. Wykazano, że odkształcenie włókien podłużnych jest istotnie mniejsze dla SRV w porównaniu z systemową komorą lewą, jego spadek koreluje ze spadkiem frakcji wyrzutowej komory systemowej, a jego niska wartość jest czynnikiem ryzyka niepomyślnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Celem pracy *„Global longitudinal strain may identify preserved systolic function of the systemic right ventricle”* opublikowanej w 2015 roku w Canadian Journal of Cardiology była ocena funkcji włókien podłużnych za pomocą

globalnego podłużnego odkształcenia (global longitudinal strain, GLS) oraz wyznaczenie punktu odcięcia tej zmiennej dla różnicowania zachowanej od obniżonej funkcji skurczowej SRV. Kolejnym bardzo ważnym aspektem odległej oceny dorosłego pacjenta po korekcji przedsiódkowej przełożenia pni tętniczych jest planowanie ciąży. Większość kobiet z tą wadą serca osiągnęła wiek dorosły i planuje macierzyństwo. Pomimo satysfakcjonujących danych na temat przeżycia wśród tych chorych i ich dobrego stanu klinicznego, duża część z nich ma dysfunkcję skurczową SRV, co wraz z częstymi pozostałymi późnymi powikłaniami korekcji sprawia, że wielu kardiologów i położników odradza pacjentkom z SRV planowanie w ciąży. W nielicznych badaniach oceniających wpływ ciąży na SRV wykazano, że ciąża może trwale pogorszyć funkcję SRV i spowodować nasilenie nadkomorowych zaburzeń rytmu. Ilość powikłań u ciężarnych po operacji metodą Mustarda/Senniga i ich noworodków jest istotnie częstsza w porównaniu z populacją kobiet zdrowych. Dlatego wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego poświęcone opiece nad kobietą w ciąży z chorobą sercowo-naczyniową zaliczają wady wrodzone, w których prawa komora jest komorą systemową do grupy III wg WHO, co oznacza istotne ryzyko powikłań dla matki. Obserwacje z naszego ośrodka wskazywały jednak, że zwłaszcza funkcja skurczowa SRV nie pogarsza się tak często pod wpływem ciąży, jak dotąd raportowano. Ponieważ kobiety stanowią mniejszość (około 1/3) wśród pacjentów z przełożeniem pni tętniczych, aby zwiększyć liczebność grupy badanej (liczbę ciąż i tym samym liczbę porodów), zaplanowaliśmy badanie wieloośrodkowe. Zaproponowano do współpracy dwa kolejne ośrodki sprawujące opiekę nad dorosłymi pacjentami z wadami wrodzonymi serca – I Klinikę Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu i Instytut Kardiologii Jagiellońskiego Uniwersytetu Medycznego w Krakowie. Podstawowym celem pracy *“Pregnancy in women with complete transposition of the great arteries following the atrial switch procedure. A study from three of the largest Adult Congenital Heart Disease centers in Poland”* było zidentyfikowanie powikłań matki oraz powikłań

noworodka, a także ocena wpływu ciąży na odległe rokowanie u kobiet z przełożeniem tętniczym po korekcji przedsionkowej.

Cele szczegółowe

Collagen turnover biomarkers and systemic right ventricle remodeling in adults with previous atrial switch procedure for transposition of the great arteries

Magdalena Lipczyńska, Piotr Szymański, Magdalena Kumor, Anna Klisiewicz, Piotr Hoffman

Celem pierwszej pracy było zbadanie wpływu włóknienia ocenianego za pomocą biochemicznych wskaźników przemiany kolagenu na remodeling i funkcję SRV oraz ich znaczenie rokownicze.

Włóknienie jest jednym z postulowanych patofizjologicznych mechanizmów odpowiedzialnych za postępującą dysfunkcję SRV. Choć obrazowanie włóknienia ogniskowego w SRV jest możliwe za pomocą późnego wzmocnienia z użyciem gadoliny w rezonansie magnetycznym, to wyniki prac nie są jednoznaczne. Niektóre badania wykorzystujące mapowanie T1 wskazują na obecność włóknienia śródmiąższowego wśród pacjentów z wadami wrodzonymi serca, także z SRV. Od niedawna możliwy jest pomiar produktów przemiany kolagenu I i III w krwi obwodowej. Za pomocą poziomów N-końcowego propeptydu prokolagenu typu III (procollagen type III amino-terminal propeptide, PIIINP), C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I (collagen type I carboxy-terminal telopeptide, C1TP) oraz N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (procollagen type I N-terminal propeptide, PINP) można pośrednio oceniać stopień zaawansowania włóknienia miokardium. Ocenic można także poziom enzymów kontrolujących przemiany kolagenu: metaloproteinaz (matrix metalloproteinase, MMP) i inhibitora metaloproteinaz (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, TIMP). Jak dotąd opublikowano jedną pracę oceniającą poziomy produktów przemiany kolagenu wśród chorych z SRV i wykazano ich większe stężenie dla

grupy badanej w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Nie zbadano jednak ich korelacji z funkcją SRV.

Metodyka

Oceńałam poziomy produktów przemiany kolagenu (PIIINP, CITP, PINP) oraz enzymów biorących udział w ich przemianie (MMP2, MMP9, TIMP1) u 56 chorych (średni wiek 25.6 ± 4.8 , przedział 18-37 lat; 67% mężczyzn) z przełożeniem pni tętniczych po korekcji Mustarda/Senninga pozostających pod opieką Poradni Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie. Przeprowadziłam porównanie oznaczeń pomiędzy grupą chorych ($n=56$) a dobraną pod względem płci i wieku grupą zdrowych ochotników ($n=29$). Dodatkowo w grupie 41 pacjentów (bez przeciwwskazań do badania rezonansem magnetycznych, którzy wyrazili na nie zgodę) wykonałam badanie rezonansu serca z oceną późnego wzmocnienia. Wszyscy pacjenci mieli również wykonane badanie echokardiograficzne z użyciem klasycznych parametrów oceny funkcji skurczowej SRV oraz parametrów globalnego podłużnego odkształcenia (global longitudinal strain, GLS). Grupę chorych obserwowałam średnio przez 61 miesięcy (przedział 24-85 miesięcy). Złożonym punktem końcowym było: (1) pogorszenie klasy czynnościowej NYHA co najmniej do klasy III, (2) wystąpienie poważnej arytmii wymagającej interwencji, (3) zgon.

Wyniki

W porównaniu z grupą kontrolną, chorzy z SRV mieli istotnie wyższe poziomy TIMP1 (153.3 ± 36.5 vs 135.1 ± 34.2 , $p=0.03$), PIIINP (4.8 ± 1.5 vs 3.3 ± 0.5 , $p<0.0001$), CITP (4.0 ± 1.4 vs 3.1 ± 1.1 , $p=0.007$), PINP (62.5 ± 28.5 vs 50.3 ± 12.9 , $p=0.03$). Nie stwierdziłam różnic pomiędzy grupami w zakresie poziomów MMP2 i MMP9. Poziom PIIINP był istotnie wyższy u chorych z gorszym GLS ($> -13\%$) (5.9 ± 1.4 $\mu\text{g/l}$ vs 4.5 ± 1.5 $\mu\text{g/l}$, $p=0.02$). Odnotowałam również pozytywną korelację pomiędzy GLS a TIMP1 ($r=0.27$, $p=0.04$), PIIINP ($r=0.31$, $p=0.01$) oraz CITP ($r=0.31$, $p=0.01$), przy braku korelacji ze standardowymi wskaźnikami funkcji skurczowej

SRV (frakcją zmiany pola, pomiarem prędkości miokardialnych, TAPSE).

Poziomy PIIINP i CITP były istotnie wyższe u chorych z większą masą SRV (zindeksowany wskaźnik masy powyżej wartości średniej) (odpowiednio $5.3 \pm 1.4 \mu\text{g/l}$ vs $4.1 \pm 1.5 \mu\text{g/l}$, $p=0.03$, $4.7 \pm 1.4 \mu\text{g/l}$ vs $3.6 \pm 1.4 \mu\text{g/l}$, $p=0.03$). Wykazałam również pozytywną korelację pomiędzy masą SRV a PIIINP ($r=0.38$, $p=0.02$), CITP ($r=0.43$, $p=0.009$) i PINP ($r=0.38$, $p=0.02$). Dodatkowo poziom PIIINP był wyższy u pacjentów z większą objętością SRV (indeksowany wskaźnik objętości końcowo-rozkurczowej powyżej wartości średniej) ($5.5 \pm 1.1 \mu\text{g/l}$ vs $4.1 \pm 1.5 \mu\text{g/l}$, $p=0.005$) i korelował z objętością końcowo-rozkurczową ($r=0.42$, $p=0.008$).

Ogniska późnego wzmocnienia uwidoczniałam u 4 (10%) z 41 pacjentów, u których wykonano rezonans magnetyczny. Stwierdziłam u nich niższą frakcję wyrzutową SRV (45% vs 48%, $p=0.01$), większą jamę komory systemowej (wskaźnik objętości końcowo-rozkurczowej 144.1 ml/m^2 vs 123.4 ml/m^2 , $p=0.01$) oraz większą masę SRV (indeksowany wskaźnik masy komory 47.2 g/m^2 vs 37.3 g/m^2 , $p=0.01$), w porównaniu do pacjentów bez ognisk późnego wzmocnienia. CITP jako jedyny produkt przemiany kolagenu był istotnie podwyższony u pacjentów z ogniskami późnego wzmocnienia w porównaniu do pacjentów bez ognisk późnego wzmocnienia ($5.0 \pm 2.7 \mu\text{g/L}$ vs $3.9 \pm 1.3 \mu\text{g/L}$, $p=0.008$).

W trakcie obserwacji wystąpiły 2 zgony, 4 chorych zmieniło klasę czynnościową NYHA do III lub IV, a 6 miało klinicznie istotne arytmie (wyłącznie nadkomorowe, wymagające kardiowersji). W jednoczynnikowej analizie przeżycia Cox'a MMP9 (HR 1.004, 95%CI 1.001 - 1.006, $p=0.01$), TIMP1 (HR 1.02, 95%CI 1.005 - 1.035, $p=0.008$), frakcja wyrzutowa SRV (HR 0.90, 95%CI 0.83 - 0.97, $p=0.007$) i klasa NYHA ≥ 2 (HR 0.13, 95%CI 0.04 - 0.39, $p=0.001$) były predyktorami wystąpienia niepomyślnych zdarzeń.

Wnioski

- produkty przemiany kolagenu są podwyższone u pacjentów z SRV (TIMP1, PIIINP, CITP,

PINP)

- poziom niektórych z nich koreluje z funkcją i remodelingiem SRV (PIIINP, CITP)
- dodatkowo niektóre z nich mogą mieć wartość predykcyjną niepomyślnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z przełożeniem pni tętniczych po korekcji przedsionkowej (TIMP1, MMP9)

Global longitudinal strain may identify preserved systolic function of the systemic right ventricle.

Magdalena Lipczyńska, Piotr Szymański, Magdalena Kumor, Anna Klisiewicz, Łukasz Mazurkiewicz, Piotr Hoffman

Celem drugiej pracy była ocena funkcji włókien podłużnych SRV za pomocą nowych technik echokardiograficznych i jej znaczenia prognostycznego.

Ocena funkcji skurczowej SRV ma kluczowe znaczenie w odległej ocenie pacjentów z przełożeniem pni tętniczych po korekcji metodą Senninga/Mustarda. Rezonans magnetyczny pozostaje złotym standardem, ale wielu pacjentów ma do niego przeciwwskazania. W ostatnich latach rośnie znaczenie nowych technik echokardiograficznych oceniających funkcję skurczową, w tym odkształcenia. Doświadczenia z użyciem GLS dla SRV są ograniczone, dodatkowo nikt dotąd nie wyznaczył punktu odcięcia dla wartości GLS różnicujących prawidłową od upośledzonej funkcji skurczowej SRV. Wyznaczenie takiej wartości było podstawowym celem mojej pracy.

Metodyka

Do badania włączyłam 40 pacjentów (25 mężczyzn i 15 kobiet, 33 po korekcji Senninga, 7 po korekcji Mustarda, w średnim wieku 25.6 ± 5 lat). Wszyscy mieli wykonane badanie echokardiograficzne i badanie serca rezonansem magnetycznym.

Wyniki

Frakcja wyrzutowa oceniana za pomocą MRI korelowała z wartością GLS SRV oraz z wartością FAC (odpowiednio $r=0.4$, $p=0.01$ i $r=0.41$, $p=0.008$). Nie zaobserwowałam takiej korelacji dla TAPSE, miokardialnej prędkości bocznej części pierścienia trójdzielnego (SRV s') oraz dp/dt niedomykalności systemowej zastawki przedsionkowo-komorowej (trójdzielnej). Krzywa ROC wykazała lepszą czułość i swoistość GLS w porównaniu z FAC dla przewidywania zachowanej frakcji wyrzutowej SRV definiowanej w MRI jako $EF \geq 45\%$. Wyznaczenie punktu odcięcia GLS na poziomie -14.2% z 83% czułością i 90% swoistością określało $EF SRV \geq 45\%$ (wartość pola pod krzywą 0.882 [95% CI, $0.75-0.99$; $P < 0.001$]). Pozytywna wartość predykcyjna wyniosła 0.96 (jedynie 1 pacjent miał lepszą niż -14.2% wartość GLS i $EF < 45\%$). Wartość FAC 29.5% z 76.7% czułością i 70% swoistością określała $EF SRV \geq 45\%$ (wartość pola pod krzywą 0.823 [95% CI, $0.68-0.97$; $P=0.002$]). Pozytywna wartość predykcyjna wyniosła 0.92 .

Wnioski

Spośród echokardiograficznych parametrów oceny funkcji skurczowej SRV badanych w mojej pracy $GLS SRV < -14.2\%$ jest najbardziej przydatny dla określenia zachowanej frakcji wyrzutowej definiowanej jako $EF \geq 45\%$.

Pregnancy in women with complete transposition of the great arteries following the atrial switch procedure. A study from three of the largest Adult Congenital Heart Disease centers in Poland.

Magdalena Lipczyńska, Piotr Szymański, Olga Trojnarśka, Lidia Tomkiewicz - Pająk, Bronisława Pietrzak, Anna Klisiewicz, Magdalena Kumor, Piotr Podolec, Piotr Hoffman

Trzecia z cyklu prac dotyczyła ciąży i jej wpływu na odległy przebieg wady z uwzględnieniem funkcji skurczowej SRV.

W nielicznych badaniach oceniających wpływ ciąży na SRV wykazano, że ciąża może trwale pogorszyć funkcję SRV czy spowodować nasilenie nadkomorowych zaburzeń rytmu. Ilość powikłań ze strony kobiety i noworodka jest istotnie częstsza w tej grupie pacjentek w

porównaniu z populacją kobiet zdrowych. Dlatego wytyczne opieki nad kobietą w ciąży z chorobą sercowo-naczyniową zaliczają wady wrodzone, w których prawa komora jest komorą systemową, do grupy III wg WHO, co oznacza istotne ryzyko powikłań dla matki. Podstawowym celem mojej pracy było zidentyfikowanie matczynych i noworodkowych powikłań.

Metodyka

Spośród wszystkich kobiet (n=59) z przełożeniem pni tętnicznych po korekcyjnej przedsiionkowej, które w czasie od 1 stycznia 2000 roku do 31 grudnia 2014 r. były pod opieką w/w ośrodków zidentyfikowano 15, które choć raz były w ciąży (wiek ciąży co najmniej 10 tygodni). Aby ocenić odległy wpływ ciąży na stan kliniczny pacjentki dodatkowo porównałam grupę pacjentek, które choć raz były w ciąży z dobraną pod względem wieku, wieku i rodzaju operacji (Senning/Mustard), typu wady wyjściowej (proste TGA, bez innych wad towarzyszących lub złożone TGA z innymi wadami towarzyszącymi) z grupą kobiet, które nie były w ciąży (porównanie 1:1).

Wyniki

Obserwowano przebieg 24 ciąż u chorych z SRV. Dwie kobiety (13%) były w ciąży dwukrotnie, kolejne dwie (13%) były w ciąży trzykrotnie, jedna (7%) rodziła czterokrotnie, pozostałe pacjentki (67%) miały jedną ciążę. Dwadzieścia dwie ciążę (92%) zakończyły się żywym urodzeniem. Wskaźnik poronień spontanicznych wyniósł 8%. W badanej grupie nie było aborcji.

Powikłania kardiologiczne

W trakcie ciąży, jak również w okresie okołoporodowym nie zaobserwowałam wystąpienia objawów niewydolności serca, arytmii, pogorszenia funkcji skurczowej SRV, czy zwiększenia stopnia niedomykalności trójdzielnej, należy jednak podkreślić, że żadna z kobiet nie miała wyjściowo dysfunkcji SRV ani umiarkowanej/istotnej niedomykalności systemowej zastawki przedsionkowo-komorowej (trójdzielnej).

Grupa rodzących i nierodzących nie różniły się również pod względem czasu obserwacji odległej (80 ± 57 vs 84 ± 49 miesięcy). W obserwacji odległej wystąpił 1 zgon z powikłań kardiologicznych w grupie rodzących (7 lat po porodzie, prawdopodobnie przyczyna arytmiczna) i 1 zgon z powodu powikłań kardiologicznych w grupie kontrolnej (u pacjentki z nadciśnieniem płucnym i sinicą). Również liczba pacjentek, których stan wydolności serca w trakcie obserwacji pogorszył się (pogorszenie o co najmniej I klasę NYHA) nie różniła się w grupach (3 vs 3). Niedomykalność trójdzielna zwiększyła się z małej do umiarkowanej u 1 pacjentki rodzącej i 1 pacjentki nierodzącej.

Powikłania położnicze i noworodkowe

Poród miał miejsce średnio w 37.2 tygodniu ciąży (zakres 26-41 tydzień). Jedynie 2 (9%) ciąży spośród 22 ukończonych rozwiązano sposobem naturalnym. Obserwowano 2 spontaniczne poronienia, oba w 20 tygodniu ciąży. W przypadku 5 ciąż z 22 ukończonych (23%) wystąpiły powikłania położnicze (2 porody przedwczesne, 1 cukrzyca ciążowa, 1 przyrośnięte łożysko, 1 nadciśnienie w ciąży). Wystąpił 1 zgon noworodka z powodu skrajnie ciężkiego wcześniactwa (poród w 26 tygodniu ciąży). W porównaniu z danymi o ciążach i porodach w województwie mazowieckim uzyskanymi z raportu profesora Michała Troszyńskiego z Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie (dane za rok 2013) można stwierdzić, że ciężarne z TGA (1) istotnie częściej rodziły przez cięcie cesarskie (91% vs 41%), (2) liczba urodzonych przez nie dzieci z niską masą urodzeniową (≤ 2500 g) była proporcjonalnie wyższa (25% vs 6.2%), (3) podobnie jak odsetek powikłań położniczych (25% vs 9.7%)

Wnioski

- ilość powikłań położniczych, częstość urodzeń dzieci z małą masą urodzeniową jest większa wśród pacjentek z TGA w porównaniu z populacją ogólną
- odsetek porodów rozwiązanych przez cięcie cesarskie istotnie przekracza średnią z populacji ogólnej, co jest zaskakujące, bo wytyczne raczej zalecają w przypadku TGA poród siłami

natury, konieczna jest więc lepsza współpraca szczególnie środowiska położników, anestezjologów jak również samych kobiet

- przy wyjściowo zachowanej funkcji skurczowej SRV i braku umiarkowanej/istotnej niedomykalności zastawki trójdzielnej ciąża nie powoduje istotnej dysfunkcji SRV, wystąpienia zaburzeń rytmu czy zwiększenia stopnia niedomykalności trójdzielnej.

OMÓWIENIE WYKORZYSTANIA WYNIKÓW CYKLU PUBLIKACJ

Przeprowadzone badania dają podstawę lepszemu poznaniu patofizjologii dysfunkcji i remodelingu SRV u chorych z przełożeniem pni tętniczych po korekcji przedsionkowej metodą Mustarda/Senninga. Wykazałam, że aktywacja procesów włóknienia występuje nawet u chorych w dobrym stanie klinicznym i może mieć znaczenie rokownicze. Przedstawione wyniki mogą stanowić podstawę opracowania nowych strategii diagnostycznych i terapeutycznych u chorych z SRV, szczególnie zaś zastosowania leków hamujących procesy włóknienia miokardium. Praca została nagrodzona drugą nagrodą w konkursie abstraktów nadesłanych na EuroGUCh 2017.

Potwierdzenie użyteczności zastosowania nowych technik echokardiograficznych, w tym przypadku GLS, do oceny funkcji skurczowej SRV, może stanowić podstawę do ich szerszego wykorzystania w codziennej praktyce klinicznej. Zostało to podkreślone w międzynarodowych wytycznych dotyczących obrazowej diagnostyki pacjentów z przełożeniem pni tętniczych (*Multimodality Imaging Guidelines of Patients with Transposition of the Great Arteries: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and the Society of Cardiovascular Computed Tomography*, J Am Soc Echocardiogr 2016), w których cytowane są wyniki mojej pracy. Autorzy wytycznych zwracają uwagę, że punkt odcięcia GLS na poziomie -14% pozwala na wyodrębnienie chorych z zachowaną i upośledzoną funkcją skurczową SRV a tym samym może ograniczyć liczbę powtarzanych badań MRI. Parametr ten znajduje także szczególne

zastosowanie w ocenie kurczliwości SRV w przypadku przeciwwskazań do badania MRI, które ma około 20% pacjentów z TGA po korekcji przedsionkowej.

Wyniki ostatniej z moich prac wskazują, że ciąża u pacjentek z TGA po korekcji Mustarda/Senninga jest dobrze tolerowana i stosunkowo bezpieczna. Nie należy więc zniechęcać kobiet z prawidłową bądź niemal prawidłową funkcją skurczową SRV i nieistotną niedomykalnością trójdzielną do zachodzenia w ciążę. Należy jednak pamiętać, że są to ciążę podwyższonego ryzyka, powinny być planowane i poprzedzone wnikliwą oceną kliniczną. W ich trakcie konieczna jest ścisła współpraca ginekologa/położnika i kardiologa. Ze względu na wyraźnie przeważającą ilość cięć cesarskich nad porodami siłami natury, konieczna jest lepsza współpraca środowiska ginekologów/położników, jak i samych kobiet, aby odwrócić tę niekorzystną proporcję.

5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH (ARTYSTYCZNYCH)

PODSUMOWANIE DOROBKU NAUKOWEGO

a) DANE BIBLIOMETRYCZNE

Mój dorobek naukowy z wyłączeniem publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego (jako pierwszy autor i współautor) obejmuje:

- 14 prac oryginalnych (10 z IF, 2 jako pierwszy autor, 11 po doktoracie)
- 5 prac poglądowych (1 z IF, 4 jako pierwszy autor, 3 po doktoracie)
- 6 opisów przypadków (3 z IF, 2 jako pierwszy autor, 4 po doktoracie)
- 13 rozdziałów w podręcznikach (12 po doktoracie)
- 1 list do redakcji czasopism (1 z IF, po doktoracie)

Suma punktów za wszystkie publikacje: IF= 64,4, MNiSW = 522

Liczba cytowań ISI Web of Science: 74

h-index: 5

W załączeniu (Załącznik nr 5) przedstawiono analizę bibliometryczną przygotowaną przez Bibliotekę Naukową Instytutu Kardiologii w Warszawie.

b) TEMATYKA POZOSTAŁYCH BADAŃ NAUKOWYCH

Tematyka moich pozostałych badań naukowych jest różnorodna od diagnostyki niewydolności serca w praktyce lekarza ogólnego, poprzez zastosowanie przenośnych echokardiografów, aż po mnogie aspekty kliniczne grupy pacjentów z wadami wrodzonymi serca.

Diagnostyka niewydolności serca w praktyce lekarza ogólnego

Rozwój echokardiografii w ostatnich latach i związana z nim miniaturyzacja urządzeń sprawiły, że dostępne są przenośne echokardiografy, które dzięki prostszej obsłudze mogą stać się dobrym narzędziem przesiewowym dla lekarzy ogólnych. Tematem pracy "*Hand-carried echocardiography in heart failure and heart failure risk population: a community based prospective study*" (Lipczyńska M i wsp. J Am Soc Echocardiogr. 2011) była ocena przydatności przenośnych echokardiografów w praktyce lekarzy pierwszego kontaktu. Po 8-tygodniowym szkoleniu z echokardiografii w Pracowni Echokardiografii Klinicznej Kliniki Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie rozpoczęłam badanie populacyjne. W pierwszym etapie z populacji pacjentów jedynej poradni Podstawowej Opieki Zdrowotnej małego polskiego miasta w centralnej Polsce (Iłża) wyselekcjonowałam pacjentów z rozpoznaną niewydolnością serca (NS) lub czynnikami ryzyka NS (n=218). Na pisemne zaproszenie odpowiedziało 175 chorych. U wszystkich pacjentów wykonałam uproszczone badanie przenośnym echokardiografem. Nieprawidłowości w badaniu stwierdziłam u 90 (55%) z nich. Pacjenci byli następnie obserwowani średnio przez 48 ± 7 miesięcy. W czasie obserwacji rejestrowałam wszystkie zgony oraz hospitalizacje z powodu niewydolności serca. Złożony punkt końcowy wystąpił u 41 (25%) chorych. W analizie wieloczynnikowej jedynie nieprawidłowy echokardiogram był niezależnym czynnikiem punktu końcowego (HR 5.55; 95% CI, 2.04-14.28; P = .0004). Wykazałam więc, że uproszczone badanie echokardiograficzne przeprowadzone przez lekarza po krótkim szkoleniu z echokardiografii jest przydatnym

narzędziem niosącym ważne informacje kliniczne w grupie pacjentów z NS lub jej czynnikami ryzyka. Istotne znaczenie klinicznej mojej pracy doceniono cytując ją w międzynarodowych wytycznych „*Focused Cardiac Ultrasound: Recommendations from the American Society of Echocardiography*” (Spencer KT et al. J Am Soc Echocardiogr. 2013) oraz “*International Evidence-Based Recommendations for Focused Cardiac Ultrasound*” (Via G et al. J Am Soc Echocardiogr 2014). Wyniki pracy zostały również zaprezentowane przez doktora Owena Millera z Evelina London Children’s Healthcare w sesji Highlights na EuroEcho Imaging 2013. W publikacji “*Detection of heart failure at a primary care practice in a small town in central Poland*” (Lipczyńska M i wsp Kardiol Pol 2012) podjęłam temat realiów rozpoznawania NS w praktyce lekarza ogólnego. Badanie dotyczyło tej samej co poprzednio populacji czyli osób z rozpoznaną NS lub jej czynnikami ryzyka. W trakcie wizyty wstępnej wizyty uczestników (n=175) podzieliłam na 3 grupy: grupa 1 z rozpoznaniem NS (n = 38), grupa 2 z objawami mogącymi sugerować NS, ale bez jej dotychczasowego rozpoznania (n = 44) oraz grupa 3 bez objawów NS i bez jej rozpoznania (n = 93). Zebrałam dane na temat częstości wykonywania zalecanych w NS badań diagnostycznych. Po 58 ± 1 miesiącach obserwacji ponownie dokonałam weryfikacji danych na temat częstości badań diagnostycznych wykonanych w poszczególnych grupach pacjentów. Uwzględniłam nowe rozpoznania NS, dlatego w kolejnej ocenie liczba chorych z NS wyniosła 56 (grupa 1a), zmalała zaś do 37 liczba osób z objawami NS, ale bez jej rozpoznania (grupa 2a) i do 82 liczba chorych bez rozpoznania, bez objawów NS (grupa 3a). W czasie oceny wstępnej (2004/2005) badanie echokardiograficzne miało wykonane 37% chorych z grupy 1, 25% chorych z grupy 2 i 17% z grupy 3. Po 58 miesiącach obserwacji było to odpowiednio 57% w grupie 1a, 27% w grupie 2a i 26% w grupie 3a. Nie odnotowałam zatem istotnego wzrostu częstości przeprowadzania badań echokardiograficznych. Podobnie w czasie obserwacji nie zanotowałam znamiennego zwiększenia częstości wykonywania pozostałych badań diagnostycznych (RTG klatki piersiowej i stężenia BNP). Po zakończeniu obserwacji wciąż u 4 (10%) chorych z grupy 1a nie

wykonano badania echokardiograficzne, RTG klatki piersiowej ani oznaczenia stężenia BNP. Stwierdziłam zatem w podstawowej opiece ambulatoryjnej istotną rozbieżność między zaleceniami postępowania w NS a codzienną praktyką.

Przenośne echokardiografy

Pierwszą z cyklu prac na temat wykorzystaniu przenośnych echokardiografów była praca „*Ultrasound stethoscope in the rapid assessment of left ventricular systolic function and valvular regurgitation-personal experience*” (Szymański P et al. Przegl Lek 2004). Były to pionierskie doświadczenia z zastosowaniem nowego, prostego urządzenia do przyłóżkowej oceny echokardiograficznej funkcji skurczowej lewej komory oraz niedomykalności zastawkowych.

Naturalną kontynuacją tego tematu stała się opisana wyżej praca dotycząca zastosowania przenośnych echokardiografów w praktyce lekarza ogólnego pracy „*Hand-carried echocardiography in heart failure and heart failure risk population: a community based prospective study*” (Lipczyńska M, Szymański P, Klisiewicz A. J Am Soc Echocardiogr. 2011).

Wady wrodzone serca

Jestem współautorem pracy na temat klinicznego znaczenia poziomu troponiny T wysokiej czułości (hsTnT) wśród pacjentów z wadami wrodzonymi serca „*High sensitivity troponin T in adult congenital heart disease*” (Rybicka et al. Int J Cardiol 2015). Wyniki pracy wskazują, że poziomy hsTnT nie różnicuje prostych od złożonych, jak również sinicznych od niesinicznych wad wrodzonych serca. Podwyższony poziom hsTnT wskazuje natomiast na dysfunkcję komory systemowej oraz komory podpełucnej również w modelu wieloczynnikowym, gdzie jest niezależnym czynnikiem ich dysfunkcji.

Kolejna praca dotyczyła grupy pacjentów po korekcji metodą Fontana. Była to wielośrodkowa współpraca pomiędzy Kliniką Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii, I Kliniką Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz Instytutem Kardiologii Jagiellońskiego Uniwersytetu Medycznego w Krakowie. Praca *“Abnormalities in blood coagulation, fibrinolysis, and platelet activation in adult patients after the Fontan procedure”* (Tomkiewicz-Pająk L et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2014) dotyczyła oceny układu krzepnięcia w wysoce wyselekcjonowanej grupie chorych, którzy mają podwyższone ryzyko incydentów zatorowo-zakrzepowych. Jej wyniki wskazują na wzmożoną aktywację płytek krwi, uszkodzenie śródbłonna, zwiększone tworzenie się trombiny i upośledzoną fibrynolizę w tej grupie chorych, co może być wykorzystane do zaplanowania lepszej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Cykl prac o niedomykalności trójdzielnej w systemowej prawej komorze (*„Functional anatomy of tricuspid regurgitation in patients with systemic right ventricles”* Szymański P i wsp. J Am Soc Echocardiogr. 2010, *“Factors associated with the presence of tricuspid valve regurgitation in patients with systemic right ventricles following atrial switch”*. Szymański P i wsp. Cardiol J 2010) stanowił podstawę do dalszych analiz funkcji SRV i zastawki trójdzielnej w pozycji systemowej. Kolejne prace na ten temat, których również byłam współautorem, dotyczyły aktywacji neuro-humoralnej czy zastosowania klasycznych definicji niewydolności serca i bezobjawowej dysfunkcji komory u pacjentów z komorą systemową.

W załączeniu (Załącznik nr 4) przedstawiłam wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informację o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej oraz popularyzacji nauki.

Piśmiennictwo

1. Cuypers JA, Eindhoven JA, Slager MA, et al. The natural and unnatural history of the Mustard procedure: long-term outcome up to 40 years. Eur Heart J 2014;35:1666-1674.

2. Babu-Narayan SV, Goktekin O, Moon JC, Broberg CS, Pantely GA, Pennell DJ, Gatzoulis MA, Kilner PJ. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the systemic right ventricle in adults with previous atrial redirection surgery for transposition of the great arteries. *Circulation* 2005;111:2091-2098.
3. Dos L, Teruel L, Ferreira JJ, et al. Late outcome of Senning and Mustard procedures for correction of transposition of the great arteries. *Heart*. 2005;91:652-6.
4. Fratz S, Hauser M, Bengel FM, et al. Myocardial scars determined by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and positron emission tomography are not common in right ventricles with systemic function in long-term follow up. *Heart*. 2006;92:1673-7.
5. Dos L, Pujadas S, Estruch M, et al. Eplerenone in systemic right ventricle: double blind randomized clinical trial. The evedes study. *Int J Cardiol*. 2013;168:5167-73.
6. Sugimoto M, Masutani S, Seki M, Kajino H, Fujieda K, Senzaki H. High serum levels of procollagen type III N-terminal amino peptide in patients with congenital heart disease. *Heart*. 2009;95:2023-8.
7. Kalogeropoulos AP, Deka A, Border W, et al. Right ventricular function with standard and speckle-tracking echocardiography and clinical events in adults with D-transposition of the great arteries post atrial switch. *J Am Soc Echocardiogr*, 2012;25: 304-312.
8. Diller GP, Radojevic J, Kempny A, et al. Systemic right ventricular longitudinal strain is reduced in adults with transposition of the great arteries, relates to subpulmonary ventricular function, and predicts adverse clinical outcome. *Am Heart J* 2012; 163: 859-866
9. Pettersen E, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Contraction pattern of the systemic right ventricle shift from longitudinal to circumferential shortening and absent global ventricular torsion. *J Am Coll Cardiol*, 2007;49:2450-2456.
10. Drenthen W, Pieper PG, Ploeg M, et al. Risk of complications during pregnancy after Senning or Mustard (atrial) repair of complete transposition of the great arteries. *Eur Heart J*. 2005;26:2588–2595.
11. Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Hall R, et al. Heart failure in pregnant women with cardiac disease: data from the ROPAC. *Heart*. 2014;100:231-8.
12. Trigas V, Nagdyman N, Pildner von Steinburg S et al. Pregnancy-related obstetric and cardiologic problems in women after atrial switch operation for transposition of the great arteries. *Circ J*. 2014;78:443-9.
13. Zentner D, Wheeler M, Grigg L. Does pregnancy contribute to systemic right ventricular dysfunction in adults with an atrial switch operation? *Heart Lung Circ*. 2012;21:433-8.
14. Cohen MS, Eidem BW, Cetta F et al. Multimodality Imaging Guidelines of Patients with Transposition of the Great Arteries: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for

- Cardiovascular Magnetic Resonance and the Society of Cardiovascular Computed Tomography, J Am Soc Echocardiogr. 2016;29:571-621.
15. Spencer TK, Kimura BJ, Korcarz CE et al. Focused Cardiac Ultrasound: Recommendations from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26:567-81.
 16. Via G, Hussain A, Wells M et al. International Evidence-Based Recommendations for Focused Cardiac Ultrasound. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27:683.e1-683.e33.

Magdalena Dipcupisile