

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki
Klinika Położnictwa, Perinatologii i Ginekologii

93-338 Łódź, ul. Rzgowska 281/289

Tel. 422711032, 501502776

Mail: kaczmarekpiotr1@gmail.com

Instytut "Centrum Zdrowia Matki Polki"
000000010624
Szpital Ginekologiczno-Położniczy ICZMP
ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź
Klinika Położnictwa, Perinatologii i Ginekologii
tel. 42 271 10 61, fax 42 271 10 81
Regon 471610127, NIP 729-00-45-212

Łódź, 31.10.2019

Recenzja pracy doktorskiej lek. Roberta Brawury-Biskupskiego-Samahy pt.

„Ocena przepływu w tętnicy wątrobowej płodu w diagnostyce prenatalnej”.

Diagnostyka prenatalna jest aktualnie kluczowym elementem opieki nad ciężarną i jej nienarodzonym dzieckiem. Niewątpliwie głównym orężem zdaje się tu być ultrasonografia ostatnio silnie wspierana przez diagnostykę biochemiczną. Jak w każdej dziedzinie na polu ultrasonografii w ostatnich latach nastąpił olbrzymi postęp. Daje on możliwości zbadania struktur, o których pierwsi propagatorzy tej metody jak choćby prof. Stuart Campbell nawet nie śnili. Za sprawą prof. Kyprosa Nicolaidesa nastąpiło przewartościowanie podejścia do czasu rozpoczęcia diagnostyki prenatalnej. Zgodnie ze starożytną zasadą „lepiej zapobiegać niż leczyć” większość metod diagnostycznych możemy zastosować już w pierwszym trymestrze i pełnią one często funkcję profilaktyki wtórnej.

Głównymi problemami położniczymi, które najczęściej objawiają się w III trymestrze a biorą początek już na samym początku ciąży są wcześniactwo, nadciśnienie, zahamowanie wzrastania wewnątrzmacicznego. Określono już wiele metod pozwalających je przewidywać, jednak każda nowa, poprawiająca skuteczność diagnostyki jest mile widziana.

W kręgu tych problemów krążyła myśl naukowa lek. Roberta Brawury- Biskupskiego-Samahy. Postanowił on sprawdzić jak ocena dopplerowska przepływu w tętnicy wątrobowej płodu w I trymestrze może poprawić detekcję powikłań ciąży w późniejszym jej okresie. Spróbował także określić normy przepływu w tętnicy wątrobowej płodu w I trymestrze dla populacji polskiej.

Zamierzenia te są jak najbardziej potrzebne, ciekawe, warte przeanalizowania. Ich realizację umożliwiło niewątpliwie miejsce pracy doktoranta tj. I Klinika Położnictwa i Ginekologii WUM kierowanej wspianale od wielu lat przez Szanownego Pana prof. dr. hab.

n. med. Mirosława Wielgosia, Rektora WUM a także postać promotora dr hab. n. med. Doroty Bomby-Opoń, która mimo młodego wieku stała się niekwestionowanym autorytetem w trudnej dziedzinie perinatologii.

Praca zawarta jest na 93 stronach starannego wydruku komputerowego. Ma układ klasyczny składający się z wstępu, przedstawienia celów pracy, materiału i metodologii, wyników i ich omówienia, dyskusji, wniosków, streszczeń, spisu fotografii, rycin i tabel oraz piśmiennictwa. Praktycznym ubarwieniem tekstu są 32 ryciny oraz 26 tabel. Tu chciałbym prosić autora pracy o poprawę spisu rycin i tabel, które są niekompletne i czasem nieadekwatne. Projekt pracy zyskał akceptację Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

We wstępie lek. Robert Brawura Biskupski Samaha syntetycznie i nieco zbyt spontanicznie omawia zasadnicze nurty merytoryczne pracy poczynając od rozwoju diagnostyki prenatalnej, poprzez opis możliwości ultrasonografii i metod biochemicznych I trymestru, kończąc na opisie mechanizmów dystrybucji krwi w tętnicy wątrobowej i rodzajach zaburzeń wzrastania płodów. Relatywnie szerokie omówienie rodzajów zahamowania wzrastania płodu uważam za nieadekwatne w aspekcie ograniczonej do SGA analizy takiej grupy pacjentek. Brakuje mi natomiast zdecydowanie opisu użytych testów biochemicznych i ich znaczenia - mam tu na myśli PIGF, erytropoetynę 1, lipoksantynę A4. Powoduje to niejasny obraz analizy korelacji tych czynników do przepływów w HA w późniejszych fragmentach pracy. Piśmiennictwo obejmuje 60 pozycji, z których 26 opublikowanych jest w ostatnich 9 latach i z racji nowatorstwa tematu jest wystarczające. Wymaga niewielkich poprawek literowych i usystematyzowania stylu.

Cele przedstawionej dysertacji są konkretne i racjonalne.

Materiał badany wyłoniono na drodze analizy prospektywnej 730 pacjentek będących pod opieką Ambulatorium I Kliniki i Katedry Położnictwa i Ginekologii WUM w latach 2011 - 2013, którym wykonano USG I trymestru wg metodologii opracowanej przez FMF. Grupę badaną utworzyło 339 pacjentek, które miały określoną ocenę biochemiczną oraz ocenę przepływu w tętnicy wątrobowej. Z tej grupy wyłoniono grupę wzorcową 290 pacjentek zdrowych, bez powikłań ciąży, które urodziły w terminie. U 49 pacjentek stwierdzono różnego rodzaju patologie - opisano ich 99. Rozumiem, iż kilka pacjentek miało po kilka patologii – nie zostało to sprecyzowane. Z powikłań mogących mieć odzwierciedlenie w badaniach I trymestru było 10 pacjentek (2,94%) z nadciśnieniem indukowanym ciążą, nie odnotowano

poważniejszych stanów, czyli przedrzucawkowego czy rzucawki. Pozostałe powikłania pod postacią różnych rodzajów cukrzycy, porodu przedwczesnego, cholestazy ciężarnych, niedoczynności tarczycy czy małopłytkowości są raczej w rutynowych badaniach I trymestru niemożliwe do wykrycia. Brak istotnych patologii (np. wczesny-, późny FGR, preeclampsia) w relatywnie dużej grupie badanej jest zastanawiający i czyni grupę badaną w porównaniu do grupy wzorcowej zbyt mało heterogenną co w moim odczuciu utrudnia pełną analizę wartości oceny przepływu w HA w I trymestrze w aspekcie predykcji późniejszych powikłań i szukania korelacji z metodami diagnostycznymi testu zintegrowanego.

Nie wątpię natomiast, iż grupa wzorcowa była niezbędna do stworzenia norm przepływów w tętnicy wątrobowej (PI i PSV).

Metody statystyczne użyte do analizy badań wydają się adekwatne do użytych metod badawczych.

Na wstępie analizy wyników dowiadujemy się, że wśród czynników macicznych jedynie nikotyzm ewidentnie wpływał na jakość przepływu w HA. Nie rozumiem tylko dlaczego stwierdzono to na podstawie analizy indeksu pulsacji (konkretnie jego obniżenia) a brak jest analizy HA PSV. Stwierdzono także słabą, ujemną korelację HA PI z MAP w grupie wzorcowej.

Nie stwierdzono korelacji przepływu w HA z metodą zapłodnienia, masą matki, chorobami przewlekłymi i przebytymi operacjami

Ciekawym spostrzeżeniem jest brak korelacji między przepływami w HA a przepływami w tętnicach macicznych. Może to być spowodowane brakiem w grupie badanej pacjentek z głębokim FGR (są jedynie z SGA).

W mojej ocenie najmocniejszym punktem analizy wyników jest stworzenie norm przepływów w HA w I trymestrze ciąży dla populacji polskiej w aspekcie maksymalnej prędkości przepływu skurczowego i indeksu pulsacji oraz stwierdzenie korelacji tych przepływów z długością ciemieniowo-siedzeniową co niewątpliwie jest pionierskie, a więc godne odnotowania.

Ciekawym odkryciem jest także brak korelacji przepływu w HA z klasycznymi markerami biochemicznymi testu zintegrowanego tj BHCG, PAPPa. Odnotowano natomiast słabe korelacje przepływu w HA z markerami dodatkowymi tj. EPO 1, lipoksyny A oraz AFP.

Dużą część analizy zajmuje szukanie zależności przepływu w HA w I trymestrze a poszczególnymi percentylami masy urodzeniowej noworodka. Chociaż rozumiem ogólny sens tego działania, to niektóre stwierdzenia są nieco trudne do zrozumienia np. „W grupie

wzorcowej zaobserwowano słabą korelację, która była istotna statystycznie ($p=0,03$) pomiędzy HA PSV w pierwszym trymestrze a poszczególnymi centylami masy urodzeniowej”. Prosiłbym w tym miejscu o nieco precyzyjniejsze opisy oraz - rzecz drugorzędna – o właściwe przyporządkowanie numerów cytowanych tabel.

Dyskusja jest ciekawym fragmentem dysertacji, wiele wyjaśnia po nieco lakonicznym wstępie. Ułatwia zrozumienie opisów uzyskanych wyników choćby w odniesieniu do markerów dodatkowych. Język dyskusji jest zrozumiały i logiczny. Nieśmiałe zastrzeżenia budzi jedynie w końcowej części dyskusji używanie przez autora pojęć SGA, FGR, IUGR, hipotrofia jako synonimów. Uznając postać lek. med. Roberta Brawury-Biskupskiego-Samahy za bardzo doświadczonego diagnostę i położnika mniemam, że to tylko efekt rozognienia myśli naukowych. Prosiłbym jednak o skorygowanie opisanych tam kilku kwestii z użyciem tych terminów, gdyż jeśli SGA – czyli mały dla wieku ciążowego - można uznać za wariant normy (choć zdania wielu uczonych głównie ze szkoły hiszpańskiej nie do końca to potwierdzają) to hipotrofia czy FGR z pewnością normą nie jest. Co za tym idzie przypadki hipotrofii nie mogą być umieszczone w grupie wzorcowej, bo to jednak powikłanie ciąży.

Wnioski są szerokie, odpowiadają postawionym celom i przeprowadzonym analizom. Sugerowałbym poprawę drugiej części wniosku 3 z „Przeptyw w tętnicy wątrobowej płodu w pierwszym trymestrze może się wiązać ze stężeniem EPO1, lipoksantyny A oraz AFP u matki” na np. „Stężenie EPO1, lipoksantyny A oraz AFP u matki jako potencjalnych markerów powikłań trzeciego trymestru może korelować z przepływem w tętnicy wątrobowej płodu w pierwszym trymestrze”.


Sumując, mam odczucie, że bardziej obiektywnym parametrem oceny przepływu w HA w pierwszym trymestrze jest indeks pulsacji. Każdy kto wykonuje na co dzień diagnostykę dopplerowską zdaje sobie sprawę jaka jest różnica w przepływie o 1 cm/s, a niemal cała analiza statystyczna HA PSV odnosi się do różnic w zakresie 1 cm/s, najczęściej 0,1 – 0,5 cm/s. Praktyczne wykorzystanie tego parametru ma wg mnie istotne ograniczenia sprzętowe o umiejętnościach badającego nie wspominając.

Pełna ocena przydatności oceny przepływów w tętnicy wątrobowej w pierwszym trymestrze jako niezależnego markera zaburzeń wzrastania wymaga dalszych najlepiej wielośrodkowych badań i bezwzględnie powiększenia grupy kontrolnej o ewidentne przypadki FGR typu wczesnego i późnego oraz preeclampsji.

Wszelkie uwagi zawarte powyżej nie umniejszają wartości przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej lek. med. Roberta Brawury-Biskupskiego-Samahy a są tylko chęcią dyskusji i stymulacji autora do dalszych refleksji naukowych.

Wybór tematu, sposób doboru metod badawczych i statystycznych, wykorzystanie dostępnego piśmiennictwa, przedstawienie i przedyskutowanie wyników popartych wnioskami świadczy o rozwiniętym u autora instynkcie naukowym co upoważnia mnie do stwierdzenia, iż rozprawa doktorska lek. med. Roberta Brawury-Biskupskiego-Samahy spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr.65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. i ustawy z dnia 3 lipca 2019 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r. Poz. 1669 z późn. zmianami).

Z poważaniem


Dr hab. n. med. Piotr Kaczmarek
specjalista położnictwa i ginekologii
specjalista perinatologii
6170388

Dr hab. n. med., prof. ICZMP Piotr Kaczmarek