



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Klinika Położnictwa i Ginekologii

Dr hab. n. med. Sebastian Kwiatkowski Prof. PUM

Al. Powstańców Wielkopolskich 72 70-111 Szczecin tel/ fax (091) 466 1350

e-mail: [sebastian.kwiatkowski@pum.edu.pl](mailto:sebastian.kwiatkowski@pum.edu.pl)

Szczecin 15.11.2021

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Urszuli Nowackiej zatytułowanej:

„Opracowanie modelu predykcyjnego powikłań perinatologicznych stosowanego w II trymestrze ciąży”

Powikłania wyników perinatalnych od wielu lat są przedmiotem badań. Próby przewidywania i zapobiegania ich występowania są współczesnym wyzwaniem medycyny matczyno- płodowej. Ostatnie dziesięciolecia przyniosły znaczny postęp w rozumieniu patogenezy części schorzeń, a jednocześnie rozwój technologii diagnostycznych zarówno pod postacią badań obrazowych biochemicznych jak i

molekularnych pozwoliły stworzyć pierwsze algorytmy, które mają zastosowanie w predykcji i profilaktyce.

Opracowanie lek. Urszuli Nowackiej zostało przygotowane w oparciu o doświadczenia wyniesione z jednego z najlepszych ośrodków medycyny perinatalnej na świecie koordynowanej przez Fetal Medicine Foundation. Dane zaprezentowane w dwóch pracach poświęconych predykcji płodów SGA i FGR budzą uzasadniony respekt i są niekwestionowanym argumentem potwierdzającym niezwykle wysoki poziom prowadzonych tam badań.

Niska masa urodzeniowa oraz ograniczenie wzrastania płodów to patologie położnicze, które mimo stale zwiększającej się poprawie jakości opieki i metod diagnostycznych należą nadal do wyzwań z którymi współczesna medycyna perinatalna musi się zmierzyć.

W ostatnich latach nastąpił gwałtowny przyrost procedur diagnostycznych, które mają nas przybliżyć do właściwej diagnozy. Wykorzystanie dużych grup badawczych, odzwierciadlających dane populacyjne wraz ze współczesnymi możliwościami gromadzenia i przetwarzania danych pozwalają opracowywać algorytmy, które wykorzystujemy do szacowania ryzyka i wyselekcjonowania z całej populacji grup o zwiększonym prawdopodobieństwie wystąpienia patologii. Niektóre z tych metod czerpią możliwości z rozwoju technik molekularnych i możliwości oceny fragmentów DNA pochodzenia trofoblastycznego co daje pośrednią odpowiedź o genotypie płodu. Inne algorytmy wykorzystują złożone zależności pomiędzy obrazem ultrasonograficznym a badaniami biochemicznymi.

Pierwsze zestawienia pozwalały ograniczyć liczbę procedur inwazyjnych (amniopunkcja, biopsja kosmówki), gdyż selekcjonowały, wykorzystując cechy ultrasonograficzne i białka łożyskowe grupę podwyższonego ryzyka trisomii

plodowych. Czulość tych metod oscyluje jednak w okolicach 90-92%, dlatego z pewnością w najbliższym czasie zostanie ten model wyparty przez ocenę wolnego plodowego DNA obecnego w krążeniu matki.

Zaburzenia genetyczne to jedynie niewielki fragment, na którym obecnie koncentruje się diagnostyk prenatalna. Największymi wyzwaniami jest poprawa wyników perinatalnych czyli przede wszystkim ograniczenie odsetka porodów przedwczesnych oraz niewydolności łożyska, którego konsekwencją są również jatrogenne porody przedwczesne i powikłania noworodkowe mogące wynikać nie tylko z wcześniactwa ale również FGR.

Lek Urszula Nowacka w przedstawionym doniesieniu prezentuje 3 publikacje, które odnoszą się do predykcji powikłań położniczych występujących w drugiej połowie ciąży. Pierwsza publikacja w której autorka analizuje obecną wiedzę wykorzystania wolnego DNA płodu w predykcji stanu przedrzucawkowego jest cennym podsumowaniem prowadzonych dotychczas prac choć ma dość luźny związek z pozostałymi. dwoma publikacjami, które wzbudziły duże zainteresowanie recenzenta.

Dwa doniesienia oceniające możliwość wczesnej predykcji płodów SGA wpisuje się doskonale w realia współczesnej, i jak to określa sama autorka szytej na miarę medycynyperinatalnej. Jednocześnie są to publikacje, które czerpią wprost z najbardziej wartościowego podejścia badawczego czyli tzw. medycyny translacyjnej , której efekty i wnioski wdrażane są niemal natychmiast do codziennej praktyki.

Obydwa manuskrypty wykorzystują zbiory danych gromadzone przez szereg lat, które pozwoliły uzyskać bardzo wiarygodne rezultaty. Analiza lek. Urszuli Nowackiej skoncentrowała się na badaniach ultrasonograficznych wykonywanych w drugim trymestrze ciąży pomiędzy 19 a 24 tygodniem, które jest rutynowym

badaniem w standardzie opieki w Wielkiej Brytanii, a które jest również zalecane przez Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników. Głównym celem było opracowanie modelu predykcyjnego, który pozwalałby wyselekcjonować grupę podwyższonego ryzyka rozwoju SGA. Dotychczasowe modele oparte na czynnikach ryzyka są mało precyzyjne i wymagają wzmożonego nadzoru położniczego często w zbyt obszernej populacji kobiet. Rutynowy skan ultrasonograficzny z oceną szacowanej masy płodu został poszerzony o ocenę przepływów w tętnicach macicznych i ocenę biochemiczną dwóch parametrów angiogenezy sFlt-1 (rozpuszczalny receptor kinazy tyrozynowej) oraz PLGF (łożyskowy czynnik wzrostu)

Ocena wartości predykcyjnej skoncentrowała się zarówno na wykrywaniu ciąży z FGR definiowanych jako EFW (szacowana masa płodu) poniżej 10 centyla, jak i poniżej 3 centyla dla wieku ciążowego, a także względem momentu wystąpienia patologii w trakcie trwania ciąży - przed 30, przed 37 i po 37 tygodniu ciąży.

Wielkość liczbowa grup badanych nie pozostawia wątpliwości co do wartości przedstawionych wniosków.

Doktorantka prezentuje w 2 i 3 doniesieniu wykorzystanie współczesnej diagnostyki prenatalnej w budowaniu indywidualnego modelu oceny ryzyka poszczególnych kobiet. W obydwu doniesieniach zastosowano zaawansowaną technikę rachunku prawdopodobieństwa opartą na twierdzeniu Bayesa oraz próbkowaniu Monte Carlo łańcuchami Markowa. Jak podkreśla sama autorka jest to model znacznie precyzyjniejszy niż dość powszechnie obecnie wykorzystywane modele stosujące regresję logistyczną. Szczególna wartość tych modeli wynika z możliwości zastosowania w praktyce klinicznej przy braku kompletności danych, ale również uzupełnienie modelu jeśli pojawiają się dodatkowe parametry.

Materiał badawczy stanowi grupa ponad 40000 kobiet ciężarnych, u których wykonano badanie ultrasonograficzne. Metody badawcze oparte są o najświeższe doniesienia naukowe a modele statystyczne są jednymi z najlepszych jakie wykorzystuje się w modelach medycznych. Wyniki pracy zostały opublikowane w renomowanych periodykach z których jeden uznawany jest, przez wielu autorów zajmujących się problematyką diagnostyki prenatalnej, za jeden z najlepszych. Wnioski zaprezentowane w doniesieniach są starannie dobrane i dają podstawy do wdrożenia do standardów opieki w wielu krajach

Autor recenzji chciałby jednak zwrócić uwagę na kilka aspektów, które mogą mieć znaczenie w przyszłym rozwoju naukowym autorki

1. Całość pracy badawczej zostało przeprowadzonych w bardzo renomowanym ośrodku jednakże warto implementować zdobyte doświadczenie na rodzimy grunt dlatego bardzo liczę, że doświadczenia zdobyte za granicą sprawią, że w niedługiej przyszłości podobne bazy danych zaczną powstawać w Polsce, a doktorantka będzie jednym z prekursorów w ich tworzeniu.
2. Proponowany model predykcyjny potwierdza wysoką przydatność PLGF jako nowego markera korelującego z masą urodzeniową noworodków i warto zastanowić się nad jego szerszym zastosowaniem w praktyce.
3. Obecne oprogramowania znacznie ułatwiają opracowania statystyczne jednakże i tak wymagana jest znajomość wyboru testu, odpowiedniego wykorzystania zmiennych. Przy tak zaawansowanych rachunkach prawdopodobieństwa zawody medyczne często korzystają z pomocy profesjonalnych statystyków i jest to naturalne w procesie badawczym.

Ciekawy jestem jak przebiega proces analizy statystycznej w tak renomowanym ośrodku w którym doktorantka prowadziła badania.

4. Zaprezentowane manuskrypty cechują się uporządkowanym piśmiennictwem i formą wymaganą przez wydawnictwo dlatego tym bardziej zwraca uwagę dość swobodny i różnorodny sposób cytowań w zasadniczej formie autoreferatu, warto w przyszłości również w tej części dołożyć odpowiedniej staranności.

Praca doktorska lek. Urszuli Nowackiej jest efektem właściwie zaplanowanego rozwoju naukowego doktorantki. Wybór ośrodka z pewnością nie jest przypadkowy, a zdobyte doświadczenia mam nadzieję, pozwolą pokonywać kolejne kroki milowe co nie będzie łatwe, gdyż poprzeczka w postaci ocenianej pracy została bardzo wysoko zawieszona i zaprezentowane osiągnięcie budzą podziw piszącego te słowa i pozytywną zazdrość. Wartość merytoryczna pracy nie pozostawia wątpliwości, co zostało pierwotnie potwierdzone publikacją artykułu w tzw „White Journal” czyli *Ultrasound Obstetrics and Gynecology*. Uzupełnienie podstawowego dzieła o manuskrypty opublikowane w tak doborowym towarzystwie naukowców jak Prof. Nicolaides, Wright czy Dr Syngelaki dają świadectwo dużego nakładu pracy zwieńczonego finalnym bardzo pozytywnym rezultatem.

Podsumowując uważam rozprawę doktorską za dokonanie wybitnie wartościowe, która 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. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.). Wnioskuje jednocześnie o wyróżnienie

pracy, której wyniki mogą się podstawą nowych algorytmów w opiece nad kobietą w ciąży.

**Z poważaniem**

**Dr n. med. Sebastian Kwiatkowski Prof. PUM**

*dr hab. n. med. Sebastian Kwiatkowski  
specjalista perinatologii  
specjalista położnictwa-ginekologii  
2953510*