

Akceptuję
[signature]

Kraków, 24.11.2021 rok.

Recenzja pracy doktorskiej Urszuli Nowackiej

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

Płodowe zaburzenia wzrastania (FGR) to ważny i aktualny problem dla współczesnej medycyny perinatalnej, tym bardziej że nadal nie istnieje żadna skuteczna metoda ich leczenia. W krajach rozwijających się problem wewnątrzmacicznych zaburzeń wzrastania dotyka 3-10% płodów i może być przyczyną nawet do 10 % umieralności okołoporodowej. Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, że wybór tematu pracy doktorskiej przez lekarz medycyny Urszulę Nowacką wydaje się być bardzo trafny i bardzo ważny dla codziennej praktyki położniczej.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska lekarz Urszuli Nowackiej składa się z cyklu trzech publikacji naukowych, w których Urszula Nowacka jest pierwszym autorem oraz czterech publikacji jej współautorstwa, stanowiących uzupełnienie projektu „*Early prediction of pregnancy complications*” (NHS REC Number 02-03-033) - kierownik: Profesor Kypros Nicolaides. Łączny Impact Factor prac lekarz Urszuli Nowackiej jako pierwszego autora to: 12.481.

Oceniając dorobek naukowy lekarz Urszuli Nowackiej nie można pominąć pierwszej pracy będącej podstawą dysertacji doktorskiej, dotyczącej potencjalnego zastosowania wolnego płodowego DNA (cffDNA) w predykcji preeklampsji (PE). Choć istnieje wiele doniesień łączących niższą frakcję płodową w pierwszym trymestrze ciąży z zaburzeniem placentacji, jak do tej pory nie stworzono mechanizmu przesiewowego pozwalającego na ocenę ryzyka w badaniach populacyjnych. Istnieje zatem konieczność prowadzenia kolejnych badań, które pozwolą na ewentualne wprowadzenie nowego standardu przesiewowego w temacie wczesnej predykcji preeklampsji.

Celem cyklu pozostałych prac lekarz Urszuli Nowackiej było opracowanie skutecznych mechanizmów predykcji wystąpienia SGA i FGR oraz zaproponowanie schematu przesiewowego modelu, w populacji pacjentek podlegających standardowemu badaniu ultrasonograficznemu w II trymestrze ciąży.

Projekt naukowy został przeprowadzony w oparciu o prospektywny model przesiewowy, dotyczący powikłań perinatalnych u 124 443 kobiet, u których wykonano badanie ultrasonograficzne w II trymestrze w dwóch szpitalach: King's College w Londynie oraz Medway Maritime w Gillingham. Oceniając metodykę, należy stwierdzić, że została ona zaplanowana w sposób prawidłowy. Zarówno zastosowane metody badawcze jak i narzędzia

badawcze nie budzą żadnych zastrzeżeń. Analiza statystyczna otrzymanych danych również została przeprowadzona bardzo dobrze. Zebrane informacje posłużyły do stworzenia nowego modelu predykcyjnego wystąpienia SGA oraz FGR. Model ten wykorzystuje twierdzenie Bayesa wiążące prawdopodobieństwa warunkowe dwóch zdarzeń warunkujących się nawzajem, co stanowi innowację w stosunku do regresji logistycznej, ze względu na możliwość dodania dowolnej liczby parametrów bez konieczności zmiany modelu podstawowego opartego na czynnikach ryzyka, do którego można kolejno dodawać poszczególne markery w celu zwiększenia czułości detekcji. Powyższe pozwala na ponowną ocenę ryzyka położniczego i ewentualne włączenie wzmożonego nadzoru położniczego w trakcie trwania ciąży. Ma to istotne znaczenie w prowadzeniu ciąży powikłanej FGR, która wymaga zakończenia w określonym czasie i miejscu stosownie do obowiązujących rekomendacji. W związku z powyższymi założeniami drugiej i trzeciej pracy lekarz Urszuli Nowackiej była ocena wartości dodanej markerów placentacji, mierzonych w grupie 40 241 pacjentek pomiędzy 19 a 24 tygodniem ciąży – oznaczano PlGF (łożyskowy czynnik wzrostu) oraz sFlt-1 (rozpuszczalna fms-podobna kinaza tyrozynowa-1), a następnie sprawdzenie przydatności stworzonego algorytmu w warunkach klinicznych. Dodanie PlGF oraz UtPI do algorytmu zawierającego jedynie dane z wywiadu i EFW znacząco poprawiło wskaźniki predykcji dla wszystkich założonych punktów odcięcia, co szczególnie miało znaczenie w grupie noworodków urodzonych poniżej 30 tygodnia ciąży. Przedstawiony na rycinie 3 algorytm pogłębionego screeningu ma w uznaniu recenzenta bardzo ważne znaczenie kliniczne. Ponowna ocena ryzyka położniczego podczas badania ultrasonograficznego II trymestru pozwala na wyodrębnienie grupy wysokiego ryzyka zaburzeń wzrastania i oznaczenia w tej grupie PlGF, co warunkuje dalsze postępowanie kliniczne. Ponieważ PlGF nie jest jedynym szeroko używanym markerem placentacji, w trzeciej publikacji dokonano oceny przydatności (sFlt-1), będącej białkiem biorącym udział w patogenezie nieprawidłowej placentacji. W porównaniu do czynników ryzyka z wywiadu, dodanie sFlt-1 do modelu nie poprawiło predykcji SGA <32 tygodnia trwania ciąży.

Proponowany dwustopniowy algorytm znacząco zmniejsza liczbę badań ultrasonograficznych i prawdopodobnie nawet przy użyciu oznaczeń PlGF obniża koszty przesiewu. Staje jednak w opozycji do screeningu punktowego zawartego w rekomendacjach RCOG oraz PTGiP w oparciu o same dane rodziców z wywiadu, który charakteryzuje się dużym bo 23 % odsetkiem populacji włączonej, natomiast ma niską predykcję w SGA/FGR i znacząco podnosi koszty opieki perinatalnej. W ocenie piszącego recenzję szerokie i szczegółowe zastosowanie wspomnianego ryzyka punktowego powoduje, że tak naprawdę większość pacjentek może zostać włączonych do grupy podwyższonego ryzyka wewnątrzmacicznych zaburzeń wzrastania. Problem związany z opracowanym modelem sprowadza się oczywiście do faktu możliwej refundacji takiego rodzaju procedury, która w warunkach Polskich jest dosyć kosztowna. Powszechnie wiadomym jest, że działania prewencyjne w położnictwie tak naprawdę skutkują zmniejszeniem kosztów związanych z leczeniem następstw możliwych powikłań, a szczególnie tych wynikających z wcześniactwa. Tym bardziej należy pogratulować doktorantce oraz jej promotorowi przedstawionej dysertacji doktorskiej. Ostatnim


problemem, który widzi recenzent to przekonanie lekarzy prowadzących ciążę do zastosowanie przedstawionego modelu, co w warunkach polskich może nie być łatwe. Argumentem za przemawia fakt, że przedstawiony mechanizm predykcyjny pozwala na wyłonienie 91.5% ciężarnych z FGR i 100% ciężarnych z FGR i współistniejącym stanem przedrzucawkowym przed 30 tygodniem ciąży, co jest pierwszym z sześciu wniosków dysertacji. Również wnioski dotyczące małej skuteczności oznaczeń sFlt-1 są istotne z punktu widzenia klinicznego oraz ekonomicznego.

Podsumowując należy stwierdzić, że wysoka wartość naukowa rozprawy doktorskiej lekarz Urszuli Nowackiej „*Opracowanie modelu predykcyjnego powikłań perinatologicznych stosowanego w II trymestrze ciąży*” będąca rozwiązaniem oryginalnego zagadnienia naukowego, pozwala wnioskować do Wysokiej Rady Dyscypliny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. z 2017 r., poz. 1789).

Z poważaniem

Kierownik Kliniki Położnictwa i Perinatologii

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego


Klinika Położnictwa i Perinatologii UJ CM
Prof. dr hab. med. Hubert Huras
prof. dr hab. n. med. Hubert Huras
Kierownik