

Dr hab. n med. Sebastian Szubert

Poznań, 5.01.2022 r.

Klinika Onkologii Ginekologicznej

Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego

Poznań

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lek. Aleksandry Saletry-Bielińskiej

„BIOMARKERY W PREDYKCJI POWIKŁAŃ PERINATALNYCH W CIAŻY BLIŹNIACZEJ”

Promotor: dr hab. n. med. Katarzyna Kosińska-Kaczyńska, prof. CMKP

Przedłożona mi do recenzji praca doktorska lek. Aleksandry Salety-Bielińskiej pt. „Biomarkery w predykcji powikłań perinatalnych w ciąży bliźniaczej” jest cyklem zbliżonych tematycznie publikacji, które powstały na podstawie przeprowadzonych przez Doktorantkę oryginalnych badań na grupie pacjentek w ciążach bliźniaczych, w których Doktorantka poddała ocenie zastosowanie wybranych cząsteczek jako biomarkerów wybranych powikłań ciąży wielopłodowej.

Temat badań podjęty przez Doktorantkę, prowadzonych pod kierownictwem promotora prof. Katarzyny Kosińskiej-Kaczyńskiej, jest bardzo ważny i aktualny. W związku z obserwowanym wzrostem liczby ciąż wielopłodowych, wynikających między innymi z rozpowszechnienia stosowania metod wspomagania rozrodu oraz podejmowania decyzji o ciąży przez kobiety w późniejszym wieku, istotnym staje się wypracowanie modelu opieki nad pacjentką w ciąży bliźniaczej. Szereg danych z piśmiennictwa potwierdza częstsze występowanie poszczególnych powikłań w ciąży wielopłodowej, z czego najistotniejszym pozostaje poród przedwczesny. Wczesniactwo to problem dwóch trzecich wszystkich rodzących się bliźniąt oraz wszystkich trójczek i noworodków z ciąż o wyższej krotności. Niesie ono ze sobą ryzyko powikłań zdrowotnych noworodków, również tych o długoterminowych konsekwencjach zdrowotnych, a nawet ryzyko zgonu. Połowa zgonów noworodków związana jest z wczesniactwem i wynikającymi z niego komplikacjami. Jednocześnie szereg poważnych powikłań ciąży, takich jak nadciśnienie tętnicze, stan przedrzucawkowy czy przedwczesne odpływanie płynu owodniowego, które również występują w ciążach wielopłodowych z wyższą częstością, wiąże się z kolejnym zwiększeniem ryzyka przedwczesnego ukończenia ciąży. Analizowane przez doktorantkę powikłania ciążowe to te występujące najczęściej i wnikające wszystkie ciążę wielopłodową, niezależnie od ich kosmówkowości. W Polsce co pięćdziesiąty noworodek jest bliźnięciem narażonym na ryzyko wczesniactwa. W związku z tym opracowanie skutecznego modelu predykcyjnego powikłań ciąży wielopłodowej, opartego na zastosowaniu skutecznych biomarkerów, jest niezmiernie istotnym celem współczesnej perinatologii. Stąd wybór tematyki uważam za zasadny i ważny w aspekcie poznawczym.

Licząca 42 strony dysertacja jest skonstruowana w sposób typowy. Znajdują się tu następujące rozdziały: wstęp, założenia i cele pracy, kopie prac wchodzących w cykl, ich podsumowanie i wnioski, streszczenie w języku polskim i języku angielskim, piśmiennictwo, załączniki ze zgodą komisji bioetycznej oraz oświadczenia wszystkich współautorów publikacji określające indywidualny wkład każdego z nich w ich powstanie.

Wstęp rozprawy jest wprowadzeniem do tematyki, podejmowanej przez Doktorantkę. Przedstawia ona charakterystykę wyników perinatalnych ciąż bliźniaczych. Omawia występowanie najczęstszych powikłań oraz płynnie przechodzi do omówienia danych z piśmiennictwa, dotyczących zastosowania poszczególnych biofizycznych i biochemicznych biomarkerów w predykcji tych powikłań. Omawiając cechy idealnego testu predykcyjnego Doktorantka wykazuje się wiedzą i umiejętnością oceny istotnych cech charakteryzujących dany test. We wstępie Doktorantka uzasadnia potrzebę wprowadzenia badań w omawianej tematyce. Ta część napisana jest bardzo ciekawie i wnikliwie. Literatura dobrana jest właściwie i wyczerpująco.

Doktorantka prawidłowo sformułowała cel badawczy w postaci oceny skuteczności trzech biomarkerów: PAPP-A, elafiny i SLPI w predykcji powikłań perinatalnych w ciąży bliźniaczej. W pierwszej z publikacji, wchodzących w skład dysertacji, Doktorantka postawiła dwie prawidłowo sformułowane hipotezy badawcze: stężenie białka PAPP-A pomiędzy 11 a 13+6 tygodniem ciąży koreluje w wynikami perinatalnymi w ciąży bliźniaczej oraz zarówno niskie (poniżej 10. percentyla dla danego wieku ciążowego), jak i wysokie stężenie białka PAPP-A (powyżej 90. percentyla dla danego wieku ciążowego) jest czynnikiem predykcyjnym powikłań ciąży, takich jak poród przedwczesny, przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego, niewydolność szyjki macicy, cukrzyca ciążowa, nadciśnienie ciążowe, stan przedrzucawkowy, zgon wewnątrzmaciczny płodu, niska masa urodzeniowa noworodka czy dysproporcja wzrastania płodów w ciąży bliźniaczej. W drugiej pracy, włączonej do cyklu w dysertacji, Doktorantka postawiła trzecią hipotezę badawczą w postaci założenia, że obecność elafiny lub SLPI w wydzielinie szyjkowo-pochwowej bezobjawowych kobiet pomiędzy 20. a 24. tygodniem ciąży bliźniaczej jest skutecznym czynnikiem predykcyjnym porodu przedwczesnego przed 37. lub przed 34. tygodniem ciąży.

W kolejnej części, po zaprezentowaniu obu publikacji, wchodzących w skład dysertacji, Doktorantka prezentuje wyniki i ich omówienie. Przedstawia biologiczną charakterystykę dwóch analizowanych biomarkerów – elafiny i SLPI oraz ich funkcje w drogach rodnych ciężarnej kobiety. Doktorantka omawia teoretyczne przesłanki, dlaczego oba biomarkery mogłyby pełnić funkcje czynników predykcyjnych porodu przedwczesnego. Krytycznie analizuje uzyskane wyniki, oceniając oba biomarkery jako mało skuteczne w populacji bezobjawowych pacjentek w ciąży bliźniaczej. Praca jest nowatorska i stanowi cenny element piśmiennictwa dotyczącego predykcji porodu przedwczesnego w ciąży bliźniaczej. Ciekawym elementem byłoby porównanie uzyskanych wyników do oceny

zakażeń dróg rodnych u pacjentek. Tytuł omawianej pracy „Cervical expression of elafin and secretory leukocyte peptidase inhibitor does not predict preterm delivery in twin pregnancy – results from a pilot study” sugeruje, iż jest to prezentacja wyników pilotażowych. W dysertacji należałoby dodać informacje, czy i jakie inne biomarkery zostały poddane analizie.

Druga praca z cyklu przedstawia wyniki oceny stężenia białka PAPP-A jako predyktora powikłań ciąży bliźniaczej. Doktorantka zaobserwowała korelację pomiędzy biomarkerem a ryzykiem porodu przedwczesnego, cukrzycy ciążowej oraz wewnątrzmacicznego obumarcia płodu. Prezentowana praca ma duży walor nowatorski. Doktorantka wykazała się umiejętnością nowatorskiego myślenia. Wyszła poza prostą analizę oceny stężenia białka poniżej i powyżej określonej wartości punktu odcięcia na rzecz analizy liniowej wszystkich uzyskanych w pomiarach stężeń. Dzięki temu wykazała nieliniowe relacje pomiędzy stężeniem białka PAPP-A a ryzykiem porodu przedwczesnego. Zastosowała zaawansowane metody statystyczne, dzięki czemu praca zyskała elementy nowatorskie i poznawcze. Dyskusja świadczy o dużej znajomości poruszanych zagadnień. Doktorantka sprawnie posługuje się warsztatem badawczym, poprawnie prowadzi dyskusje i wskazuje na możliwe przyczyny uzyskanych wyników. Cytowane w dysertacji piśmiennictwo zawiera 39 pozycji, w większości są to najnowsze publikacje. Ich dobór pozwala stwierdzić, że Doktorantka orientuje się bardzo dobrze w aktualnym stanie badań dotyczącym predykcji powikłań w ciążach wielopłodowych. Doktorantka poprawnie formułuje 6 wniosków, które odpowiadają założonym celom.

Po szczegółowej analizie przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej Pani Doktor Aleksandry Saletry-Bielińskiej pt.: *„Biomarkery w predykcji powikłań perinatalnych w ciąży bliźniaczej”*, stwierdzam, że rozprawa spełnia warunki określone w art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. 2018 poz. 1668) dlatego rekomenduję Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji dysertacji.

Z wyrazami szacunku