



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

Szczecin 10.01.2022

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Aleksandry Saletry-Bielińskiej

zatytułowanej:

„Biomarkery w predykcji powikłań perinatalnych w ciąży

bliźniaczej

”

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 patogenezы 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. Aleksandry Saletry-Bielińskiej dotyczy poszukiwania parametrów diagnostycznych mających zastosowanie w predykcji powikłań perinatalnych w ciążach bliźniaczych. Parametry predykcyjne w ciążach bliźniaczych są zdecydowanie słabiej opracowane z wielu względów, zasadniczym czynnikiem jest zdecydowanie ich mniejsza liczba w porównaniu do pojedynczych zatem opracowanie wiarygodnego modelu wymaga zdecydowanie dłuższej obserwacji i często badań wielośrodkowych aby uzyskane wyniki były wiarygodne. Drugim czynnikiem, który ogranicza ocenę w ciążach mnogich jest brak prostego przełożenia danych z ciąż pojedynczych. Bardzo rzadko zdarza się, że wartości, analizowane czynniki wykazują zależność liniową, często jest to zależność logarytmiczna, a w niektórych sytuacjach nie istnieje możliwość porównania z ciążą pojedynczą jak chociażby w przypadku fizjologicznego spowolnienia wzrastania płodów w ciążach mnogich w trzecim trymestrze ciąży. Badania nad ciążami mnogimi są tym samym znacznie trudniejsze i rzadsze gdyż wymagają od badającego dużej motywacji, cierpliwości i właściwie zaplanowanych działań. Z dużym zainteresowaniem zasiadłem zatem do recenzji rozprawy doktorskiej lekarz Aleksandry Saletry-Bielińskiej, składającej się z dwóch niezależnych publikacji poświęconych

wykorzystaniu parametrów biochemicznych w predykcji występowania porodu przedwczesnego.

Pierwsza publikacja : Saletra-Bielińska A, Kosińska-Kaczyńska K, Szymusik I, Niderla-Bielińska J, Malejczyk J, Wielgoś M. **Cervical expression of elafin and secretory leukocyte peptidase inhibitor does not predict preterm delivery in twin pregnancy – results from a pilot study.** JMS [Internet]. 2021;90(1):e490.

poświęcona jest ocenie RNA białek dwóch powierzchniowych inhibitorów proteaz wydzielanych przez śluzówki, a będących pierwszą linią obrony w kontakcie z obcym antygenem. Badanie zostało zaprojektowane w sposób prospektywny. RNA Elafiny i wydzielniczego inhibitora proteiny leukocytarnej (SLPI) były badane w wydzielinie szyjkowej. 48 kobiet w ciążach bliźniaczych zostało zakwalifikowanych do badania, 40 z nich ukończyło pełną obserwację i zostało włączonych do grupy badanej.

Opisana procedura badania, dobór grupy, metodyka oraz wykorzystane metody statystyczne pozwalają wnioskować o prawidłowo przeprowadzonym procesie badawczym. W badaniu połączono zdobycze biologii molekularnej w postaci kitów wykrywających RNA białka z unikatowym materiałem badawczym, jakim jest wydzielina szyjkowa u kobiety w ciąży. Opis oraz prezentacja metodyki również świadczy o wykorzystaniu zarówno podstawowych metod statystycznych jak i bardziej złożonych w tym krzywych ROC. Wyniki nie pozwoliły wyciągnąć wniosków, że wybrane do analizy badawczej substancje spełniają wymogi markera diagnostycznego w predykcji porodu przedwczesnego w ciążach bliźniaczych.

Całość pracy zarówno wstęp, prezentacja wyników oraz dyskusja nie budzą wątpliwości recenzenta. Spełniają one kryteria dobrej praktyki badawczej. Jak wynika z dyskusji badane substancje były dotychczas analizowane w przypadkach ciąż pojedynczych i uzyskane wyniki nie są jednoznaczne. Tym bardziej wartościowym jest praca autorki, która jak sama zaznacza jest pierwszym tego typu opracowaniem w ciążach bliźniaczych. Z pewnością ostateczne wnioski wymagają nieco większej grupy badawczej i zestawienia z analizą badanych parametrów w przypadkach wystąpienia porodu przedwczesnego. Doniesienia jest jednak cennym wkładem w poszukiwaniu rozwiązań diagnostycznych, które mają ułatwić pracę i opiekę nad kobietą w ciąży.

Druga praca wchodząca w skład dysertacji, to poniższe opracowanie

Saletra-Bielińska A, Kosińska-Kaczyńska K, Szymusik I, Kaczyński B, Brawura-Biskupski-Samaha R, Kozłowski S, Jarmużek P, Walasik I, Wielgoś M. **Both Low and High PAPP-A Concentrations in the First Trimester of Pregnancy Are Associated with Increased Risk of Delivery before 32 Weeks in Twin Gestation.** J Clin Med. 2020 Jul 3;9(7):2099. doi: 10.3390/jcm9072099. PMID: 32635314; PMCID: PMC7408854.

Impact factor 4.241; punktacja MNiSW 140

Jako hipotezę badawczą zaprezentowanej pracy przyjęto dwa założenia :

- ryzyko powikłań ciąży bliźniaczej jest zależne od stężenia ciążowego białka osocznego A w pierwszym trymestrze ciąży;

- niskie (poniżej 10. percentyla dla danego wieku ciążowego), jak i wysokie stężenie ciążowego białka osocznego 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;

Do badania włączono 304 kobiety w ciążach bliźniaczych, u których w czasie ciąży wykonano badanie skryningowe pierwszego trymestru oraz pomiar stężenia białka PAPPA. Następnie dokonano analizy retrospektywnej po odbytych porodach. W analizie wykazano, że zarówno nadmiernie wysokie jak i niskie wartości PAPPA wyrażone w MoM związane są z wystąpieniem porodu przedwczesnego. Zaobserwowano istotnie statystyczną różnicę w wieku ciążowym w momencie porodu tych kobiet w ciążach bliźniaczych. Wiek ciążowy w grupie z wartościami PAPPA pomiędzy 10-90 centylem wyniósł około 35 tygodni, a w grupach <10 centyla i >90centyla około 32 tygodnie ciąży. To co wymaga głębszej analizy to brak różnic w masie urodzeniowej noworodków w podgrupach mimo różnic w wieku ciążowym. Biorąc pod uwagę istotne różnice w wieku ciążowym masa urodzeniowa noworodków również wydaj się powinna być różna. Jest to szczególnie interesujące, gdyż każda z kobiet miała wykonane badanie ultrasonograficzne pierwszego trymestru więc prawdopodobieństwo niewłaściwego oznaczenia czasu trwania ciąży praktycznie nie wchodzi w rachubę. Prawdopodobnie nie znajdziemy jednoznacznej odpowiedzi na to pytanie ale prosiłbym doktorantkę aby spróbowała w odpowiedziach recenzji odnieść się do tego zagadnienia.

Drugim zagadnieniem, który zwrócił uwagę recenzenta to ocena płodów SGA. Jak wiadomo wartość białka PAPPA określanego w pierwszym trymestrze ciąży jest czynnikiem ryzyka wystąpienia ograniczenia wzrastania w ciążach pojedynczych. W przedstawionym badaniu autorka nie odnotowała istotnych różnic w grupach w zależności od wartości białka PAPPA. Czy według autorki brak różnic wynika z doboru grupy, jej wielkości czy istnieją inne podstawy do sformułowania wniosku o braku zależności między wartością PAPPA a wzrastaniem płodów w ciążach bliźniaczych

Praca doktorska lek. Saletry-Bielińskiej jest efektem właściwie zaplanowanego rozwoju naukowego doktorantki. Wybór i zagadnienie jest wyjątkowo trudne i wymagające czasu. Mam nadzieję, że dobyte doświadczenia posłużą doktorantce do dalszego rozwoju naukowego.

Podsumowując uważam rozprawę doktorską za dokonanie 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 do nowych algorytmów w opiece nad kobietą w ciąży.

Z poważaniem

Dr n. med. Sebastian Kwiatkowski Prof. PUM