

Ocena dorobku naukowego dr Mgdałeny Litwińskiej
oraz osiągnięcia w postaci przedstawionego cyklu opublikowanych artykułów pt.
„Stratyfikacja opieki położniczej na podstawie ryzyka rozwoju stanu przedrzucawkowego
określonego za pomocą czynników biochemicznych i biofizycznych w drugim trymestrze
ciąży”

Kandydatka jest absolwentką (2013 rok) Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, jak wynika z biografii ukończyła studia z bardzo dobrymi ocenami. W latach 2013-2020 była lekarzem-rezydentem w Klinice Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodów oraz Diagnostyki i Leczenia Niepłodności Instytutu Centrum, Zdrowia Matki Polki w Łodzi. W tym okresie (w roku 2017) uzyskała stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy „Ocena kompleksowej diagnostyki i terapii wewnątrzmacicznej w przypadkach patologicznych zmian echostruktury płuc płodu” – rozprawa została obroniona z wyróżnieniem. W roku 2016 uzyskała dwuletnie stypendium naukowe Fundacji Medycyny Płodowej w Londynie, w prestiżowym Szpitalu Klinicznym King's College na oddziale Harris Birthright Research Center pod opieką naukowo-kliniczną jednego z pionierów medycyny maczyno-płodowej, profesora Kyprosa Nicolaidesa. W trakcie stypendium kandydatka nie tylko wykonywała szereg obserwacji stratyfikujących zagrożenie ciąży ale również poszerzała zdolności kliniczne w zakresie procedur inwazyjnych, takich jak biopsja kosmówki, amniopunkcje, kordocenteza, laseroterapia anastomoz naczyńiowych czy też fetoskopowa okluzja tchawicy płodu w przypadku ciężkiej postaci przepukliny. Podkreślam zdobycie tych umiejętności albowiem zdolność połączenia poszerzającego się warsztatu klinicznego idzie u kandydatki w parze z awansem naukowym i dobrymi publikacjami, które stanowią solidną bazę do dalszego rozwoju, a także są podstawą przedstawionego osiągnięcia dla uzyskania stopnia doktora habilitowanego. Rok 2020 podsumowuje uzyskanie specjalizacji lekarskiej z zakresu położnictwa i ginekologii. W następnym roku (2021) kandydatka awansuje na stanowisko starszego asystenta Kliniki Rozrodczości i Terapii Płodów oraz Diagnostyki i Leczenia Niepłodności Centrum Zdrowia Matki Polki – po czym jak można mniemać z przedstawionej autobiografii przeprowadza się do Warszawy pracując w Uniwersyteckim Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka będąc jednocześnie pracownikiem dydaktycznym w I Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

W tematyce naukowo-obsługowej należy podkreślić raz jeszcze konsekwencję kandydatki wobec zarówno diagnostyki ultrasonograficznej płodu jak i stosownych interwencji klinicznych czy analizy danych z tego zakresu. Medycyna płodowa i medyczne interwencje prenatalne są niewątpliwie jedną z najbardziej nowoczesnych dziedzin współczesnej medycyny – jednocześnie kontrola ultrasonograficzna pozwala na dokonywanie operacji, które przez ostatnie lata uzyskały szeroki rozgłos wśród opinii publicznej – zatem jest całkowicie uzasadnione, że stały się terenem fascynacji habilitantki.

Rozprawę doktorską należy zatem traktować jako wstęp do dalszej kariery a zwyrodnienie gruczołakowato-torbielowate płuc było nie tylko zawarte w monografii (Ginekologia po Dyplomie, 2017;19) ale także wcześniej opublikowane w Ginekologii Polskiej (2015;86:8-15), a następnie w szeroko pojętej literaturze międzynarodowej (*Fetal Diagnosis and Therapy*, 2017;41:179-183) z przyzwyczajeniem, jak na ten okres kariery kandydatki, współczynnikiem oddziaływania bliskim 2,0. Wrodzone zwyrodnienie gruczołakowato-torbielowate płuc występuje z częstością 1/25000 ciąż co przypomina częstości wad genetycznych. Obraz ultrasonograficzny wskazuje na hiperechogenne płuco z licznymi torbielami. Obserwacją retrospektywną objęto 12 płodów ze zmianami torbielowatymi i podjęto analizę skuteczności terapii za pomocą implantacji drenów płucno-owodniowych jak i dokonano przeglądu piśmiennictwa z zakresu terapii wewnątrzmacicznej. We wszystkich przypadkach założono dren płucno-owodniowy a u 10 płodów (tj. w ponad 80%) uzyskano poród żywego noworodka w stanie ogólnym dobrym, a w przypadku 2 płodów w wyniku obrzęku (bez natury autoimmunologicznej) doszło do zgonu wewnątrzmacicznego. Dla obowiązku kronikarskiego nadmieniam, że w okresie przed doktoratem kandydatka zajmowała się również terapią płodu w aspekcie zastosowania shuntu komorowo-owodniowego w leczeniu wodogłowa (Ginekol Pol.,

2014;85: 916-922. Problematyka ta powróciła w formule publikacji międzynarodowej (*Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2019;98: 1172-1177) ze współczynnikiem oddziaływania bliskim 3,0. Ciężkiego stopnia poszerzenie komór bocznych u płodu obserwowane jest w częstości ok. 1/1000 ciąż – i stanowi rzecz jasna poważne ryzyko okołoporodowe wiążące się bezpośrednio z ryzykiem lub też opóźnieniem rozwoju umysłowego czy innymi objawami neurologicznymi. Podczas gdy habilitantka była rezydentką Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi wykonywano tam zabiegi implantacji drenów komorowo-owodniowych – przy czym neurologiczna ocena skuteczności terapii wewnątrzmacicznej dokonywana była w okresie późniejszym. Analiza retrospektywna dotyczyła 44 płodów z ciężką postacią symetrycznego wodogłowia. Doszło do 3 zgonów wewnątrzmacicznych, a następnie 41 żywych urodzeń, prawie o czasie – co daje współczynnik sukcesu ponad 90%. Ocenę neurologiczną przeprowadzono u 27 dzieci (izolowane wodogłowie) i u 70% wykazano prawidłowy rozwój neurologiczny, niemniej u blisko 30% uposledzenie umysłowe było znaczne. Dalsze analizy dotyczyły skuteczności terapii wewnątrzmacicznej potworniaka okolicy krzyżowo-guzicznej. Zabiegiem wiodącym była tu laserowa ablacja naczyń w obrębie guza litego pod kontrolą ultrasonograficzną u 7 płodów, jak również dokonano analizy piśmiennictwa. Troje dzieci przeżyło i finalnie wycięto guz w pierwszych dobach życia, jeden płód obumarł, następnych troje dzieci zmarło w pierwszych dobach życia. Skuteczny efekt terapeutyczny należy zatem ocenić na ok. 43%, przy uprzednim (znanym literaturowo) współczynniku sukcesu, przy użyciu lasera śródkankowego – 57% lub śródkankowej radiofrekwencji – 67%. Trudno uznać wykonane interwencje za korzystne – konkluduje kandydatka, która jest pierwszą autorką wspomnianej pracy (opublikowano w *Fetal Diagnosis and Therapy* 2020; 47: 138-144, współczynnik oddziaływania 2,5). Sekwestr oskrzelowo-naczyniowy jest tematem jednej z ostatnich publikacji habilitantki – jest to nieprawidłowość dolnego odcinka układu oddechowego. Poddano obserwacji płody z sekwestrem oskrzelowo-płucnym z objawami niewydolności krążenia po terapii wewnątrzmacicznej z użyciem drenów opłucnowo-naczyniowych, lasera śródkankowego jak również terapii łącznej. Stwierdzono, że u płodów bez objawów niewydolności krążenia można zalecić postępowanie zachowawcze, natomiast przy współistnieniu obrzęku terapia wewnątrzmaciczna zapobiegała zgonom (opublikowano w *Journal of Clinical Medicine* 2022; 11:17-24, współczynnik oddziaływania ponad 4,0). Warto zaznaczyć, że we wszystkich 4 przypadkach – przy czym nie biorę pod uwagę publikacji w piśmie Ginekologia Polska kandydatka jest pierwszym autorem.

Reasumując kilka prac opublikowanych przed doktoratem, głównie w Ginekologii Polskiej w stosunku do 11 publikacji w pismach międzynarodowych o dobrym lub bardzo dobrym współczynniku oddziaływania (łączna suma punktów, IF = 51) po doktoracie świadczy o istotnym postępie w rozwoju kariery kandydatki. Tu należy przyjąć, że spośród łącznie 12 po doktoracie opublikowanych prac, 5 z nich należy do grupy badawczej pod kierunkiem profesora Nicolaidesa (jakkolwiek nie umniejsza to zasług habilitantki albowiem we wszystkich jest pierwszym autorem) spośród tych pięciu, trzy publikacje uznano za podstawę osiągnięcia habilitacyjnego (właściwie nie wiem dlaczego nie dołączono do osiągnięcia wszystkich owych 5 publikacji, albowiem wiążą się one tematycznie), a 4 dalsze omówiono przy okazji oceny dorobku kandydatki i których również jest pierwszą autorką.

Przechodząc do omówienia przedstawionego osiągnięcia – składa się ono z 3 ściśle wiążących się ze sobą publikacji o dobrym lub bardzo dobrym współczynniku oddziaływania (*Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*) IF pomiędzy 5,5 a 7,3, co stanowi wskaźnik prestiżu tego pisma.

Habilitantka w swoim autoreferacie zachowuje pewną chronologię wydarzeń i zacieśnia krąg diagnostyczny dla efektywnego wykrycia tzw. stanu przedrzucawkowego (PE), który dotyczy około 2-3% wszystkich ciąż i definiowany jest jako ciśnienie (skurczowo-rozkurczowe) krwi >140/90 po 20 tygodniu ciąży, u kobiet z poprzednio prawidłowym ciśnieniem, u których występuje białkomocz. Stan przedrzucawkowy może także się charakteryzować podwyższonymi wskaźnikami niewydolności nerek, dysfunkcją wątroby, powikłaniami neurologicznymi czy też zahamowaniem rozwoju płodu. W systemie tradycyjnym, podkreśla w

swoim Autoreferacie habilitantka, przeprowadza się przesiew w oparciu głównie o wywiad osobniczy w aspekcie czynników ryzyka, jednak ten sposób jest wyjątkowo nieefektywny i prowadzi do wykrywalności na poziomie 35% wszystkich przypadków i 40% dla przypadków przed 37 tygodniem ciąży. Jednak badania prowadzone przez Fundację Medycyny Płodowej w Londynie, w których to pracach następnie kandydatka wzięła czynny udział opracowano znacznie bardziej swoisty algorytm postępowania wykorzystując matczyne czynniki ryzyka oraz dane w postaci średniego ciśnienia tętniczego (MAP – *ang.* mean arterial pressure), indeksu pulsacji (oporu) w tętnicach macicznych (UtAS-PI – *ang.* uterine artery pulsatility index), osocznego poziomu łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF – *ang.* placental growth factor). W ten sposób uzyskano w I trymestrze ciąży wskaźnik wykrywalności PE przed tygodniem ciąży 32-gim na poziomie – 90%, zaś przed tygodniem 37-mym na poziomie 75% (z kolei nie rozumiem dlaczego skumulowany wskaźnik wykrywalności jest wyższy przed tygodniem 32-gim a niższy przed tygodniem 37-mym).

Omawiając pierwszą publikację z przedstawionego do oceny osiągnięcia (Litwinska i wsp., *Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19-24th weeks' gestation, Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52:365-372) habilitantka niejako przejmując system wypracowany w ramach Fundacji Medycyny Płodowej dodając jednak jeszcze jeden czynnik, tj. rozpuszczalnej formy osoczkowej kinazy tyrozynowej (sFlt-1 – *ang.* serum soluble fms-like tyrosine kinase-1). Na podstawie analizy wyżej wymienionych czynników, kobiety z PE były stratyfikowane do grup wysokiego, pośredniego i niskiego ryzyka. Grupa wysokiego ryzyka wymagałaby ścisłego monitorowania ciśnienia i białkomoczu w tygodniach ciąży 24-31. Pacjentki z grupy pośredniego ryzyka wymagałyby powtórnego oszacowania ryzyka (wraz z pacjentkami wysokiego ryzyka, które dotąd nie rozwiązały przedwcześnie ciąży) około 32 tygodnia ciąży, tak aby zidentyfikować podgrupę z wysokim ciśnieniem i białkomoczem dla ścisłego monitorowania w tygodniach 32-35. Wszystkie ciążę wymagałyby powtórnego oszacowania ryzyka PE około 36 tygodnia, tak aby zaplanować sposób porodu i dalszego monitorowania. Badania były przeprowadzone prospektywnie w grupie 16254 pacjentek z jednoplodowymi ciążami. Indywidualny czynnik ryzyka ustalany był dla pacjentek z PE (obowiązkowe badanie ultrasonograficzne), wobec porodu przed 32 tygodniem ciąży lub przed 36 tyg ciąży, w oparciu o model kompetytywnego ryzyka, biorąc pod uwagę uprzednią historię położniczą oraz charakterystykę czynnika matczynego i dane z wielokrotności median (MoM – *ang.* multiples of the median) dla czynników MAP, UtA-PI, PIGF oraz sFlt-1. Różne punkty odcięcia przyjęto dla stratyfikacji podgrup wysokiego, pośredniego i niskiego ryzyka. Jednocześnie analizowano porody u pacjentek z PE w dystrybucji wystąpienia porodu w okresie przed 32 tygodniem ciąży lub 32-36+6 tygodniem. Spośród badanej populacji 16 254 pacjentek ustalono, że 467 pacjentek (2.9%) ujawniło stan przedrzucawkowy – w tym 23 pacjentki (ok. 5%) rozwiązały się przed upływem 32 tygodni, 58 (ok. 12%) miało poród pomiędzy tygodniami 32 a 35 i 386 pacjentek (ok. 83%) rozwiązało się powyżej 36 tygodnia ciąży. Używając punktów odcięcia ryzyka dla ciąż ukończonych przed 32 tygodniem oraz przed upływem 36 tygodni ciąży ustalono odsetek pacjentek z PE należących do grupy wysokiego ryzyka na 1%. Przy czym odsetek wykrywanych przypadków PE w tej grupie (czyli w grupie obarczonej najwyższym stopniem ryzyka) wyniósł 35% posługując się jedynie czynnikami matczynymi i średnią wartością ciśnienia MAP), do 78% posługując się oboma czynnikami i dodając indeks oporu w tętnicach macicznych oraz uzyskując 100% wykrywalności kiedy do wszystkich przedtem wymienionych czynników dodano wartości poziomu osocznego łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) – przy czym rozpuszczalny czynnik kinazy tyrozynowej nie miał tu decydującego znaczenia. Podobnie naliczając wykrywane odsetki w badanej populacji przy powtórным oszacowaniu ryzyka w 32 tygodniu ciąży i odsetek (w tej populacji) rozwiązanych ciąż pomiędzy 32 oraz 35+6 tyg – szacowanie odsetków wyniosło odpowiednio poziomy 18% i 79% dla czynników matczynych plus MAP i dochodziły do 10% oraz 90% przy uwzględnieniu wszystkich badanych czynników (MAP, UtA-PI, PIGF), przy czym sFlt-1 nie miał tu decydującego znaczenia. Reasumując wnioski końcowe wynikające z tej pracy wskazują na skonstruowanie nowej piramidy oceny ryzyka dla pacjentek z PE w okresie 19-24 ciąży stratyfikując taką populację na taką, która wymaga intensywnego monitorowania pomiędzy 24

a 31 tygodniem ciąży oraz taką, która wymaga powtórnego oszacowania około 32 tygodnia ciąży.

Mam problem z Publikacją nr 2, a właściwie z jej konfrontacją z tekstem Autoreferatu i zawartym w niej wskaźnikami, do których zresztą przejdę w dalszym ciągu Recenzji. Zgadzam się z wstępnymi uzasadnieniami habilitantki, że stan przedrzucawkowy jest skutkiem nieprawidłowego procesu placentacji, a właściwie unaczynienia łożyska – źle przebiegający proces może objawić się zwiększonym oporem przepływu w tętnicach macicznych – zarówno w innych ciążach powikłanych jak i w ciążach u pacjentek z PE. Stąd Fundacja Medycyny Płodowej w Londynie słusznie wprowadziła algorytm uwzględniający indeks pulsacji (oporu) w tętnicach macicznych. Jednak o tyle, o ile w poprzedniej pracy stratyfikującej diagnozę pacjentek z PE dowiedzieliśmy się, że pojedyncze indeksy nie mają sensu (optymalną wydaje się kombinacja macicznych czynników ryzyka z wartościami MAP, UtA-PI i PIGF), to rozpatrywanie wpływu pojedynczego czynnika w postaci UtA-PI w publikacji nr 2 (Litwinska i wsp., Stratification of pregnancy care based on risk of pre-eclampsia derived from uterine artery Doppler at 19-24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;58:67-76) jest w moim odczuciu sztucznym zabiegiem. Jak pisze dalej habilitantka (i w publikacji i w Autoreferacie) przedstawiono 2 cele badawcze, pierwszym z nich było różne (statystycznie) usytuowanie indeksu pulsacji w tętnicach macicznych i ocena jego użyteczności wobec optymalnego modelu predykcyjnego rozwoju stanu przedrzucawkowego w drugim trymestrze ciąży. Porównano skuteczność badań przesiewowych czynnika UtA-PI obierając a) ustalone punkty odcięcia (dla wspomnianej patologii wobec wartości z kontroli) indeksu b) punktów odcięcia wyrażonych górnymi percentylami dostosowanymi do wieku ciążowego c) modelu kompetycyjnych ryzyk opartego o maciczne czynniki ryzyka i indeks UtA-PI d) modelu kompetycyjnych ryzyk opartego o kombinację macicznych czynników ryzyka, indeksu UtA-PI oraz średniego ciśnienia ciążowego. (Szkoda, że ten porządek obranych wartości badań został odwrócony w Dziale Wyniki omawianej publikacji). Drugim celem było ustalenie wartości referencyjnych dla pomiaru przepływu w tętnicach macicznych w zależności od wieku ciążowego. Na podstawie danych wytyczonych dla pacjentek z PE pomiędzy 19 a 24 tygodniem ciąży, zwłaszcza pomiarów UtA-PI oraz kombinacji czynników macicznych z UtA-PI i MAP populację 96 678 pacjentek przydzielono do 4 grup – bardzo wysokiego, wysokiego, pośredniego i niskiego ryzyka. Przyjęta metodologia zakładała nieinterwencyjne badanie prospektywne pacjentek zgłaszających się na badanie ultradźwiękowe. Indywidualne ryzyko rozwoju PE przed upływem 36 tygodnia ciąży oszacowano na podstawie modelu kompetycyjnych ryzyk modyfikując wstępny rozkład wieku ciążowego, w którym doszło do porodu u pacjentek z PE (co uzyskano z charakterystyki czynników macicznych i zwłaszcza historii medycznej) w połączeniu z wielokrotnością median uzyskanych dla indeksu UtA-PI oraz MAP. Użyto różne punkty odcięcia do zakwalifikowania populacji pacjentek do wspomnianych 4 kategorii ryzyka dla wykrycia z 80%, 85%, 90% i 95% skutecznością dla analizowanych przypadków porodu u pacjentek z PE przed 28, 32 i 36 tygodniem. Skalibrowanie ryzyka dla wystąpienia PE przed 36 tygodniem ciąży (uwzględniając kombinację czynników macicznych, wielokrotności mediany indeksu UtPI oraz wielokrotności mediany czynnika MAP) uzyskano poprzez przewciwstawienie faktycznie obserwowanej częstości PE u pacjentek wobec wartości przewidywanych. Monitorując wspomnianą populację 96678 kobiet z pojedynczą ciążą uzyskano wynik 3% kobiet z PE (n=2866) spośród, których tylko 0,5% (n=467) zakończyło ciążę przed 36 tygodniem. Przy założeniu identyfikacji przesiewowej na poziomie 90% dla porodów u kobiet z PE przez 28, 32 i 36 tygodniem ciąży przynależność do ustalonych kategorii ryzyka (bardzo, wysokiego, wysokiego, pośredniego i niskiego) wynosiła dla wariantu kombinacji czynników macicznych oraz wielokrotności mediany indeksu UtA-PI oraz MAP jak następuje: 2,4%, 3,9%, 17,8% oraz 75,9%, dla uwzględnionych czynników macicznych oraz wielokrotności mediany indeksu UtA-PI odpowiednio -6,0%, 3,0%, 21%, oraz 70%. Jeśli zaś badania przesiewowe oparte były o ustalone wartości odcięcia indeksu UtA-PI – odpowiednio 5,7%, 7,5%, 49,8% oraz 37,0% i oparte o percentylowe wartości odcięcia dla indeksu UtA-PI – 6,9%, 5,2%, 49,00% oraz 38,9%. Przy walidacji modelu predykcyjnego wartości uzyskane w oparciu o kombinację czynników macicznych i wielokrotności mediany dla indeksu UtA-PI i

czynnika MAP wykazywały na wykresie kalibracyjnym największą zgodność pomiędzy ryzykiem przewidywanym dla PE wobec obserwowanego (co jak nadmieniałem wcześniej było do przewidzenia już przed podjęciem badań). Niemniej jest jeden duży niedostatek Autoreferatu wobec wykazywanych wartości kwalifikacji do 4 kategorii ryzyka – albowiem moje wartości cytowane są z oryginalnej publikacji – i jak łatwo zliczyć dają we wszystkich przypadkach 100% dla wszystkich 4 kategorii razem, natomiast habilitantka cytuje w Autoreferacie dane tylko dla 3 grup (różnych kategorii ryzyka) i nie wiem zupełnie skąd one są brane – natomiast w żadnym wypadku w tej publikacji nie analizowano 3 grup ryzyka a 4 – tak jak wiernie opisuje habilitantka będąc pierwszą autorką tej publikacji (i do pewnego momentu pokrywa się także w Autoreferacie) – po czym podaje w Autoreferacie błędne i zupełnie inne dane – w żadnym razie nie odpowiadające danym z publikacji nr 2 – no i rzecz jasna nie tworzą one wymaganej sumy 100% klasyfikowanych przypadków!!! Wnioski wypływające z analizy opublikowanych danych o tyle mnie niepokoją (publikacja oryginalna), że nagle postulują one badania przesiewowe dla ujawnienia PE w 20 tygodniu ciąży?? (a nie jak słusznie podsumowuje habilitantka w swoim Autoreferacie pomiędzy 19 a 24 tygodniem, co wszak powtarza się w założeniach samej publikacji!!). No i rzecz jasna – najbardziej rozbudowany schemat przesiewowy oparty o kombinację czynników matczynych oraz wielokrotności median dla indeksu UtA-PI oraz MAP okazał się najbardziej wierny i precyzyjny dla kategoryzacji poszczególnych grup ryzyka u pacjentek z PE, wobec innych bardziej uproszczonych pomiarów opartych na indeksie UtA-PI.

Ostatnim elementem przedstawionego do oceny przedsięwzięcia jest udział czynników biochemicznych lub raczej wyselekcjonowanych biomarkerów w osoczu kobiet ciężarnych (Litwinska i wsp., *Contingent screening in stratification of pregnancy care based on risk of pre-eclampsia at 19-24 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; DOI:10.1002/uog.23742). Ten temat jest mi szczególnie bliski, ze względu na wcześniejsze badania własne osoczowego czynnika wzrostu łożyska (PIGF) oraz jego antagonisty rozpuszczalnej formy kinazy tyrozynowej 1, sFlt-1. Jak łatwo się domyślić zbalansowana równowaga pomiędzy tymi dwoma czynnikami jest warunkiem homeostazy dla rozwijającego się łożyska, zwłaszcza w aspekcie jego unaczynienia. W poprzednich własnych badaniach Recenzenta próbowaliśmy skorelować zachwianie tej równowagi wobec stopnia ryzyka ciąży zagrożonej i/lub płodu. Można się cieszyć, że po latach czynniki te przykuły uwagę innych grup badawczych i „rozwinęły się” do rangi biomarkerów. Waga łożyskowego czynnika wzrostu została zresztą dostrzeżona przez habilitantkę we wcześniejszych pracach dotyczących stratyfikacji poszczególnych grup ryzyka dla ciąży zagrożonej. Tutaj zarówno czynnik łożyskowy jak i rozpuszczalna forma kinazy tyrozynowej pełnią rolę fakultatywną w stratyfikacji ryzyka porodu na różnych etapach ciąży u pacjentek z PE, tj. przed 28, 32 lub 36 tygodniem ciąży. Badanie wagi obu biomarkerów odbywa się w pełnym algorytmie stratyfikacyjnym (jak w pracy nr 1), tj. przy użyciu oceny tzw. czynników matczynych, indeksu pulsacji tętnic macicznych – UtA-PI czy średniego ciśnienia krwi – MAP, we wszystkich ciążach, natomiast czynników osoczowych fakultatywnie (ekonomizacja procesu stratyfikacyjnego). Badanie, jak w przypadku dwóch pozostałych było prowadzone prospektywnie (nieinterwencyjnie) na grupie 37 886 kobiet z ciążą pojedynczą, zgłaszających się do rutynowych badań z włączeniem ultrasonografii w okresie pomiędzy 19 a 24 tygodniem ciąży. Optymalizację wydajności badań przesiewowych oparto o wykonane dodatkowo (przy wcześniej ustalonych, stałych poziomach odcięcia) pomiaru poziomów wymienionych czynników osoczowych dodanych do rutynowego algorytmu stratyfikacyjnego (czynniki matczyne, UtA-PI, MAP). Głównym punktem uzyskanych pomiarów było określenie wartości dodanej dla mierzonych poziomów czynników osoczowych i zdefiniowanie wielkości populacji (odsetkowo) kobiet z PE, dla których takie pomiary zwiększyłyby wydajność przesiewu. Z grupy obserwacyjnej 37 886 kobiet ustalono w badaniu przesiewowym 1130 z PE (3%), przy czym tylko 14 pacjentek spośród nich (1%) zakończyło ciążę porodem przed 28 tygodniem ciąży, 44 pacjentki (ok. 4%) przed 32 tygodniem ciąży i 160 pacjentek (14%) przed tygodniem 36. Obliczono dla każdej grupy ryzyka (ukończenie ciąży przed 28, 32, 36 tygodniem) najwyższy odsetek detekcji przy jednoczesnym najniższym mianie przesiewowych wyników dodatnich przy w pełni zastosowanym algorytmie z uwzględnieniem obu czynników

osoczowych. Jeśli współczynnik detekcji PE ustalono na poziomie 95% zakwalifikowanie do 3 wyznaczonych grup ryzyka wyniosło odpowiednio 0,1%, 0,9% oraz 18%. Jednocześnie ustalono, że maksimum wydajności przesiewu osiągniętego przy użycie pełnego algorytmu, z uwzględnieniem obu czynników osoczowych (spośród populacji badanej) u około 40% kobiet. Zatem określono badanie czynników osoczowych jako warunkowe dla osiągnięcia optymalnej stratyfikacji nie zaś obligatoryjne. To oczywiście ma wpływ na ekonomizację procesu przesiewowego – i autorzy – w tym habilitantka konkludują, że raczej te badania powinny być pominięte w grupie o najniższej wykrywalności PE – ja zaś osobiście uważam, że czynniki osoczowe winne być badane właśnie w grupie ciężarnych, u których uprzednio PE nie wykryto!!, jakkolwiek zaprzecza to idei ekonomizacji procesu przesiewowego.

W podsumowaniu uważam, że przedstawiony cykl badawczy w postaci osiągnięcia jest co najmniej wystarczający dla uzyskania promocji na stopień doktora habilitowanego, jakkolwiek nadal nie rozumiem dlaczego nie włączono do cyklu dwóch dalszych prac opublikowanych w *Ultrasound Obstet Gynecol* z roku 2017 i 2021 – chyba, że w jakiś sposób uzyskane i opublikowane wyniki się nakładały. Moim zdaniem habilitantka w sposób wystarczający udowodniła swoją samodzielność skrzętnie wyliczając swoje obowiązki w trakcie prowadzenia i planowania obserwacji, codzienną rekrutację pacjentek, prowadzenie bazy danych, interpretację wyników, ich statystyczną oprawę, wreszcie opracowanie pierwszej wersji manuskryptu, tzw. draft, którego następnie pozostaje pierwszą autorką. Znamienny jest też list bezpośredniego opiekuna naukowego grupy, który jest detaliczny, wyczerpujący i rekomendujący kandydatkę. Takie wyczerpujące listy rekomendacyjne świadczą o uznaniu dla pracy habilitantki, albowiem większość podobnych pism, z którymi miałem możliwość zapoznać się do tej pory, była raczej zdawkowa i mieszcząca się w kilku paragrafach. Sumaryczny wynik współczynnika oddziaływania dla omawianego osiągnięcia, IF ok. 20 uważam również za spełniający wymogi promocji na stopień doktora habilitowanego.

Na zakończenie warto wspomnieć, że łączny dorobek naukowy obejmuje kumulacyjny współczynnik oddziaływania ponad 50, z dużą dozą uaktywnienia się po uzyskaniu doktoratu. Jednocześnie habilitantka podkreśla ciągłość swojego rozwoju w aspekcie delegatury własnej jako przedstawiciela Fundacji Medycyny Płodowej obejmującej wykłady i warsztaty z zakresu implementacji badań przesiewowych w I trymestrze ciąży w Kazachstanie oraz prowadzenia licznych szkoleń (6) z zakresu diagnostyki ultrasonograficznej w Polsce, w latach 2018-2022. Od roku 2018 współpracuje z Sekcją Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego będąc wykładowcą i prowadząc szkolenie w warsztatach praktycznych – których to kursów/warsztatów naliczyłem ok 15-tu. Wygłaszała też wykłady na kursach szkoleniowych z perinatologii dla Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego. Ponad to od 2021 prowadzi seminaria oraz zajęcia praktyczne ze studentami V-go i VI-go roku Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie.

Dlatego też podsumowując ocenę całości dorobku naukowego Wnioskodawczyni, przedstawionego osiągnięcia w postaci cyklu 3 dobrze opublikowanych prac o zasięgu międzynarodowym, udokumentowanej pracy organizacyjnej i dydaktycznej wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dalsze procedowanie w celu nadania stopnia doktora habilitowanego, **doktorowi** n. med. **Magdalenie Litwińskiej**.

Maciej Kurpisz