



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 27.12.2021

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Anny Tarczyńskiej-Podrazy:

**„Wpływ wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu (IUGR)
lub nadciśnienie na pourodzeniowy stan noworodka”**

Współczesne położnictwo i perinatologia wkraczają w nową erę opieki nad kobietą w ciąży. Dostęp do nowoczesnych metod diagnostycznych, coraz głębsze zrozumienie mechanizmów prowadzących do rozwoju patologii położniczych pozwalają poprawiać wyniki i zmniejszać ryzyko powikłań. Bezpośrednim miernikiem efektów opieki są tzw. wyniki perinatalne do których zaliczamy między innymi umieralność i chorobowość noworodków.

Naszym celem jest poszukiwanie i opracowywanie metod diagnostycznych, które będą obniżać ryzyko najcięższych powikłań.

Kraje europejskie w większości mierzą się ze starzeniem społeczeństw oraz coraz późniejszym macierzyństwem. Z faktem tym związane jest wzrost odsetka takich powikłań jak cukrzyca, nadciśnienie, stan przedrzucawkowy czy niewydolność łożyska prowadzący do hypotrofii płodu zwanej też ograniczeniem wzrastania. Coraz częściej występujące schorzenia są przedmiotem szeregu opracowań naukowych, których celem jest odpowiedź, czy zastosowanie danej metody opieki poprawi efekty zdrowotne matki i dziecka.

Ograniczenie wzrastania płodu i nadciśnienie, a szczególnie stan przedrzucawkowy w niektórych przypadkach prezentują podobne zaburzenia biochemiczne, które pozwalają domniemywać, że dzielą wspólną patogenezę, a jedynie prezentacja kliniczna pozostaje odmienna. Zarówno hypotrofia jak i preeklampsja w części przypadków rozwija się na podłożu niewydolności łożyska wynikającej z niewłaściwej inwazji trofoblastu. Dotyczy to szczególnie zespołów objawiających się przed 34 tygodniem ciąży. W przypadku późniejszych brane są pod uwagę zarówno zbyt szybkie starzenie się łożyska jak i predyspozycja układu sercowo-naczyniowego matki. Zaburzenia inwazji trofoblastu mają miejsce w pierwszej połowie ciąży i prowadzą do najcięższych przypadków niewydolności łożyska, kończących się często skrajnie ciężkim wcześniactwem noworodka.

Dotychczasowe badania dość często wskazują, że zarówno ograniczenie wzrastania płodu z wczesnym początkiem oraz wczesna preeklampsja demonstrują zbieżne zaburzenia angiogenezy łożyskowej, które dzięki dostępności komercyjnych testów diagnostycznych mogą podlegać analizie. Zespoły kliniczne rozwijające się po 32-34 tygodniu ciąży cechują się już jednak znaczną odmiennością i mniejszym podobieństwem, choć rzeczywiście ten aspekt badawczy wydaje się bardzo interesujący. Wielu badaczy uznaje również, że nadciśnienie ciążowe to jednostka tożsama ze stanem przedrzucawkowym, twierdzenie takie bywa często uzasadnione, gdyż nadciśnienie bywa pierwszym objawem klinicznym po którym pojawiają się kolejne.

Biorąc pod uwagę powyższy wywód z dużym zaciekawieniem zasiadłem do recenzji rozprawy doktorskiej lekarz Anny Tarczyńskiej-Podrazy pt. „Wpływ wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu (IUGR) lub nadciśnienia na

pourodzeniowy stan noworodka". Autorka podjęła się porównania ciąż o przebiegu fizjologicznym z ciążami powikłanymi hypotrofią i/lub nadciśnieniem ciążowym. Przedmiotem analizy były metody diagnostyczne ultrasonografia i kardiokografia. Końcowymi parametrami analizy był stan urodzeniowy i pourodzeniowy noworodków.

Metody monitorowania stanu płodów opierają się obecnie na wykorzystaniu przede wszystkim metod biofizycznych w tym ultrasonografii i kardiokografii. Lekarka Anna Tarczyńska-Podraza podjęła się analizy szeregu parametrów diagnostycznych, celem oceny ich wartości i wpływu na stan urodzeniowy noworodków. Badane parametry to przepływy Dopplera w tym tętnicy pępowinowej, tętnicy mózgu środkowej, tętnicach macicznych oraz kardiokografii, zmienność krótkoterminowa (STV), oscylacja zapisu, obecność deceleracji. Wśród parametrów oceny stanu noworodka analizowano punktację skali APGAR, wartość pH krwi pępowinowej, niedobór zasad BE a także liczbę dni hospitalizacji noworodka oraz pobytu na oddziale intensywnej terapii (ICU).

Materiał badawczy stanowiło 130 kobiet ciężarnych, które pierwotnie zostały podzielone na 3 grupy. Jednakże analizy dokonano konsolidując pacjentki w ciążach powikłanych ograniczeniem wzrastania i nadciśnieniem ciążowym. Doktorantka jasno precyzuje kryteria włączenia i wyłączenia do grupy badanej, metodyka prowadzonych działań została starannie zaplanowana i opisana. Do oceny wyników wykorzystano standardowe metody statystyczne. Dobór grupy kontrolnej i badanej został starannie dopasowany pod względem wieku i drogi porodu. Wyniki przedstawiono z wykorzystaniem opisu danych, tabel i rycin, które zostały atrakcyjnie skonstruowane. Uwagi co do metodyki oraz zaprezentowanych wyników przedstawię w dalszej części recenzji

W ocenie merytorycznej doktorantka potwierdziła istniejące różnice w ocenie badań dopplerowskich pomiędzy grupą kontrolną, a grupą badaną. Dotyczyło to zarówno przepływów w tętnicach pępowinowych, macicznych i mózgu środkowej. Zasadnicze różnice zostały odnotowane w uznanych parametrach diagnostycznych, przede wszystkim wskaźniku pulsacji. Różnice zostały również odnotowane w krytycznych parametrach kardiograficznych to jest oscylacji zapisu kardiokograficznego, zmienności krótkoterminowej czy obecności oscylacji milczącej.

Analizowane parametry urodzeniowe noworodków były statystycznie gorsze w grupie badanej co nie jest zaskoczeniem i dotyczyło to zarówno parametrów biochemicznych krwi, masy urodzeniowej czy dni hospitalizacji.

Potwierdzono że parametry zapisu kardiogramu takie jak STV korelują z parametrami urodzeniowymi noworodków co również jest potwierdzeniem dotychczasowych doniesień.

Ciekawym wynikiem jest brak związku CPR (wskaźnik mózgowo-pępowinowy) ze stanem urodzeniowym noworodków i analizowanymi u nich parametrami. Do tego wyniku odniosę się w uwagach w dalszej części recenzji.

Należy zwrócić uwagę, że doktorantka podjęła się analizy nowego parametru uwzględniającego trzy newralgiczne kompartmenty, które uczestniczą w redystrybucji krwi w sytuacjach i patologiach rozwijających się w konsekwencji niewydolności łożyska. Pierwszy kompartment odpowiadający za transport i dostarczenie krwi od strony matki. Mowa o tętnicach macicznych. Choć zdajemy sobie sprawę, że obraz w tętnicach macicznych jest jedynie pośrednim odzwierciedleniem w przedziale maciczno-łożyskowym, zmiany w przepływach w tych naczyniach są obecne w większości patologii, szczególnie tych rozwijających się przed 34 tygodniem ciąży. Uzupełnienie badań Dopplera o kolejne dwa naczynia tętnicę pępowinową pokazującą pośrednio stan drzewa kosmkowego oraz tętnicę mózgu środkową będącą jednym z naczyń odzwierciadlającym redystrybucję krwi w organizmie płodu w kompleksowej analizie może być bardzo przydatne. Chciałbym jednak zwrócić uwagę na pewne aspekty, które należy wziąć pod uwagę przy kontynuacji badań. Indeks pulsacji jak i inne parametry w tętnicach macicznych uzależniony jest, o czym doktorantka wspomina, od lokalizacji łożyska. Zatem analiza osobno lewej i prawej tętnicy macicznej może być obarczone błędem, dlatego wartościowym rozwiązaniem jest wyliczenie średniego indeksu pulsacji z obu naczyń co pozwala uśrednić wyniki. Podobnie w przypadku oceny przepływu w tętnicach mózgowych optymalnie jest nie odnosić się do strony lewej czy prawej ale do bliższej bądź dalszej względem główicy co uzależnione jest położeniem i ustawieniem płodu.

W dyskusji doktorantka konfrontuje uzyskane wyniki z danymi literaturowymi umiejętnie starając się podkreślić wartość własnych obserwacji. Sama dyskusja w całości jest przeprowadzona starannie i poparta obszernie cytowaną literaturą..

Zaprezentowane wnioski są poprawnie zredagowane. Całość pracy świadczy o należytej staranności doktorantki i prowadzeniu procesu badawczego

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

1. Kluczowym elementem, który ma wpływ na wyniki i ostateczne wnioski ma dobór grup badawczych. Badane parametry zarówno dopplerowskie jak i kardiograficzne zmieniają się w czasie ciąży. Wiek ciążowy jest często wartością nadrzędną. Pokazało to na przykład badanie TRUFFLE I w którym określono różne wartości STV, które stanowią punkty odcięcia będące wskazaniem do zakończenia ciąży, podobnie zmienia się wartość wskaźników pulsacji w tętnicach pępowinowych i macicznych. Tendencja jest malejąca wraz z rozwojem ciąży. Sugeruję zatem w dalszych badaniach uwzględnienie wieku ciążowego w doborze grup. Parametr ten jest kluczowy w prowadzonych tego typu analizach, będzie on miał jednocześnie znaczenie w ocenie stanu noworodka.
2. Obecnie kontynuowane jest jedno z większych badań randomizowanych w Europie pod nazwą TRUFFLE II jego celem jest określenie jest jaką rolę w podejmowaniu decyzji może mieć wskaźnik UCR, który jest dość zbliżony w parametrem CPR opisywanym w pracy doktorantki. Szczerze polecam odniesienie się do metodyki tego badania, szczególnie, że wstępne wyniki sugerują iż wskaźnik pępowinowo-mózgowy może jednak mieć znaczenie w ocenie stanu płodu i noworodka.
3. Jeśli praca doktorantki będzie kontynuowana sugerowałbym wykorzystanie w analizie wspólnie parametrów ultrasonograficznych i kardiograficznych, jak wspominałem wcześniej trzy kompartmenty są wartością dodaną uzupełnienie ich o np. zmienność krótkoterminową z uwzględnieniem wieku ciążowego mogłoby się okazać wartościowym narzędziem diagnostycznym. Zachęcam zatem doktorantkę do podjęcia takiego wyzwania.

Całość pracy jest starannie przygotowana, numeracja stron, podpisy rozdziałów, tabel bardzo ułatwiają lekturę, drobne potknięcia nie wpływają na ocenę przygotowanej pracy.

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.). Mam więc zaszczyt wnieść do Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie rozprawy Pani Anny Tarczyńskiej-Podrazy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



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

27.12.2021 Szczecin