

Płock dnia 30 listopada 2022 roku

Prof. dr hab.n.med. Witold Malinowski  
Akademia Mazowiecka w Płocku  
Wydział Nauk o Zdrowiu Zakład Położnictwa  
Plac Generała Jarosława Dąbrowskiego 2, 09-402 Płock  
E-mail: [witold05@op.pl](mailto:witold05@op.pl); Tel: 600 850 073

Dziekanał Wydziału Nauk o Zdrowiu

wspłynęło dnia 03.12.2022

RPL/11532/2022



**Recenzja**  
**rozprawy doktorskiej w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu.**

**Dyscyplina nauki o zdrowiu**  
**lek. med. Jacka Borowskiego**

**pt. „Wymiar ciemieniowo-siedzeniowy jako czynnik**  
**predykcyjny płci płodu”**

U pacjentek z rodzinnym wywiadem w kierunku chorób sprzężonych z płcią bardzo ważne jest określenie płci płodu w pierwszym trymestrze ciąży. W chorobach dziedziczonych recesywnie z chromosomem X biorą udział wyłącznie płody męskie, a w nadnerczowym przeroście wrodzonym - wyłącznie płody żeńskie. Wczesne określenie płci płodu, poza zaspokojeniem ciekawości rodziców, może zatem pomóc w zapobieganiu niepotrzebnym procedurom inwazyjnym u pacjentek zagrożonych recesywnymi chorobami sprzężonymi z chromosomami X, ocenie zygotywności w ciążach bliźniaczych oraz wykluczeniu kontaminacji komórkami matki podczas pobierania próbek z kosmówki. Najbardziej ostateczną metodą określenia płci zarodka jest biopsja kosmówki pod kontrolą USG, ale jest to procedura inwazyjna, obarczona 0,5% do 1,0% szansą utraty płodu. Inną metodą określenia płci jest analiza bezkomórkowego DNA płodu we krwi matki. Jest to uważane za procedurę nieinwazyjną, ale jest kosztowną i nie jest dostępną we wszystkich miejscach przebywania ciężarnej.

Najprostszą nieinwazyjną techniką określenia płci płodu jest ultrasonografia, ale wykonywana dopiero w drugim trymestrze z zastosowaniem kryteriów morfologicznych (prącie i moszna u płci męskiej oraz wargi sromowe większe i mniejsze u żeńskiej). Przy braku nieprawidłowości płci ta łatwa i dostępna technika jest w 100% dokładna, ale dopiero po 20 tyg. ciąży. Przed drugim trymestrem dokładność określania płci płodu za pomocą USG spada z powodu czynników biologicznych, takich jak mały rozmiar i niewystarczająca różnica między narządami płciowymi lub z powodu czynników technicznych, takich jak trudność prawidłowego określenia płaszczyzny środkowej.

Pod koniec lat 90. XX wieku opracowano nową technikę określania płci płodu już w pierwszym trymestrze. Polegała ona na pomiarze kąta nachylenia guzka płciowego do rdzenia kręgowego. Zwolennicy tej metody uważają, że gdy kąt nachylenia jest większy niż 30 stopni, istnieje duże prawdopodobieństwo, że płód jest płci męskiej. Jeżeli natomiast guzek jest bardziej równoległy, powinniśmy spodziewać się dziewczynki. Po 13 tyg. ciąży procedura ta ma czułość 100% dla określenia płci, ale jej czułość poniżej tego tygodnia jest niestety niska.

Morfogeneza płci jest zjawiskiem dynamicznym, które zachodzi po 6 tyg. ciąży. Pomiar długości anogenitalnej (AGD), czyli odległości między ogonowym końcem płodu a podstawą genitaliów, czyli wyrostka płciowego, jest zależna od testosteronu, a tym samym od płci. AGD u samców jest większe niż u samic. W modelach zwierzęcych odległość ta reprezentuje płodową ekspozycję na androgeny podczas maskulinizacji. U ludzi AGD u noworodków płci męskiej jest ponad dwukrotnie większe niż u kobiet. Różnica ta jest znacząca aż do 24-30 miesiąca życia, po czym zmniejsza się aż do dorosłości.

Diagnostyka prenatalna oferuje szerokie spektrum badań możliwych do przeprowadzenia na różnych etapach zaawansowania ciąży w celu wczesnego rozpoznania wad wrodzonych. Wykrycie nieprawidłowości anatomicznych *in utero* i postnatalna weryfikacja rozpoznania w sposób istotny zmniejszają u dziecka ryzyko związane z nasileniem się objawów ewentualnej nieprawidłowości rozwojowej. Szczególnie ważne jest, w przypadku podejrzenia chorób genetycznych sprzężonych z płcią, wiarygodna, jak najwcześniejsza informacja o płci płodu. Stosowane metody inwazyjne obarczone są ryzykiem utraty ciąży.

Wiadomo, iż każde postępowanie profilaktyczne pozostaje skuteczne jedynie wówczas, gdy zostanie odpowiednio wczesnie rozpoznane i wdrożone. Dotyczy to także chorób sprzężonych z płcią. Z tych też powodów od wielu lat prowadzone są badania mające na celu identyfikację płci płodu w jak najwcześniejszym okresie ciąży, metodami najmniej inwazyjnymi i najbardziej wiarygodnymi. W chwili obecnej wymagania takie spełnia badanie ultrasonograficzne.

W Polsce bardzo rzadko przedstawiane są rozprawy doktorskie z zakresu predykcji płci płodu za pomocą badania ultrasonograficznego. Diagnostyki płci na podstawie oceny wymiaru ciemieniowo-siedzeniowego nie spotkałem w polskiej literaturze medycznej. Jest to o tyle istotne, że wymiar ten jest powszechnie wykonywany w trakcie każdego badania usg w I trymestrze ciąży. Dlatego uważam, że z uznaniem należy przyjąć rozprawę doktorską lekarza Jacka Borowskiego. Podjął On bowiem próbę przeprowadzenia obiektywnej oceny znaczenia pomiaru CRL płodu jako czynnika pozwalającego na wczesną predykcję płci płodu. Praktyczne znaczenie tego badania jest nie do przecenienia. Uzyskane wyniki mogą bowiem być podstawą do dalszych badań przedklinicznych, a być może do przyszłego klinicznego ich zastosowania w prognozowaniu wystąpienia chorób sprzężonych z płcią i przyczynić się do obniżenia częstości wykonywania badań inwazyjnych. Jest to o tyle istotne, że wywołanie poronienia ciąży prawidłowo rozwijającej się, w następstwie biopsji trofoblastu, stanowi dla matki na tyle przeżycia emocjonalne, że często prowadzącą do ciężkiej depresji.

Przedstawiona mi do oceny praca ma właściwą konstrukcję i zawiera 115 strony wydruku komputerowego. Podzielona jest na 10 rozdziałów: wykaz stosowanych skrótów, wstęp, metody determinacji płci płodu w pierwszym trymestrze ciąży, cel pracy, materiał i metody badawcze, charakterystyka badanej populacji próbnej, wyniki badań, omówienie wyników i dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz piśmiennictwa, a także spis tabel, rysunków, zdjęć i załącznik zawierający dane podlegające analizie.

We wstępie Autor obszernie przedstawia przegląd piśmiennictwa i wyjaśnia w sposób zrozumiały trudne problemy związane z metodami determinacji płci płodu w pierwszym trymestrze ciąży za pomocą badania ultrasonograficznego, diagnostyki molekularnej DNA i biopsji kosmków trofoblastu.

W rozdziale „Założenie i cel pracy” Doktorant przedstawia ścisłą motywację podjęcia badań oraz precyzyjnie wyjaśnia cel badania, którym jest określenie możliwości oznaczania płci płodu w oparciu o badanie wymiaru CRL, a także roli czynności serca płodu, korelacji objętości pęcherzyka ciążowego, objętości płodu oraz masy urodzeniowej, jako determinanta płci płodu.

W rozdziale „Materiał i metodyka” lek. Jacek Borowski niezwykle przejrzysto przedstawia charakterystykę badanej populacji oraz kryteria włączenia ciężarnych do grupy badanej. W następnym rozdziale szczegółowo przedstawia charakterystykę badanej populacji (przebieg ciąży, porodu, stan zdrowia ciężarnej itp.) dla której wykonano badanie właściwe.

Badaniem usg objęto 240 kobiet w ciąży między 5. a 13. tygodniem jej trwania. Na jego przeprowadzenie uzyskano zgodę komisji bioetycznej przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Koszalinie (KB 1/10/2021 z dnia 27.10.2021). Grupa ta stanowi wartościowy i reprezentatywny materiał badawczy. Tym bardziej, że wszystkie badania ultrasonograficzne zostały przeprowadzone przez tego samego lekarza (Autora) posiadającego certyfikat wydany przez Fetal Medicine Foundation (FMF).

Wyniki badań zostały przedstawione bardzo precyzyjnie i przejrzysto w 38 tabelach oraz na 36 kolorowych rycinach. Zamieszczenie krótkich uzupełniających opisów pod tabelami i rycinami sprzyja temu, że są one niezwykle czytelne i zrozumiałe. Przedstawione zdjęcia z badań usg struktur płodu pozwalają na lepsze zrozumienie metody badawczej. Zastosowane metody statystyczne zostały dobrane odpowiednio do prowadzonych obliczeń.

Uzyskane wyniki badań jednoznacznie wskazują, że istnieje korelacja pomiędzy wymiarem CRL a płcią płodu w badanym przedziale. Po 7 tygodniu ciąży stwierdzono statystycznie istotny szybszy rozwój płodów męskich niż żeńskich. Ponadto stwierdzono szybszą akcję serca u płodów męskich niż żeńskich, a także objętość pęcherzyków ciążowych i płodów.

W rozdziale „Dyskusja” lek. med. Jacek Borowski wyczerpująco i krytycznie omówił własne wyniki i porównuje je z badaniami innych autorów. Nie unika trudnych tematów, nawet wówczas, gdy Jego wyniki są rozbieżne z tymi z literatury.

Doktorant wyprowadza 7 wniosków. Wnioski formułowane są zwięźle i trafnie podsumowują uzyskane wyniki. Podkreślić należy, że nie są one powtórzeniem wyników w punktach, lecz dobrze przemyślanym ich uogólnieniem.

Piśmiennictwo obejmuje aż 176 pozycji, w znakomitej większości z ostatnich lat. Autor docenił również dorobek badaczy polskich, o czym świadczą 4 cytowane pozycje.

Streszczenie pracy zredagowane jest prawidłowo i zawiera wszystkie najważniejsze elementy rozprawy.

Co do uwag krytycznych i obowiązku recenzenta muszę odnotować, że Autor nie ustrzegł się kilku drobnych potknięć literowych. Np. na stronie 17 jest **CRL 0,29-7,38 mm a winno być cm**. Zauważone przeze mnie te mało istotne niedociągnięcia postrzegam raczej jako potknięcia redakcyjne, które w niczym nie umniejszają wartości naukowej przedstawionej mi do oceny pracy. Poza tym, jako recenzent, pragnę podkreślić, iż praca została napisana bardzo czytelnie, poprawnie stylistycznie i z dużą znajomością tematu.

Reasumując, rozprawa stanowi samodzielne opracowanie tematu, posiadając jednocześnie dużą wartość poznawczą i praktyczną. Na podkreślenie zasługuje fakt, że Autor wykazuje bardzo dużą znajomość i doświadczenie w diagnostyce usg. Jego wiedza na temat badania we wczesnym okresie ciąży jest godna podziwu. Jest również dojrzałym badaczem, rozważnie oceniającym efekty swojej pracy. Można zatem stwierdzić, że lekarz Jacek Borowski w pełni wywiązała się z podjętego, niezwykle trudnego zadania, a Jego rozprawa doktorska wzbogaca polskie piśmiennictwo w zakresie predykcji płci płodu za pomocą badania ultrasonograficznego w I trymestrze ciąży.

Przedstawiona mi do oceny praca lekarza Jacka Borowskiego pt. „Wymiar ciemieniowo-siedzeniowy jako czynnik predykcyjny płci płodu” spełnia wszystkie kryteria stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Rozprawę oceniam bardzo wysoko i gratuluję promotorowi Panu prof. Markowi Bulsie i Doktorantowi podjęcia i opracowania niezwykle ważnego dla praktyki zagadnienia, a które ciągle stanowi poważny problem diagnostyczny we współczesnym położnictwie.

Wnioskuje do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie lek. med. Jacka Borowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Zwracam się również z prośbą o uznanie pracy za wyróżniającą.

Płock dnia 30 listopada 2022 roku

prof. dr hab. med. WITOLD MALINOWSKI  
specjalista ginekologii i położnictwa  
99-320 Żychlin, ul. Dąbrowskiego 15A  
1047205 tel. +48 899 850 073

Prof. dr hab.n.med. Witold Malinowski

Wydział Nauk o Zdrowiu  
Akademia Mazowiecka w Płocku.