

Płock dnia 9 maja 2023 roku

Prof. dr hab. n. med. Witold Malinowski
Wydział Nauk o Zdrowiu
Akademia Mazowiecka w Płocku

Recenzja
rozprawy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych
i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne
mgr Konrada Grzeszczaka

Chwila, w której kobieta dowiaduje się, że zostanie matką jest niewątpliwie w jej życiu momentem przełomowym. Jeżeli tej diagnozie towarzyszy stwierdzenie lekarza: "ciąża jest bliźniacza, trojaczka itd", to u niejednej wzbudzi ono dreszcz emocji i radosnego oczekiwania. Natomiast dla położnika i neonatologa wiadomość ta oznacza ciężę zagrożoną wystąpieniem wielu problemów medycznych, tak w okresie przed-śród- jak i poporodowym.

Od początku lat 70. ubiegłego stulecia obserwuje się na świecie wyraźny wzrost częstości występowania ciąży wielopłodowej. Istnieją przypuszczenia, że w roku 2050 co druga ciąża będzie ciążą wielopłodową. Stąd też coraz częściej zaczyna się mówić o czekającej nas „epidemii” ciąż wielopłodowych. Zatem ciążę wyższej krotności i ich konsekwencje stanowią i nadal będą stanowić istotny problem położniczo-neonatologiczny, zbyt mało jeszcze doceniany w Polsce.

Najczęstszym, a zatem najistotniejszym powikłaniem ciąży wielopłodowej jest jej przedwczesne zakończenie. Jak wykazały badania, poród przedwczesny pozostaje jedną z głównych przyczyn umieralności okołoporodowej płodów i noworodków. Ponadto, dzieci z takich ciąż obciążone są wyższym ryzykiem zachorowalności okołoporodowej, a zwłaszcza wystąpieniem RDS, BPD, NEC, retinopatii wcześniaczej, czy też mózgowego porażenia dziecięcego.

Poród przedwczesny nie zawsze jest możliwy do zahamowania. Czasami stopień jego zaawansowania jest tak duży, że uniemożliwia podjęcie odpowiednich przygotowań do porodu noworodka. Wiadomo, iż każde postępowanie profilaktyczne pozostaje skuteczne jedynie wówczas, gdy zostanie odpowiednio wcześnie wdrożone. Z tych też powodów od wielu lat prowadzone są badania mające na celu identyfikację czynników, które pozwoliłyby na odpowiednio wczesną i wiarygodną predykcję porodu przedwczesnego. Czynników, mających przydatność kliniczną w codziennej praktyce klinicznej.

Powszechnie uważa się, że w ciąży bliźniaczej zapotrzebowanie na witaminy i składniki mineralne jest większe, niż w ciąży pojedynczej, a pogląd taki opiera się na hipotezie o szybszym

wykorzystywaniu zapasów ustrojowych matki i większym ryzyku niedoborów. Jednakże, pomimo zwiększającej się częstości ciąży wielopłodowych w literaturze naukowej istnieje olbrzymia dysproporcja, pomiędzy ilością badań żywieniowych u kobiet w ciąży pojedynczej i bliźniaczej. Bardzo ubogie dane powodują zatem, że teorii o wyższym zapotrzebowaniu nie można stanowczo potwierdzić, ani też odrzucić.

Już 20 lat temu piśmiennictwo naukowe sygnalizowało problem braku zaleceń, dotyczących żywienia kobiet w ciąży bliźniaczej i do dzisiaj niewiele się zmieniło. Wciąż nie ma wystarczających danych, czy niedobory w ich diecie lub w organizmie występują częściej albo, jak bardzo są nasilone.

Bez wyników badań, dotyczących wysycenia organizmu w makro- i mikroelementy, które są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmów żywych trudno jest oszacować rzeczywiste potrzeby organizmu i wiarygodnie określić, czy podejście do suplementacji u kobiet w ciąży pojedynczej i wielopłodowej powinno być takie samo. Oznacza to, brak podstaw do rzetelnych zaleceń, w odniesieniu do spożycia składników mineralnych z dietą oraz ich uzupełnienia w postaci preparatów. Dostarczenie odpowiedniej ilości niezbędnych składników może zmniejszyć ryzyko wystąpienia wad rozwojowych płodu i porodu przedwczesnego.

W literaturze opisano także prawdopodobny związek pomiędzy niedostateczną aktywnością enzymów antyoksydacyjnych i występowaniem działań niepożądanych w ciąży. W czasie ciąży w organizmie matki zachodzą liczne zmiany adaptacyjne, w tym anatomiczne, fizjologiczne i metaboliczne, które prowadzą między innymi do wzrostu produkcji reaktywnych form tlenu (RFT). Wolne rodniki są niezbędne do prawidłowego przebiegu wielu procesów życiowych, w tym regulacji ekspresji genów, procesów fosforylacji białek oraz regulacji stężenia Ca w komórkach. Wyniki wielu badań dowodzą, że stres oksydacyjny ma niekorzystny wpływ na organizm kobiety, przebieg ciąży i rozwój płodów. Prowadzi do nieprawidłowej czynności łożyska w konsekwencji powodując zaburzenia zaopatrzenia płodu w tlen i substancje odżywcze. Może być przyczyną poronień, wad rozwojowych płodu, przedwczesnego porodu i niskiej masy urodzeniowej noworodka.

W Polsce rzadko przedstawiane są rozprawy doktorskie z zakresu ciąży wielopłodowej. Jeszcze rzadziej dotyczące oceny stężenia wybranych pierwiastków i parametrów stresu oksydacyjnego w popłodach pochodzących z tych ciąż. Dlatego uważam, że z uznaniem należy przyjąć rozprawę doktorską mgr Konrada Grzeszczaka. Podjął On bowiem próbę przeprowadzenia oceny stężeń pierwiastków, w tym żelaza (Fe), cynku (Zn), miedzi (Cu), wapnia (Ca), potasu (K), sodu (Na) i magnezu (Mg) oraz oceny parametrów stresu oksydacyjnego i skuteczności ochrony antyoksydacyjnej w popłodach (łożysku, pępowinie i błonach płodowych) pobranych od kobiet z ciąży wielopłodowej i porównania ich z czasem trwania ciąży. Praktyczne znaczenie tego badania jest nie do przecenienia. Uzyskane wyniki mogą bowiem przyczynić się do opracowania i wdrożenia optymalnych zasad dotyczących wysycenia organizmu w makro- i mikroelementy i przyczynić się do obniżenia odsetka powikłań u noworodków urodzonych przedwcześnie. Jest to o tyle istotne, że trwałe uszkodzenie dziecka urodzonego przedwcześnie, wymagającego wieloletniej rehabilitacji, stanowi jedno z poważniejszych powikłań położniczych, mając nierzadko swój finał na sali sądowej.

Przedstawiona mi do oceny praca ma właściwą konstrukcję i zwiera 168 stron wydruku komputerowego. Podzielona jest na 9 rozdziałów: wprowadzenie, wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metodyka, wyniki badań, omówienie wyników i dyskusja, wnioski, streszczenie i piśmiennictwo. Zwiera również dwie bardzo interesujące publikacje Doktoranta, które ukazały się w czasopiśmie posiadających IF.

We wstępie Autor obszernie przedstawia przegląd piśmiennictwa i wyjaśnia w sposób zrozumiały trudne problemy związane z wpływem takich pierwiastków jak: żelaza (Fe), miedzi (Cu),

cynku (Zn), wapnia (Ca), potasu (K), sodu (Na) i magnezu (Mg) oraz stresu oksydacyjnego na wystąpienie wad rozwojowych płodu i porodu przedwczesnego.

W rozdziale „Założenia i cel pracy” Doktorant przedstawia ścisłą motywację podjęcia badań oraz precyzyjnie wyjaśnia założenia badania. Głównym celem badań była ocena stężenia pierwiastków żelaza (Fe), cynku (Zn), miedzi (Cu), wapnia (Ca), potasu (K), sodu (Na) i magnezu (Mg) oraz analiza parametrów stresu oksydacyjnego i skuteczności ochrony antyoksydacyjnej w łożysku, pępowinie i błonach płodowych uzyskanych od kobiet po porodzie wielopłodowym.

W rozdziale „Materiał i metody” mgr Konrad Grzeszczak przejrzysto przedstawia charakterystykę badanej populacji oraz kryteria wyłączenia i włączenia do poszczególnych grup.

Grupa badana obejmowała 21 ciąż bliźniaczych, w tym 14 dwukosmówkowych dwuowodniowych, 5 jednokosmówkowych dwuowodniowych, 2 jednokosmówkowe jednoowodniowe i jedną ciążę trojaczą dwukosmówkową trójowodniową. Wszystkie ciążę zostały zakończone cięciem cesarskim w Klinice Położnictwa i Ginekologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Kryteriami włączenia do badania były ciążarne i noworodki zdrowe, bez chorób okołoporodowych, z losowym doбором grupy. Wykluczono niemowlęta z niedokrwistością, nieprawidłowościami chromosomalnymi oraz wadami wrodzonymi. Grupa ta stanowi wartościowy i reprezentatywny materiał badawczy.

W badaniu określono korelacje pomiędzy stężeniami Fe, Cu i Zn w łożysku, pępowinie i błonach płodowych, a parametrami antropometrycznymi noworodków, stylem życia matki i wiekiem zakończenia ciąży.

Wyniki badań zostały przedstawione bardzo precyzyjnie i przejrzysto w 18 tabelach, a ponadto ilustrowane 17 rycinami. Zamieszczenie krótkich uzupełniających opisów pod tabelami sprzyja temu, że są one czytelne i zrozumiałe. Zastosowane metody statystyczne zostały dobrane odpowiednio do prowadzonych obliczeń.

W rozdziale „Dyskusja” mgr Konrad Grzeszczak wyczerpująco i krytycznie omówił własne wyniki i porównał je z badaniami innych autorów. Nie unika trudnych tematów, nawet wówczas, gdy Jego wyniki są rozbieżne z tymi z literatury. Bardzo istotnym aspektem dyskusji jest wykorzystanie nie tylko doniesień zagranicznych, ale także publikacji polskich.

Wnioski sformułowane są zwięźle i trafnie podsumowują uzyskane wyniki. Podkreślić należy, że nie są one powtórzeniem wyników w punktach, lecz dobrze przemyślanym ich uogólnieniem. Należy podkreślić, że Jego badania wnoszą nowe dane dotyczące stężenia Fe, Cu, Zn, Ca, Na, K i Mg, a także stężenia produktów peroksydacji lipidów oraz aktywności enzymów antyoksydacyjnych w łożysku, pępowinie i błonach płodowych kobiet w ciąży wielopłodowej. Wzrost lub spadek jednego pierwiastka może znacząco wpływać na działanie innych pierwiastków. Zatem Fe, Cu, Zn, Ca, Na, K i Mg mogą być obiecującymi biomarkerami, które mogą umożliwić przewidywanie powikłań związanych z ciążą, ponieważ odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu, a wszelkie zmiany ich stężenia mogą powodować interakcje niebezpieczne dla zdrowia matki i płodu.

Piśmiennictwo obejmuje 188 pozycji, w znakomitej większości z ostatnich lat. Autor wyraźnie docenia dorobek autorów polskich, o czym świadczy 12 cytowanych pozycji.

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

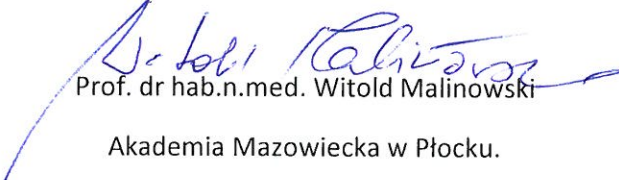
Co do uwag krytycznych i obowiązku recenzenta muszę odnotować, że Autor nie ustrzegł się, powszechnie jeszcze używanego określenia **ciąża mnoga**, zamiast **wielopłodowa**. Zauważone przeze mnie to mało istotne niedociągnięcia postrzegam raczej jako potknięcie redakcyjne, które w niczym nie umniejsza 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. Na podkreślenie zasługuje fakt, że Autor wykazuje bardzo dobrą znajomość problematyki ciąży wielopłodowej i roli stresu oksydacyjnego oraz stężenia pierwiastków w prawidłowym rozwoju ciąży i płodów. Jest również dojrzałym badaczem, rozważnie oceniającym efekty swojej pracy. Można zatem stwierdzić, że mgr Konrad Grzeszczak w pełni wywiązała się z podjętego, niezwykle trudnego zadania, a jego rozprawa doktorska w sposób istotny wzbogaca polskie piśmiennictwo w zakresie oceny stężenia pierwiastków i stresu oksydacyjnego w rozwoju ciąży wielopłodowej.

Przedstawiona mi do oceny praca mgr Konrada Grzeszczaka pt. „Ocena stężenia wybranych pierwiastków i parametrów stresu oksydacyjnego w popłodach pochodzących z ciąży wielopłodowych” spełnia wszelkie kryteria stawiane rozprawom na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu - Dyscyplina nauki medyczne. Rozprawę oceniam bardzo wysoko i gratuluję promotorowi Pani prof. dr hab. n. med. Danucie Kosik-Bogackiej i Doktorantowi podjęcia i opracowania niezwykle ważnego dla praktyki medycznej zagadnienia, które ciągle stanowi poważny problem we współczesnym położnictwie.

Wnioskuję do Rady Naukowej dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie mgr Konrada Grzeszczaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Zwracam się również z prośbą o uznanie pracy za wyróżniającą.

Płock 9 maja 2023 roku



Prof. dr hab.n.med. Witold Malinowski

Akademia Mazowiecka w Płocku.

prof. dr hab. med. WITOLD MALINOWSKI
specjalista ginekologii i położnictwa
99-320 Żychlin, ul. Dąbrowskiego 15A
1047205 tel. +48 600 850 073