

Recenzja rozprawy doktorskiej Joanny Ksel-Hryciów

„Ocena stężenia białka szoku termicznego HSP70 w odniesieniu do markera stanu zapalnego oraz czynników angiogennych w ciążach przebiegających z SGA, ciążach powikłanych wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostania płodów z późnym początkiem oraz w ciążach z późnym stanem przedrzucawkowym”.

Wewnątrzmaciczne zaburzenia wzrostania płodu oraz stan przedrzucawkowy nadal stanowią wyzwania dla medycyny perinatalnej, szczególnie w aspekcie diagnostyki, monitorowania oraz przewidywania momentu zakończenia ciąży. W etiopatogenezie tych powikłań coraz częściej wymienia się rolę stresu oksydacyjnego oraz stanu zapalnego, które prowadzą do nieprawidłowej angiogenezy w obrębie łożyska, co znacznie pogarsza jego funkcję. Oznaczanie wskaźnika angiogenezy sFlt-1/PIGF aktualnie staje się standardem w ośrodkach klinicznych w celu monitorowania pacjentek z rozpoznaniem stanem przedrzucawkowym. Udowodniono bowiem, że im wyższa jest wartość wskaźnika sFlt-1/PIGF tym krótszy jest czas od postawienia diagnozy stanu przedrzucawkowego do porodu. Wobec powyższego szukanie nowych markerów, mających znaczenie we wczesnej diagnostyce i monitorowaniu wewnątrzmacicznych zaburzeń wzrostania oraz stanu przedrzucawkowego wydaje się być zasadne. Wybór tematu rozprawy doktorskiej przez lekarz medycyny Joannę Ksel-Hryciów, należy uznać za bardzo trafny i ciekawy dla codziennej praktyki położniczej.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska lekarz medycyny Joanny Ksel-Hryciów *„Ocena stężenia białka szoku termicznego HSP70 w odniesieniu do markera stanu zapalnego oraz czynników angiogennych w ciążach przebiegających z SGA, ciążach powikłanych wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostania płodów z późnym początkiem oraz w ciążach z późnym stanem przedrzucawkowym”* ma typowy układ, charakterystyczny dla pracy doktorskiej i składa się z 13 rozdziałów obejmujących 88 stron. Praca została napisana poprawnie pod względem formalno-językowym oraz stylistycznym. Dobór literatury zarówno we wstępie pracy oraz w dyskusji świadczy o bardzo dobrej znajomości tematu oraz samodzielności naukowej autora. Szczególnie dyskusja zasługuje na wyróżnienie, ponieważ autor w sposób bardzo krytyczny odniósł się do wyników swoich badań w aspekcie prawidłowo dobranego krajowego i zagranicznego piśmiennictwa, co świadczy o umiejętności wykorzystania źródeł.

Celem pracy była ocena potencjalnej roli HSP70 i HsCRP w patogenezie zaburzeń niewydolności łożyska oraz próba wykazania związku pomiędzy powyższymi białkami a markerami angiogenezy (sFlt-1, PIGF) u ciężarnych z rozpoznaniem stanem przedrzucawkowym, płodów SGA oraz płodów z FGR rozpoznanych po 34 tygodniu ciąży.

Oceniając metodykę, należy stwierdzić, że została ona zaplanowana w sposób prawidłowy. Zarówno zastosowane metody badawcze jak i narzędzia badawcze nie budzą żadnych zastrzeżeń. Projekt badania uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego

w Szczecinie (KB-0012/126/18). Do badania włączono 172 pacjentki hospitalizowane w Klinice Położnictwa i Ginekologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie w latach 2018 – 2022, które przydzielono do 3 grup badawczych. Grupę kontrolną stanowiło 48 ciężarnych w ciąży fizjologicznej.

Wyniki zaprezentowano bardzo czytelnie w formie 11 tabel i 13 wykresów. Otrzymane wyniki zostały poddane prawidłowej analizie statystycznej. W pracy wykazano, że patologia łożyska związana z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania płodu (FGR) oraz stanem przedrzucawkowym (PE) była skorelowana ze wzrostem HsCRP i HSP70 w surowicy krwi ciężarnych. W kolejnej części pracy oceniono zdolność HsCRP i HSP70 w diagnozowaniu stanów patologicznych w przebiegu ciąży (PE, FGR). Zarówno w stosunku do HsCRP jak i do HSP70 uzyskano stosunkowo wysoką czułość i swoistość diagnostyczną. Szczególnie istotne klinicznie są czułość i swoistość testu HSP70 w stosunku do FGR (czułość 100%, swoistość 97.36%). Otrzymane znaczące różnice w stężeniach białka HSP70 u pacjentek z płodami SGA oraz FGR pozwalają uznać to białko za potencjalny marker w diagnostyce różnicowej SGA i FGR. W dalszej części badania analizie poddano użyteczność indeksu sFlt-1/PIGF do potwierdzenia niewydolności łożyska. Mediana wskaźnika sFlt-1/PIGF była znacząco wyższa w badanych grupach, a najwyższa w grupie ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym, co potwierdza dysfunkcję łożyska. Wykazano również dodatnią korelację pomiędzy stężeniami HsCRP oraz indeksem sFlt-1/PIGF w grupie pacjentek z FGR i stanem przedrzucawkowym. Potwierdzono tezę, że wzrost wartości HsCRP i HSP70 oraz wskaźnika sFlt-1/PIGF ma wpływ na skrócenie czasu ciąży w badanych grupach, co w ocenie piszącego recenzję ma bardzo praktyczne znaczenie kliniczne.

Dysertację doktorską kończą wnioski, które w całości wynikają z przeprowadzonego badania i odpowiadają celom pracy. W ocenie piszącego recenzję czytelniejsze dla odbiorcy byłyby wnioski zawarte w punktach. Uzyskane wyniki z badania były znacząco istotne statystycznie ale badanie wymaga kontynuacji celem zwiększenia liczebności grup badanych oraz znacznego zwiększenia liczebności grupy kontrolnej. Pozwoli to, być może w przyszłości, do włączenia badanych parametrów do algorytmów diagnostycznych i terapeutycznych w perinatologii.

Podsumowując należy stwierdzić, że wysoka wartość naukowa rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Joanny Ksel-Hryciów „*Ocena stężenia białka szoku termicznego HSP70 w odniesieniu do markera stanu zapalnego oraz czynników angiogennych w ciążach przebiegających z SGA, ciążach powikłanych wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania płodów z późnym początkiem oraz w ciążach z późnym stanem przedrzucawkowym*” pozwala wnioskować do Rady Naukowej Dyscypliny Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik Kliniki Położnictwa i Perinatologii

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Prof. dr hab. med. Hubert Huras