



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

**Klinika Położnictwa i Ginekologii**

**Prof. dr hab. n. med. Sebastian Kwiatkowski**

Al. Powstańców Wielkopolskich 72 70-111 Szczecin tel/ fax (091) 466 1350

e-mail: [sebastian.kwiatkowski@pum.edu.pl](mailto:sebastian.kwiatkowski@pum.edu.pl)

**Szczecin 16.01.2025**

### **Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Daniela Boronia:**

**„Zastosowanie nowoczesnych metod ultrasonograficznych i biochemicznych w diagnostyce ograniczenia wzrastania płodu u pacjentek w ciąży powikłanej cukrzycą”**

Częstość schorzeń przewlekłych i chorób towarzyszących, które zwiększają ryzyko powikłań położniczych w krajach europejskich systematycznie rośnie. Jest to konsekwencja wielu czynników, a w szczególności coraz późniejszego macierzyństwa i problemu otyłości. Konsekwencją takiego stanu jest wzrost występowania w trakcie ciąży cukrzycy, zarówno przedciążowej i ciążowej, nadciśnienia, stanu przedrzucawkowego czy niewydolności łożyska prowadzącej do hipotrofii płodu zwanej też ograniczeniem wzrastania. Kobiety chorujące na cukrzycę dodatkowo rozwijające niewydolność łożyska są przypadkami o ekstremalnie dużym ryzyku powikłań zarówno matczynych, jak i płodowych i to w ujęciu zarówno krótko- jak i długookresowym

Nadal etiologia stanu przedrzucawkowego jest pewną zagadką i choć coraz częściej jego rozwój wiąże się z upośledzonym rozwojem łożyska to klinika wymyka się tak prostym uogólnieniom. Obecny podział na zespoły o wczesnym i późnym początku są właśnie świadectwem, że podobny obraz kliniczny może współistnieć z bardzo różnymi parametrami diagnostycznymi i laboratoryjnymi. W ocenie piszącego recenzję, należy odejść od próby predykcji i diagnozowania wszystkich postaci stanu przedrzucawkowego jednym wspólnym testem, gdyż etiologia uszkodzenia śródbłonnków bywa w ciąży bardzo różnorodna. Finalnie objawy kliniczne i część testów laboratoryjnych bywają zbliżone, ale rokowanie bywa różne i głównym czynnikiem decydującym o przebiegu jest właśnie pra-przyczyna. Wszyscy zgadzają się, że FGR niemal nie współwystępuje z zespołami o późnym początku, bywają zespoły chorobowe, które rozwijają się przed 20 tygodniem ciąży, nie zawsze w obrazie klinicznym pojawia się nadciśnienie. Dopóty zatem nie ustalimy definicji i reguł, które nie będą uzupełniane wyjątkami, dopóki nasza droga do właściwego nazewnictwa będzie trwać.

W odniesieniu do powyższego wyводу z tym większym zaciekawieniem przystąpiłem do lektury rozprawy doktorskiej lekarza Daniela Boronia „Zastosowanie nowoczesnych metod ultrasonograficznych i biochemicznych w diagnostyce ograniczenia wzrastania płodu u pacjentek w ciąży powikłanej cukrzycą”, której promotorem jest prof. Ewa Wender-Ożegowska, a promotorem pomocniczym dr hab. Jakub Kornacki. Moje uwagi w sposób oczywisty są bardzo ograniczone, gdyż zaprezentowany materiał został wcześniej zrecenzowany w czasopiśmie indeksowanym. Należy jednak podkreślić, że sam materiał badawczy, który stanowiły ciężarne chorujące na cukrzycę przedciążową jest unikalny, a jednocześnie, co autor podkreśla, homogenny. Dobór grupy jest w pewnym stopniu dobrym odniesieniem do

analizy przyczyn rozwoju stanu przedrzucawkowego, a także ograniczeń wzrastania płodu.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska składa się z cyklu trzech opublikowanych prac naukowych wydanej w formie monografii, na który składa się:

Pierwsza praca poglądowa zatytułowana:

**Boroń D, Kornacki J, Wender-Ozegowska E. The Assessment of Maternal and Fetal Intima-Media Thickness in Perinatology. J Clin Med. 2022 Feb 22;11(5):1168. doi: 10.3390/jcm11051168. PMID: 35268257; PMCID: PMC8911195**

oraz 2 prace oryginalne

**Boroń D, Kornacki J, Gutaj P, Mantaj U, Wirstlein P, Wender-Ozegowska E. Corin-The Early Marker of Preeclampsia in Pregestational Diabetes Mellitus. J Clin Med. 2022 Dec 21;12(1):61. doi: 10.3390/jcm12010061. PMID: 36614857; PMCID: PMC9821544. ;**

**Boroń D, Kornacki J, Gutaj P, Wender-Ozegowska E, Więckowska B. Fetal aortic intima-media thickness as an early predictor of preeclampsia in patients with pregestational diabetes. Prenatal Cardiology. 2024;(1). doi:10.5114/pcard.2024.141443.**

W każdej z tych prac Doktorant jest pierwszym autorem. Pozostali członkowie zespołu badawczego złożyli odpowiednie oświadczenia o charakterze ich udziału w publikacjach wraz z szacunkowym określeniem procentowego wkładu w wykonane badania. Na układ monografii oprócz załączonych publikacji składają się: wstęp, cele pracy, materiał i metodyka, wyniki, wnioski oraz krótkie podsumowanie. We wstępie Doktorant bardzo przystępnie wprowadza w zagadnienie przyczyny stanu przedrzucawkowego oraz ograniczenia wzrastania płodu i oceny parametrów biochemicznych i ultrasonograficznych wykorzystywanych obecnie w praktyce klinicznej. Cele dysertacji oraz jej założenia zostały klarownie zaprezentowane.

W pierwszej pracy: **The Assessment of Maternal and Fetal Intima-Media Thickness in Perinatology** Doktorant w wyczerpujący sposób dokonuje przeglądu piśmiennictwa w zakresie zmian zachodzących w obrębie naczyń tętniczych oraz parametru jakim jest pomiar grubości dwóch warstw ściany naczyń, które jak wiele

wskazuje ulegają modyfikacji pod wpływem stanów chorobowych, takich jak nadciśnienie, zaburzenia lipidowe, cukrzyca. Patologie i procesy o charakterze miażdżycowym przekształcają obraz naczyń, który może być zanotowany i utrwalony ultrasonograficznie. Podobne założenia i doniesienia oceny intymy i warstwy środkowej zostały zaprezentowane w diagnostyce aorty płodu. Z dostępnego piśmiennictwa wynika, iż zmiany naczyniowe uwarunkowane są wzrastającym oporem naczyniowym, co przekłada się na dalsze konsekwencje w postaci zmienionej redystrybucji krwi w poszczególnych narządach. Jak podają autorzy zmiany obserwowane w okresie płodowym mogą skutkować zarówno upośledzoną funkcją poszczególnych narządów, ale również ogólną predyspozycją do schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Przegląd jest rzetelny, wyczerpujący temat, a poruszana problematyka aktualna i wskazująca również na wiele niewiadomych, które mogą być przedmiotem kolejnych poszukiwań naukowych.

W drugiej pracy: „**Corin-The Early Marker of Preeclampsia in Pregestational Diabetes Mellitus**” materiał stanowiła grupa 63 kobiet ciężarnych chorujących na cukrzycę przedciążową, będąca pod opieką klinicznego ośrodka w Poznaniu, 12 z tych kobiet chorowało na nadciśnienie przewlekłe, 3 zostały wycofane z badania. W analizowanym materiale 17 kobiet rozwinęło stan przedrzucawkowy w tym 4 jednocześnie ograniczenie wzrastania płodu. W grupie bez preeklampsji odnotowano 1 przypadek FGR. W grupie z PE, 8 chorowało na nadciśnienie przewlekłe, pozostałe 4 nie rozwinęło preeklampsji.

Korynę oznaczano dwukrotnie, pierwszy raz około 20 tygodnia, a następnie około 30 tygodnia ciąży. Stężenia uzyskane w połowie ciąży były istotnie wyższe u kobiet, które finalnie rozwinęły preeklampsję.

Argumentacja i dyskusja jest logiczna, bardzo racjonalna, oparta o możliwy patomechanizm zmian. Doktorant wykazał się świetną znajomością tematu i przyczyn mogących wpływać na rozwój patologii.

Jedynie celem wskazania kierunków i detali dla przyszłych badań Doktoranta, chciałbym uzyskać dodatkowe informacje:

1. Stan przedrzucawkowy jest schorzeniem, które może być obserwowane w ciąży i rzadko jest wskazaniem do natychmiastowego rozwiązania, czy

Doktorant posiada dane, jaki był wiek ciążowy rozpoznania PE, jaki był średni czas monitorowania od rozpoznania do rozwiązania?

2. Jaki charakter objawów był bezpośrednią przyczyną decyzji o zakończeniu ciąży?
3. W prezentowanym materiale BMI odniesiono do momentu przyjęcia? Czy chodzi o moment włączenia do badania, pierwszego pomiaru koryny, drugiego pomiaru koryny, momentu przyjęcia celem rozwiązania? Optymalnie w tak starannie zaplanowanym badaniu prezentować przedciążowe BMI z dodatkowo przyrostem masy ciała w ciąży, podobnie jak zostało to zrobione w pracy nr 3.

Uzyskane wyniki są obiecujące i przede wszystkim dotyczą aspektów układu sercowo-naczyniowego schorzenia jakim jest preeklampsja, co może być procesem wyjściowym do dalszych analiz.

Trzecia publikacja **Fetal aortic intima-media thickness as an early predictor of preeclampsia in patients with pregestational diabetes.**

W powyższej publikacji materiał stanowił 81 kobiet z PGDM z których 18 rozwinęło PE, a 43 stanowiło grupę kontrolną. Wyznaczono wartość odcięcia dla pomiaru IMT w aorcie płodów, która miałaby predysponować do rozwoju PE (0,65 mm). Ryzyko rozwoju PE przy grubości większej niż wartość odcięcia, według autorów rośnie ponad 5-krotnie co czyni ten parametr istotnym czynnikiem predykcyjnym. Jako recenzent jestem pełen uznania dla powyższej analizy, szczególnie, że doktorant musiał samodzielnie nauczyć się wykonywać pomiarów ultrasonograficznych, które nie są pomiarami standardowymi i jak widać na zdjęciach wymagają cierpliwości i dokładności. Z pewnością warto prace nad tym parametrem kontynuować z uwagi na badania, które wskazują, że dzieci matek z PE prezentują zwiększoną predyspozycję do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, ale także zaburzeń metabolicznych i właśnie cukrzycy.

Jako osoba nie wykonująca takich pomiarów, a jednocześnie zaznajomiona z ultrasonografią płodową, chciałbym zadać pytanie. Jak zmieniłyby się końcowe wnioski i wyniki, gdyby do analizy użyto pomiaru całej grubości ściany aorty?

Jak nadmieniałem pytania, które zrodziły się w trakcie lektury rozprawy doktorskiej lekarza Daniela Boronia są przede wszystkim wyrazem zaciekawienia tematem i przejawem uznania dla poruszonego zagadnienia. W podsumowaniu pozwalam sobie zatem na prośbę o dodatkowe wyjaśnienia:

1. Na jakich zasadach włączano pacjentkom profilaktykę kwasem acetylosalicylowym, odbywało się to na podstawie analizy czynników ryzyka czy zindywidualizowanego algorytmu?
2. Czy materiał badawczy zaprezentowany w pracy 2 i 3 był w jakiejś części wspólny, a jeśli tak to czy zaobserwowano poza przedstawionymi wynikami, korelację pomiędzy wartościami koryny u matki, a zmianami w aorcie płodu?
3. Czy autor prowadził badania dotyczące oceny IMT u kobiet ciężarnych, szczególnie w grupie badanej, której oznaczano korynę?

Reasumując, autor wykazał się umiejętnością prowadzenia oryginalnych badań klinicznych wnoszących nowe dane do wiedzy na temat czynników predykcyjnych do rozwoju stanu przedrzucawkowego. Uczynił to w niezmiernie dobrym stylu, publikując swoje badania w recenzowanych i indeksowanych czasopismach, jednocześnie poddając je recenzjom zewnętrznym.

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 ogromny zaszczyt wnieść do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu o dopuszczenie lek Daniela Boronia do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wnioskuję o wyróżnienie pracy suma cum laude.

**Z poważaniem**

Prof. Sebastian Kwiatkowski

