

UCK WUM

UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE  
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO  
Dziecięcy Szpital Kliniczny  
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie  
ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I  
GINEKOLOGII



Warszawa, 10.12.2024

**dr hab. n. med. Przemysław Kosiński**  
**Warszawski Uniwersytet Medyczny**  
**Klinika Położnictwa, Perinatologii, Ginekologii i Rozrodczości**  
**Ul. Żwirki i Wigury 63A**  
**02-091 Warszawa**

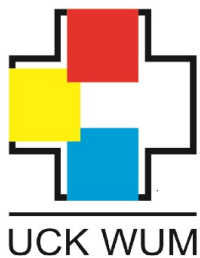
Ocena rozprawy doktorskiej lek. Daniela Boronia:

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

Nieprawidłowe wartości glikemii w czasie ciąży od dekad uznawane są za istotny czynnik ryzyka powikłań położniczych, a jednym z najbardziej typowych jest makrosomia płodu. Pacjentki w ciąży powikłanej cukrzycą, u których stwierdza się zahamowanie wzrastania płodu to wyjątkowa grupa pacjentek, która bez wątpienia wymaga szczególnego nadzoru perinatologicznego. U kobiet z cukrzycą w ciąży należy spodziewać się większego ryzyka także innych, poważnych powikłań, w tym porodu przedwczesnego, zagrożenia dobrostanu płodu i zwiększonego ryzyka cięcia cesarskiego ze wskazań nagłych.

Jedną z przyczyn nieprawidłowego wzrastania płodu jest także niewydolność łożyska, której objawem u matki może być rozwinięcie się stanu przedzucawkowego (preeklampsji, PE) – kolejnego bardzo poważnego powikłania w położnictwie. Biorąc pod uwagę coraz bardziej zaawansowany wiek kobiet, które po raz pierwszy zachodzą w ciążę oraz rosnącą z wiekiem liczbę czynników ryzyka dla stanu przedzucawkowego, należy spodziewać się wzrostu liczby kobiet, u których rozwinię się stan przedzucawkowy. Według danych CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), rocznie aż siedemdziesiąt tysięcy kobiet na świecie umiera z powodu preeklampsji oraz powikłań z nią związanych. Preeklampsja jest odpowiedzialna za około 7-9% śmiertelność i zachorowalność

Strona 1 z 6



UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE  
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO  
Dziecięcy Szpital Kliniczny  
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie

ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I  
GINEKOLOGII



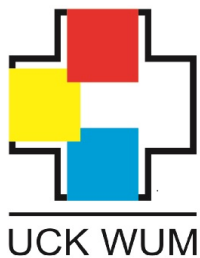
noworodków, a konieczność nagłego i przedwczesnego zakończenia ciąży skutkuje wysokim odsetkiem cięć cesarskich w tej grupie kobiet. Porody operacyjne wykonywane w trybie nagłym wiążą się także z większym odsetkiem powikłań oraz dłuższym okresem hospitalizacji i tym samym większymi kosztami.

Wykazano także że kobiety, które zachorowały na preeklampsję, posiadają wyższe ryzyko rozwinięcia nadciśnienia tętniczego, udarów oraz choroby wieńcowej w przyszłości. Pacjentki, które zachorowały na preeklampsję, której skutkiem był poród przedwczesny, posiadają ośmiokrotnie wyższe ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych w porównaniu do pacjentek, u których nie doszło do preeklampsji i urodziły w terminie. To kolejne poważne problemy zdrowotne dotyczące kobiet, które wiążą się nie tylko z wieloma dramatami rodzin z powodu licznych powikłań sercowo naczyniowych i większego ryzyka udaru i zgonu, ale także z olbrzymimi kosztami dla systemu opieki zdrowia na całym świecie.

Nowe metody ultrasonograficzne i biochemiczne odgrywają kluczową rolę w diagnostyce ograniczenia wzrastania płodu (FGR) u pacjentek z ciążą powikłaną cukrzycą. Ultrasonografia, zwłaszcza techniki takie jak dopplerowska ocena przepływów krwi w naczyniach płodowych i łożyskowych, umożliwia wczesne wykrywanie nieprawidłowości w rozwoju płodu oraz zagrożenia dobrostanu płodu.

Z kolei badania biochemiczne pozwalają na monitorowanie stanu metabolicznego matki oraz ocenę potencjalnego wpływu hiperglikemii na rozwój płodu. Markery takie jak HbA1c, średnie stężenia glukozy z całodobowego systemu monitorowania glikemii oraz stężenia insuliny oferują wgląd w kontrolę metaboliczną matki, co jest kluczowe dla identyfikacji zagrożenia płodów z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania.

Zastosowanie nowoczesnych metod ultrasonograficznych i biochemicznych w diagnostyce ograniczenia wzrastania płodu (FGR) u pacjentek z ciążą powikłaną cukrzycą jest tematem niezwykle istotnym z kilku powodów. Przede wszystkim, cukrzyca w ciąży, zarówno przedciążowa, jak i ciążowa (GDM), wiąże się z podwyższonym ryzykiem wspomnianych wcześniej powikłań, w tym także FGR, który może prowadzić do poważnych problemów zdrowotnych u noworodka.



UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE  
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO  
Dziecięcy Szpital Kliniczny  
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie  
ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I  
GINEKOLOGII



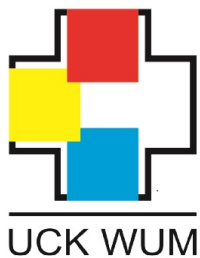
Cukrzyca staje się coraz bardziej powszechną chorobą przewlekłą na całym świecie, a jej występowanie jest znaczące wśród kobiet w wieku rozrodczym. Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), liczba diabetyków na całym świecie sięga kilkuset milionów, a trend ten ma charakter wzrastający. Wzrost ten jest szczególnie zauważalny wśród populacji miejskich i związany jest z trybem życia oraz zmianami dietetycznymi.

Z danych epidemiologicznych wynika, że cukrzyca ciążowa dotyka od 7 do 14% wszystkich ciężarnych kobiet, w zależności od regionu i przyjętych kryteriów diagnostycznych. Wzrost ten jest również powiązany z rosnącą częstością otyłości, która jest jednym z głównych czynników ryzyka cukrzycy ciążowej.

Myszę, że był to jeden z argumentów, dla których lek. Daniel Boroń postanowił zająć się tym bardzo ciekawym z punktu widzenia naukowego i ważnym z punktu widzenia klinicznego problemem. Badania przeprowadzone przez Doktoranta ciekawie wpisują się w dotychczasowe opracowania w tej dziedzinie oraz bez wątpienia posiadają ciekawą wartość poznawczą.

Rozprawa doktorska lek. Daniela Boronia liczy 82 strony i ma układ typowy dla prac doktorskich w formie cyklu publikacji. Składa się ze: spisu treści, wykazu publikacji składających się na Dysertację, omówienia publikacji wchodzących w skład rozprawy, publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, oświadczeń współautorów, uchwały Komisji Bioetycznej, streszczeń w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwa. Autor zawarł także informacje na temat źródła finansowania publikacji oraz zaprezentował swoją działalność naukową.

W części zatytułowanej „Przedmiot badań i komentarz” Autor przedstawia w sposób zrozumiały i szczegółowy zagadnienia związane z klinicznymi i naukowymi aspektami obejmującymi tematykę cyklu prac. Przede wszystkim opisuje aspekty związane z zahamowaniem wzrastania płodu oraz jego związkiem z niewydolnością łożyska, stanem przedrzucawkowym oraz cukrzycą. Ważnym podsumowaniem tej części Dysertacji jest zestawienie potencjalnych przyczyn patologicznie małej masy płodu, diagnostyki, profilaktyki PE oraz potencjalnych leków, które mogą wpływać na wydolność łożyska, jak na przykład metformina czy niektóre statyny. Omówienie tych elementów pozwala na zrozumienie problematyki Dysertacji i stanowi wstęp teoretyczny dla dalszych rozważań i analiz. W tej części Autor opisowo zawarł także cele swojej pracy, określając je jako próbę uzyskania odpowiedzi na pytanie czy nowoczesne markery ultrasonograficzne mogą wpłynąć na wczesne wykrywanie nieprawidłowo funkcjonującego łożyska i przełożyć się na poprawę wyników położniczych ciężarnych



UNIwersyteckie Centrum Kliniczne  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Dziecięcy Szpital Kliniczny  
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie

ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I  
GINEKOLOGII

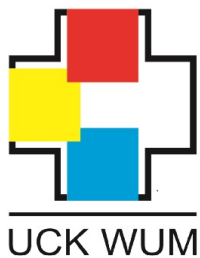


z cukrzycą. Ponadto, Autor chciał zbadać czy w badanej grupie istnieją markery biochemiczne informujące o rozwoju patologii w obrębie łożyska, przed pełną kliniczną manifestacją.

W dalszych częściach pracy doktorskiej lek. Daniel Boroń przedstawia kolejno publikacje, które stanowią podstawę Dysertacji. Sumaryczna punktacja trzech publikacji to IF 9,928 oraz 320 punktów MEiN, co bez wątpienia należy podkreślić jako duży walor cyklu. Należy zwrócić także uwagę na fakt, że lek. Daniel Boroń jest pierwszym autorem wszystkich prac.

Pierwsza z prac: **“The Assessment of Maternal and Fetal Intima-Media Thickness in Perinatology”** jest pracą poglądową i stanowi podsumowanie dostępnych informacji na temat znaczenia pomiarów grubości kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa (IMT) oraz ich wykorzystania w praktyce klinicznej. Praca stanowi doskonały wstęp teoretyczny wyjaśniający możliwości wykorzystania tego parametru w różnych patologiach ciąży, w tym przede wszystkim w nadciśnieniu tętniczym, stanie przedzucawkowym oraz ograniczeniu wzrastania płodu. W wyniku wnikliwej analizy dostępnej literatury Autor podsumowuje, że pomiar grubości kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa (IMT) jest nieinwazyjną metodą, która może być uznana za niezależny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w dorosłym życiu. Wielu autorów zaobserwowało zwiększoną IMT także u płodów z zahamowanym wzrastaniem. Bez wątpienia praca jest bardzo przydatnym podsumowaniem dostępnej literatury na ten temat oraz doskonałym wstępem do dalszych badań.

Druga z prac: **“Corin-The Early Marker of Preeclampsia in Pregestational Diabetes Mellitus”** jest pracą oryginalną i ocenia czy możliwe jest wykrycie subklinicznej adaptacji krążenia matczyne do zwiększonego oporu generowanego przez nieprawidłowo funkcjonujące łożysko. W tym celu Autor zakwalifikował do badania 63 pacjentki z cukrzycą przedciążową. U każdej z badanych pacjentek poza standardową opieką, monitorowaniem wyrównania stanu metabolicznego oraz kontroli położniczej, dwukrotnie oznaczył stężenie koryny w surowicy krwi. Koryna poprzez wpływ na aktywność peptydów natriuretycznych pełni rolę w regulacji objętości krwi krążącej oraz wynikającego z niej ciśnienia tętniczego. Oznaczeń tych dokonał dwukrotnie w czasie trwania ciąży w dwudziestym oraz w trzydziestym tygodniu ciąży. Pacjentki z PE wykazywały istotnie wyższe stężenie koryny w drugim trymestrze ciąży, a uzyskane przez lek. Daniela Boronia wyniki wskazują, że ocena stężenia koryny w surowicy może odgrywać rolę w przewidywaniu stanu przedzucawkowego. Autor sugeruje także, że ten nowy biochemiczny parametr potencjalnie może zostać włączony do kalkulatora ryzyka PE, zwłaszcza w grupach wysokiego ryzyka, takich jak pacjentki z PGDM.



UCK WUM

UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE  
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO  
Dziecięcy Szpital Kliniczny  
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie

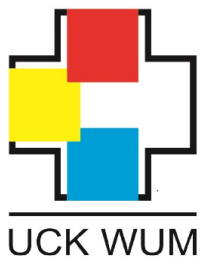
ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I  
GINEKOLOGII



Trzecia praca **“Fetal aortic intima-media thickness as an early predictor of preeclampsia in patients with pregestational diabetes”** jest także pracą oryginalną. Autor pracy skupił się na podsumowaniu obserwacji ultrasonograficznych i ich znaczenia w przewidywaniu stanu przedrzucawkowego oraz ograniczenia wzrastania płodu u pacjentek z przedciążową cukrzycą. Autor analizował wyniki badań laboratoryjnych, danych antropometrycznych oraz wynik położniczy z oceną grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej aorty brzusznej płodu (aIMT) wykonaną pomiędzy 26. i 28. tygodniem ciąży oraz pomiędzy 32. i 34. tygodniem ciąży, połączonej z oceną ultrasonograficzną wzrastania płodu oraz badaniem USG Doppler. Lek. Daniel Boroń na podstawie przeprowadzonych obserwacji i wyliczeń statystycznych wysunął wniosek, że dla pacjentek z podwyższoną wartością aIMT u płodu ( $\geq 0,56\text{mm}$ ) ryzyko rozwoju stanu przedrzucawkowego było ponad sześciokrotnie wyższe.

Publikacje wchodzące w skład cyklu bez wątplenia posiadają nie tylko walory naukowe, ale także poruszają ważne aspekty kliniczne. Moje ogólne wrażenie po przeczytaniu pracy jest bardzo dobre. Temat jest niezwykle ciekawy i przede wszystkim bardzo aktualny. Dysertacja jest napisana jasno i w sposób zrozumiały. Prace wchodzące w skład cyklu zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach, co bez wątplenia zwiększa walor naukowy Dysertacji. Moja uwagę zwróciły drobne uchybienia językowe, jak np. zamiast „poziom glikemii lub triglicerydów”, powinno się użyć sformułowania „stężenie glikemii lub triglicerydów”. Dodatkowo w Dysertacji zabrakło mi jasnego wyodrębnienia, najlepiej w postaci konkretnych punktów, celów badawczych pracy. Taka forma bez wątplenia ułatwia przejrzyste potwierdzenie zrealizowania wcześniej założonych celów, ponieważ do każdego z osobna można się wówczas odnieść. Z drugiej jednak strony, mam całkowitą świadomość, że Autor poprawnie, w sposób opisowy, umieścił w Dysertacji cele pracy w części „Przedmiot badań i komentarz”. Żałuję również, że Autor nie zdecydował się na publikację trzeciej swojej pracy w czasopiśmie posiadającym Impact Factor (IF), ponieważ z mojego punktu widzenia było to jak najbardziej możliwe do osiągnięcia. Chciałbym jednak dobitnie zaznaczyć, że są to jedynie drobne i konstruktywne uwagi, poczynione przeze mnie z obowiązku wnikliwego recenzenta.

Należy również podkreślić, że czytając rozprawę doktorską lek. Daniela Boronia, na każdym etapie tekstu odnosi się słuszne wrażenie, że Autor bez wątplenia jest nie tylko naukowcem, ale także lekarzem praktykiem – samodzielnie wykonuje badania ultrasonograficzne (sam zmierzył grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej aorty brzusznej płodu (aIMT) u każdej pacjentki) i przejrzysto opisuje kliniczne aspekty związane z patologiami ciąży, takimi jak nadciśnienie tętnicze, stan przedrzucawkowy i przede wszystkim cukrzyca ciężarnych. Bez wątplenia ogromne znaczenie w tym zakresie ma opieka



UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE  
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO  
Dziecięcy Szpital Kliniczny  
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie



ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I  
GINEKOLOGII

naukowa promotora Dysertacji: Pani Profesor Ewy Wender – Ożegowskiej, której nadzór merytoryczny stanowi dodatkową gwarancję i potwierdzenie sumienności naukowej przeprowadzonych analiz. Bardzo liczę na dalszy rozwój naukowy Doktoranta oraz na jego dalsze zainteresowanie tematem diagnostyki prenatalnej i badań przesiewowych w ciąży - jakże szerokim i interesującym z punktu widzenia naukowego.

Rozprawa doktorska spełnia wszystkie warunki określone w art.187 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2021 poz. 478). Dlatego też, biorąc pod uwagę wysoką wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej lek. Daniela Boronia wnoszę do Rady Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lek. Daniela Boronia do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wysoką merytoryczną wartość cyklu prac, potwierdzoną wysokim sumarycznym współczynnikiem oddziaływania, wynoszącym  $IF = 9,928$ , sumienność w przygotowaniu Dysertacji oraz potencjalnie przydatne klinicznie wyniki dotyczące stężenia koryny, wnoszę do Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. Daniela Boronia.

*Premysław Kosinśki*