

Zakład Diagnostyki Biochemicznej
Zakład Diagnostyki Chorób Neurozwyrodnieniowych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Waszyngtona 15A, 15-269 Białystok
tel. (85) 746-85-87 fax (85) 746-85-85

Białystok, 21-12-2021

Recenzja pracy doktorskiej
lek. Aleksandry Saletry-Bielińskiej

p.t.: „Biomarkery w predykcji powikłań perinatalnych w ciąży bliźniaczej“

Tematyka przedstawionej do oceny pracy doktorskiej dotyczy istotnego zagadnienia, związanego z markerami predykcji powikłań perinatalnych w ciąży bliźniaczej. Od kilkudziesięciu lat w Polsce, a także na świecie, obserwuje się wzrost liczby ciąż wielopłodowych. Według danych z piśmiennictwa odsetek porodów przedwczesnych w ciążach bliźniaczych sięga około 60%. Niosą one ze sobą wysokie ryzyko występowania poważnych powikłań. Najczęstszym z nich jest poród przedwczesny. Do innych, istotnych komplikacji należy także stan przedrzucawkowy, cukrzyca ciążowa czy też wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych oraz nadciśnienie tętnicze, przy czym ryzyko wystąpienia nadciśnienia w ciąży jest dwukrotnie wyższe w ciąży bliźniaczej niż pojedynczej

W związku z tym jednym z najważniejszych celów współczesnej perinatologii jest obniżenie odsetka porodów przedwczesnych oraz opracowanie skutecznych metod jego predykcji, w tym w szczególności w populacji ciąż wielopłodowych. Identyfikacja pacjentek z grupy wysokiego ryzyka porodu przedwczesnego mogłaby pozwolić na wdrożenie u nich metod profilaktyki i ograniczenie powikłań u noworodków związanych z wcześniactwem. W piśmiennictwie światowym istnieje

szereg publikacji, w których poddano analizie skuteczność poszczególnych czynników biofizycznych i biochemicznych w predykcji porodu przedwczesnego, jednak spośród biomarkerów biochemicznych żaden nie okazał się być czułym i skutecznym czynnikiem prognostycznym porodu przedwczesnego w ciąży bliźniaczej. W związku z tym nadal istnieje potrzeba poszukiwania biomarkera, który mógłby odegrać istotną rolę w diagnostyce i predykcji porodu przedwczesnego w ciąży wielopłodowych. Stąd też należy podkreślić, iż poruszany problem jest istotny nie tylko z naukowego, ale też z praktycznego punktu widzenia.

Rozprawa doktorska lek. Aleksandry Saletry-Bielińskiej stanowi zbiór dwóch oryginalnych publikacji naukowych, dotyczących analizy trzech biomarkerów biochemicznych (białka PAPP-A, elafiny oraz wydzielniczego inhibitora proteiny leukocytarnej) i ryzyka powikłań ciąży bliźniaczej. Pierwsza z prac przedstawia analizę relacji pomiędzy stężeniem białka PAPP-A w osoczu kobiety ciężarnej w pierwszym trymestrze ciąży z wynikami perinatalnym ciąży bliźniaczej („Both low and high PAPP-A concentrations in the first trimester of pregnancy are associated with increased risk of delivery before 32 weeks in twin gestation”), zaś druga praca obejmuje analizę skuteczności oznaczania występowania elafiny i wydzielniczego inhibitora proteiny leukocytarnej (SLPI) w wydzielinie szyjkowo-pochwowej kobiet pomiędzy 20. a 24. tygodniem ciąży bliźniaczej w predykcji porodu przedwczesnego (“Cervical expression of elafin and secretory leukocyte peptidase inhibitor does not predict preterm delivery in twin pregnancy – results from a pilot study”).

Cel pracy został przedstawiony w sposób czytelny. Była nim ocena trzech biomarkerów: PAPP-A, elafiny i SLPI w predykcji powikłań perinatalnych w ciąży bliźniaczej. Pierwsza praca w cyklu pod tytułem „Both low and high PAPP-A concentrations in the first trimester of pregnancy are associated with increased risk of delivery before 32 weeks in twin gestation” miała na celu weryfikację hipotezy badawczej, zakładającej, iż stężenie białka PAPP-A koreluje w wynikami perinatalnymi w ciąży bliźniaczej, przy czym na podkreślenie zasługuje fakt, iż do oceny relacji pomiędzy stężeniem białka PAPP-A a ryzykiem porodu przedwczesnego użyto nowatorskiej metody uogólnionego modelowania addytywnego. Druga praca miała na celu weryfikację hipotezy zakładającej, iż obecność elafiny lub SLPI w

wydzielinie szyjkowo-pochwowej kobiet pomiędzy 20. a 24. tygodniem ciąży bliźniaczej jest skutecznym czynnikiem predykcyjnym porodu przedwczesnego przed 37. lub przed 34. tygodniem ciąży. W tym miejscu rozprawy, tj. przy przedstawianiu celu pracy, rekomendowałabym szersze wyjaśnienie, dlaczego te, a nie inne markery, zostały wybrane do oceny ich przydatności jako wskaźniki predykcji powikłań perinatalnych w ciąży bliźniaczej.

Wyniki badań zostały przejrzysto zaprezentowane w kolejnym rozdziale rozprawy i są zgodne z wytyczonymi wcześniej celami. Bardzo ciekawa i cenna z praktycznego punktu widzenia jest przeprowadzona analiza trzech biomarkerów biochemicznych (białka PAPP-A, elafiny oraz wydzielniczego inhibitora proteiny leukocytarnej) i ryzyka powikłań ciąży bliźniaczej. W pracy „Cervical expression of elafin and secretory leukocyte peptidase inhibitor does not predict preterm delivery in twin pregnancy – results from a pilot study” Autorka oceniała obecności elafiny i SLPI w wydzielinie szyjkowo-pochwowej. W próbkach tej wydzieliny oznaczono mRNA elafiny i SLPI. Ekspresja elafiny i SLPI nie korelowała z czasem trwania ciąży, występowaniem porodu przedwczesnego przed 37. lub 34. tygodniem, występowaniem samoistnego porodu przedwczesnego ani długością kanału szyjki macicy, ocenioną w badaniu ultrasonograficznym. Druga praca stanowi retrospektywną analizę danych, uzyskanych na podstawie badań 304 kobiet w ciążyach bliźniaczych, u których oznaczono stężenie białka PAPP-A w osoczu i wykazano, iż stężenie PAPP-A poniżej 10. percentyla dla danego wieku ciążowego wiązało się z podwyższonym ryzykiem ukończenia ciąży. Ponadto stężenie PAPP-A powyżej 90. percentyla było związane z podwyższonym ryzykiem porodu przedwczesnego. U pacjentek z niskim stężeniem białka PAPP-A istotnie częściej występowała samoistna czynność skurczowa macicy, skutkująca porodem. Co więcej, niskie stężenie PAPP-A wiązało się z ryzykiem wystąpienia w ciąży cukrzycy, natomiast wysokie stężenie PAPP-A współwystępowało z niemal dziewięciokrotnie wyższym ryzykiem obumarcia wewnątrzmacicznego płodu.

Autorka analizuje własne wyniki badań w bardzo ciekawy i przejrzysty sposób, porównując rezultaty prowadzonych badań z danymi literaturowymi, a na koniec tych rozważań dochodzi do wniosków, będących odpowiedzią na wcześniej postawione

cele. Jednym z nich jest stwierdzenie, iż ekspresja elafiny i wydzielniczego inhibitora proteiny leukocytarnej nie koreluje z ryzykiem porodu przedwczesnego w ciąży bliźniaczej, stąd też elafina i wydzielniczy inhibitor proteiny leukocytarnej nie mogą być skutecznymi czynnikami predykcyjnymi porodu przedwczesnego w ciąży bliźniaczej. Ważnym wydaje się z kolei fakt, iż ryzyko powikłań ciąży bliźniaczej jest zależne od stężenia białka PAPP-A w osoczu kobiet w ciąży bliźniaczej pomiędzy 11 a 13+6 tygodniem ciąży. Ponadto Doktorantka słusznie wskazuje, iż istotne jest poszukiwanie skutecznego czynnika predykcyjnego powikłań ciąży bliźniaczej, biorąc pod uwagę możliwe liniowe i nieliniowe zależności pomiędzy biomarkerem a analizowanymi powikłaniami. Autorka również zauważa, że oznaczenie stężenia PAPP-A może być przydatne w praktyce klinicznej, zaś samo białko zdaje się stanowić efektywny biomarker predykcyjny porodu przedwczesnego.

Podsumowując ocenianą rozprawę należy podkreślić, iż jest ona starannie zaplanowaną i przeprowadzoną pracą doktorską, popartą publikacjami w wysoko punktowanych czasopismach medycznych. Wyniki badań mają istotny aspekt nie tylko naukowy, ale też praktyczny, wynikający z potrzeby poszukiwania biomarkera, który mógłby odegrać istotną rolę w diagnostyce i predykcji porodu przedwczesnego w ciążach wielopłodowych. Prezentowaną pracę oceniam bardzo dobrze i przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych WUM wnioski o nadanie Pani Aleksandrze Saletrze-Bielińskiej stopnia naukowego doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Prof. dr hab. n. med. Barbara Mroczko

Kierownik Zakładu Diagnostyki Biochemicznej
i Zakładu Diagnostyki Chorób Neurozwyrodnieniowych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku