

**I KATEDRA GINEKOLOGII I POŁOŻNICTWA
UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI
Klinika Patologii Ciąży i Ginekologii
Kierownik Katedry i Kliniki:
Prof. dr hab. med. Piotr Sieroszewski
92-213 Łódź ul. Pomorska 251**

Prof. dr hab. med. Piotr Sieroszewski

Łódź, 05.08.2025 r.

I Katedra Ginekologii i Położnictwa

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

RECENZJA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Ilek. med. Magdaleny Karpów-Greiner

zatytułowanej „Przydatność oceny biofizycznych i biochemicznych markerów stanu przedrzucawkowego (PE) w pierwszym trymestrze ciąży”

Recenzowana praca doktorska zajmuje się ważnym aspektem diagnostyki w ciąży jakim jest zastosowanie badania prenatalnego w I trymestrze dla określenia grupy wysokiego ryzyka wystąpienia preeklampsji u badanej kobiety ciężarnej. Z zaciekawieniem zapoznałem się z dysertacją doktorską, która weryfikuje skuteczność zastosowania metody FMF (Fetal Medicine Foundation) w ocenie ryzyka występowania stanu przedrzucawkowego w ciąży w populacji Polskiej.

Dobrze zredagowany manuskrypt zawiera się na 82 stronach wydruku komputerowego, o układzie typowym dla rozpraw doktorskich. Składowymi pracy są klasyczne rozdziały: wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo, streszczenia i załączniki. Zawiera także wykaz skrótów, rycin i tabel.

Stan przedrzucawkowy (preeklampsja, PE) pozostaje jednym z najpoważniejszych powikłań ciąży, wiążącym się z istotną chorobowością i śmiertelnością matek i noworodków. Według danych epidemiologicznych PE dotyka od 2% do 8% wszystkich ciąż i odpowiada za ok. 16% przedwczesnych porodów oraz istotny odsetek wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu, poronień i zgonów okołoporodowych. Ponadto PE wiąże się z późniejszym wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u kobiet.

Wytyczne organizacji takich jak FMF (Fetal Medicine Foundation), ISSHP czy ACOG podkreślają znaczenie wczesnego screeningu w kierunku PE, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży, przy użyciu markerów biofizycznych i biochemicznych. Szczególną uwagę zwraca się na takie parametry jak: średnie ciśnienie tętnicze (MAP), indeks pulsacji tętnic macicznych (UtA PI), stężenie PLGF, sFlt-1 oraz stosunek sFlt-1/PLGF.

W tym kontekście rozprawa pani Magdaleny Karpów-Greiner podejmuje temat istotny, aktualny i osadzony w światowym nurcie badań nad optymalizacją wczesnej diagnostyki PE.

Należy podkreślić rolę promotora pracy prof. Mariusza Dubiela, jednego z czołowych ekspertów zastosowania ultrasonografii w badaniach prenatalnych, pioniera diagnostyki Dopplerowskiej w ciąży. Widać to w konstrukcji pracy, która odpowiada na potrzebę praktyki klinicznej, zmierzając do wdrożenia bardziej precyzyjnych narzędzi predykcyjnych dla kobiet z grupy ryzyka preeklampsji.

Celem głównym pracy było:

Zbadanie przydatności badań przesiewowych w kierunku preeklampsji w pierwszym trymestrze ciąży u pacjentek z grupy ryzyka wystąpienia tego powikłania oraz ocena możliwości prognozowania dalszego przebiegu ciąży, porodu i stanu noworodka.

Cele szczegółowe obejmowały m.in.:

- ocenę korelacji pomiędzy parametrami biochemicznymi i biofizycznymi a wystąpieniem PE,
- analizę wpływu stosowania ASA (Acardu) na zapobieganie PE,
- zbadanie wartości predykcyjnej wskaźnika sFlt-1/PLGF,

- ocenę wpływu PE na stan noworodka.

Badanie przeprowadzono w latach 2021–2022 w Poradni Badań Prenatalnych Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr J. Bizuela w Bydgoszczy. Objęto nim 137 ciężarnych, w tym 86 pacjentek z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka PE oraz 51 pacjentek bez wywiadu obciążającego.

Metodyka badania polegała na przeprowadzeniu następujących procedur:

- Szczegółowy wywiad kliniczny (wiek, BMI, nadciśnienie, przebyta PE, cukrzyca, IVF).
- Badanie ultrasonograficzne według standardów FMF: NT, NB, DV PI, TR, PI UtA.
- Pomiary MAP – cztery niezależne pomiary w pozycji siedzącej.
- Biochemia krwi: PLGF, sFlt-1, PAPP-A, beta-hCG, oznaczane metodą immunochemiczną (Cobas e, Roche).
- Ocena przebiegu ciąży i porodu, stan noworodka (Apgar, pH pępowinowe, leczenie w OITN).
- Analiza statystyczna z użyciem testów Shapiro-Wilka, U Manna–Whitneya, t-Studenta, Chi-kwadrat, korelacji Spearmana oraz krzywych ROC. Za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

Rozprawa zachowuje poprawną strukturę typową dla prac doktorskich: wstęp, przegląd piśmiennictwa, cel pracy, metody, wyniki, dyskusja, wnioski i bibliografia. Każda część została logicznie opracowana, a układ treści ułatwia lekturę i ocenę merytoryczną. Narracja naukowa została utrzymana na wysokim poziomie redakcyjnym.

Warto podkreślić mocne strony pracy, którymi są:

- Aktualność i kliniczna istotność tematu.
- Dobrze zaplanowane i wykonane badanie prospektywne.
- Przejrzystość metodologii i transparentność wyników.
- Użycie nowoczesnych biomarkerów (PLGF, sFlt-1) i algorytmów FMF.
- Profesjonalna prezentacja danych: tabele, wykresy, analiza ROC.

Niestety z obowiązku recenzenta muszę zwrócić uwagę także na następujące słabsze strony rozprawy, które warto przemyśleć i poprawić:

- W dyskusji zabrakło szerszego omówienia ograniczeń badania, jak np. ograniczonej liczebności grupy badanej.
- W piśmiennictwie warto byłoby uwzględnić nowsze pozycje z lat 2022–2024, w tym najnowsze metaanalizy.
- Brak odniesień w dyskusji do biomarkerów drugiej generacji (np. endoglin, mikroRNA), choćby w kontekście przyszłych badań.

Dyskusja poprowadzona jest wnikliwie, z odpowiednią liczbą cytowań. W jej tekście Doktorantka porównuje wyniki swoich badań dotyczących zastosowania diagnostyki prenatalnej w ocenie ryzyka PE z publikacjami autorów polskich i międzynarodowych. Dyskusja napisana jest ciekawie, czyta się ją z zainteresowaniem, jest dobrze uzasadniona cytowaniami podnoszącymi jej wartość.

Zakończeniem tekstu doktoratu są wnioski, podsumowujące wyniki osiągnięte w analizie badań będących podstawą recenzowanej dysertacji.

Pracę podsumowują wnioski z badań, które są cennymi uwagami, które powinny być uwzględnione w praktyce klinicznej:

- Obniżony poziom PLGF i podwyższony stosunek sFlt-1/PLGF w I trymestrze są istotnymi predyktorami PE.
- Średnie ciśnienie tętnicze ciężarnej oraz indeks pulsacji w tętnicach macicznych również mają znaczenie prognostyczne.
- Połączenie markerów biofizycznych i biochemicznych zwiększa skuteczność wczesnego wykrywania kobiet z wysokim ryzykiem PE w ciąży, co pozwala na wdrożenie profilaktyki niskodawkowym kwasem acetylosalicylowym (ASA).

Piśmiennictwo będące podstawą opracowania pracy doktorskiej zawiera 63 pozycje.

Uważam, że zarówno tematyka jak i opracowanie przedstawionej pracy doktorskiej zostały zakrojone i zrealizowane prawidłowo. Ocena ryzyka preeklampsji może być realizowana u każdej kobiety ciężarnej, nawet tylko korzystając w ocenie biochemicznej z

oznaczenia stężenia białka PAPP-A, które jest składową programu badań prenatalnych finansowanego dla wszystkich ciężarnych przez NFZ. Cenną wartością pracy jest podsumowanie powyższych wyników na homogenym materiale badawczym u kobiet ciężarnych z ośrodka bydgoskiego. Analiza pokazuje rzeczywistą jakość i wartość dobrze prowadzonej diagnostyki prenatalnej w aspekcie oceny ryzyka stanu przedrzucawkowego w Polsce.

Jest to zaleta pracy, dzięki której poznajemy rzeczywiste efekty wyznaczenia grupy ryzyka PE wśród polskich ciężarnych.

Należy zauważyć, że Doktorantka wykazała dobre opanowanie wiedzy i metodyki potrzebnej do analizy oceniającej prognozy stanu przedrzucawkowego w ciąży.

Rozprawa spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom doktorskim w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Jest oparta na solidnych podstawach naukowych i odpowiada na aktualne potrzeby kliniczne. Autorka wykazała się samodzielnością badawczą, rzetelnością metodologiczną i wysoką świadomością problemu.

Moja całościowa opinia o przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej lekarz medycyny Magdaleny Karpów-Greiner jest pozytywna, z przyjemnością zapoznałem się z nią jako z podsumowaniem skuteczności algorytmu oceny ryzyka stanu przedrzucawkowego, który funkcjonuje w diagnostyce prenatalnej od ponad 10 lat.

W podsumowaniu stwierdzam, że recenzowana dysertacja na stopień doktora nauk medycznych lekarz medycyny Magdaleny Karpów-Greiner zatytułowana „Przydatność oceny biofizycznych i biochemicznych markerów stanu przedrzucawkowego (PE) w pierwszym trymestrze ciąży” stanowi oryginalne rozwiązanie istotnego problemu naukowego oraz spełnia wymagania art. 14 ust. 2 pkt 2 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (tekst jednolity Dz. U. z 2017 r., poz. 1789) w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r., poz. 1669), a stopień doktora może być nadany w dziedzinie i dyscyplinie określonej w przepisach wydanych na podstawie art. 5 ust. 3 tej ustawy.

Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu o dopuszczenie lekarz medycyny Magdaleny Karpów-Greiner do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Patologii Ciąży i Ginekologii
Prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski