

Recenzja rozprawy doktorskiej Katarzyny Pankiewicz „Udział galektyny 3 w rozwoju stanu przedrzucawkowego”

W ostatnich latach przedmiotem rosnącego zainteresowania są stany nadciśnieniowe związane z ciążą w obrębie których rozróżniamy nadciśnienie tętnicze wywołane ciążą i stan przedrzucawkowy. Obecność istotnie podwyższonego ciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży stanowi bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia i życia nie tylko matki ale także jej dziecka. Nadciśnienie tętnicze i jego powikłania stanowią jedną z najczęstszych zgonów ciężarnych kobiet. Nadciśnienie tętnicze sprzyja wystąpieniu małej masy urodzeniowej, zwiększa ryzyko przedwczesnego porodu, może powodować przedwczesne odklejenie łożyska, wywołuje powikłania, które wymagają przedłużonej intensywnej opieki nad noworodkiem ze specjalistycznym leczeniem neonatologicznym, nierzadko jest przyczyną martwych porodów. Najgroźniejszym powikłaniem rozwijającym się u matki jest stan przedrzucawkowy. Ze względu na często podstępny przebieg tego powikłania i niejednokrotnie bardzo szybko i niespodziewanie rozwijające się uszkodzenia wielonarządowe, stan przedrzucawkowy jest istotnym problemem klinicznym, wymagającym natychmiastowego leczenia ze wskazań życiowych. W stanie przedrzucawkowym ryzyko wystąpienia powikłań groźnych dla matki i dziecka jest szczególnie wysokie.

Dotychczas nie udało się w pełni wyjaśnić etiopatogenezy rozwoju stanu przedrzucawkowego. Wydaje się, że zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe mogą mieć związek z zaburzonym procesem powstawania łożyska oraz z zwiększonym uwalnianiem biologicznie aktywnych czynników łożyskowych. Najczęściej uważa się, że wystąpienie stanu przedrzucawkowego związane jest z nieprawidłową inwazją trofoblastu. Trofoblast w warunkach fizjologicznych wnika do doczesnej i powoduje wzrost średnicy tętnic spiralnych oraz zahamowanie ich podatności na substancje naczynioskurczowe, co prowadzi w konsekwencji do wzrostu przepływu krwi przez macicę. Postuluje się, że przyczyną stanu przedrzucawkowego jest nieprawidłowe przekształcenie łożyskowego krążenia wysokooporowego w niskooporowe, czego konsekwencją jest nieprawidłowa perfuzja łożyska.

Zidentyfikowano wiele biologicznie aktywnych czynników łożyskowych. W stanie przedrzucawkowym, w wyniku zarówno niedotlenienia, jak i stresu oksydacyjnego dochodzi do zmniejszonej produkcji czynników naczyniorozszerzających oraz do zwiększonego uwalniania ich antagonistów. Zaburzenie równowagi pomiędzy czynnikami naczynioskurczowymi i naczyniorozkurczowymi oraz późniejsza stymulacja reakcji zapalnej są w głównej mierze odpowiedzialne za wzrost ciśnienia tętniczego. Obserwowana ponadto w stanie przedrzucawkowym nadmierna aktywność układu angiotensyn wydaje się znacząco wpływać na wzrost ciśnienia



tętniczego, białkomocz oraz stymulację cytokin zapalnych. Wiadomo także, że z chwilą pojawienia się objawów stanu przedrzucawkowym niejednokrotnie jedynym leczeniem jest wówczas przedwczesne zakończenie ciąży, niezależnie od jej zaawansowania.

Wieloczynnikowy i złożony charakter zależności pomiędzy nieprawidłowościami krążenia maczyno-płodowego a zmianami w obrębie układu sercowo-naczyniowego, który nie został jeszcze poznany w pełni, powoduje, że badania dotyczące stanu przedrzucawkowego, parametrów biochemicznych i zmian w układzie sercowo-naczyniowym, zwłaszcza w oparciu o badania kliniczne budzą zrozumiałe zainteresowanie i są ważne dla poznania patogenezы stanu przedrzucawkowego i jego powikłań w obrębie układu sercowo-naczyniowego.

Należy odnotować, że w dostępnej literaturze istnieje niewielka liczba doniesień oceniających w warunkach klinicznych wpływ stanu przedrzucawkowego na parametry nerkowe i funkcję serca - dlatego zatem wobec tak aktualnej i ważnej problematyki, badanie lekarz Katarzyny Pankiewicz posiada żywotne znaczenie poznawcze.

Przedstawiona do recenzji rozprawa na stopień doktora nauk medycznych pt. „Udział galektyny 3 w rozwoju stanu przedrzucawkowego” napisana jest jasno, pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń a proporcje pomiędzy poszczególnymi działami są odpowiednio zachowane.

W części Wstęp Doktorantka w szerokim zakresie przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący budowy i funkcji galektyny, a także znaczenia galektyny 3 w patogenezie chorób układ sercowo-naczyniowego i dostępne dane dotyczące oceny stężenia galektyny 3 u kobiet ciężarnych. Doktorantka nie unika, co dowodzi dojrzałości naukowej Doktorantki, krytycznego spojrzenia na wyniki tych badań.

Ponadto we Wstępie Doktorantka szczegółowo omawia patogenezę, obraz klinicznych i leczenie stanu przedrzucawkowego. Recenzent oczekiwałby jednak bardziej krytycznego podejścia do definicji stanu przedrzucawkowego Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, zakresu dawek kwasu acetylosalicylowego w prewencji stanu przedrzucawkowego oraz wymienienia stosowaniem kwasu acetylosalicylowego przed suplementacją wapnia w profilaktyce stanu przedrzucawkowego.

W uzasadnieniu dla przeprowadzenia badań Doktorantka podkreśla, że patogenezа stanu przedrzucawkowego jest złożona i nie została w pełni wyjaśniona. Doktorantka zaznaczyła, że dotychczas prowadzone badania wskazują na potencjalne miejsce galektyny 3 w patogenezie stanu przedrzucawkowego. Doktorantka wysunęła następnie uzasadnione pytanie badawcze dotyczące miejsca galektyny 3 w rozwoju stanu przedrzucawkowego i jego powikłań.

Do szczegółowych celów pracy należały ocena stężenia galektyny 3 w surowicy krwi i jej ekspresji w łożysku oraz związku pomiędzy nimi, ocena markerów nieprawidłowej placentacji (sFlt-1 i PlGF), ocena cech wczesnej dysfunkcji mięśnia sercowego w przebiegu stanu przedrzucawkowego i

ocena cech wczesnego uszkodzenia nerek w przebiegu stanu przedrzucawkowego, a także ocena związku między stężeniem galektyny 3 w surowicy krwi a stopniem dysproporcji między czynnikami angiogennymi i antyangiogennymi będącej wyrazem nasilenia stanu przedrzucawkowego i nasileniem zmian w mięśniu sercowym i nerkach.

Doktorantka opiera swoją pracę na starannie przedstawionym planie, a próbę badaną stanowiło 39 kobiet u których wystąpił stan przedrzucawkowy, a także 38 kobiet z prawidłowo przebiegającą ciążą. Należy zaznaczyć w tym miejscu różnice w wieku ciąży i wskaźniku masy ciała pomiędzy ocenianymi grupami.

Protokół badania obejmował wykonanie u każdej z włączonych kobiet szeregu badań. Należy podkreślić trafność doboru metod badawczych. W badaniu dokonywano również oceny struktury i funkcji serca za pomocą badania echokardiograficznego.

Opis części metodycznej jest przejrzysty - Doktorantka między innymi dokładnie opisała poszczególne metody. Z obowiązku recenzenta należy jedynie zauważyć, że należałoby uszczegółwić czy wskaźnik masy ciała dotyczył pomiarów sprzed ciąży czy w momencie włączenia do badania. Zastosowane metody statystyczne nie budzą wątpliwości.

Wyniki pracy są obszernie i przejrzysto przedstawione, poparte są licznymi tabelami i rycinami.

Dyskusja jest obszerna, świadczy o doskonałej znajomości przez lekarz Katarzynę Pankiewicz omawianej problematyki. Na odnotowanie zasługują zwłaszcza części omawiające związek zaburzeń równowagi między czynnikami angio- i antyangiogennymi a rozwojem stanu przedrzucawkowego i stężeniem galektyny 3. Doktorantka szeroko omawia mechanizmy mogące tłumaczyć jedną z najważniejszych obserwacji pracy, a wskazującą na związek pomiędzy stężeniem galektyny 3 a rozwojem stanu przedrzucawkowego.

Uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantce na ich podsumowanie, a następnie wysunięcie najważniejszych wniosków:

1. U kobiet ze stanem przedrzucawkowym stwierdzono wyższe stężenie galektyny 3 w surowicy krwi oraz większą ekspresję tego białka w łożysku w porównaniu do zdrowych ciężarnych.

2. Ponadto, w tej grupie obserwuje się także nieznacznie nasilone cechy dysfunkcji mięśnia sercowego oraz gorszą czynność nerek w porównaniu do kobiet z prawidłowo przebiegającą ciążą.

3. Zaburzenie równowagi między czynnikami angiogennymi i antyangiogennymi jest u kobiet ze stanem przedrzucawkowym wyraźnie zaznaczone i jest bardziej nasilone we wczesnej postaci stanu przedrzucawkowego w porównaniu do późnej postaci choroby.

4. Przeprowadzone badania pozwoliły również Doktorantce na podsumowanie, że źródłem galektyny 3 we krwi obwodowej u kobiet ze stanem przedrzucawkowym może być zwiększona produkcja tego białka w łożysku.

Doktorantka podsumowuje, że zwiększona synteza galektyny 3 w łożysku u kobiet ze stanem przedrzucawkowym może być w pewnym stopniu związana z zaburzeniem równowagi między czynnikami angiogennymi i antyangiogennymi i najprawdopodobniej może stawić próbę kompensacji nieprawidłowych zmian, jakie zachodzą w łożyskach tych kobiet już na wczesnym etapie ciąży i które są przyczyną rozwoju choroby ogólnoustrojowej.

Po zapoznaniu się z pracą doktorską lekarz Katarzyny Pankiewicz należy - niezależnie od podkreślenia bardzo wysokich jej walorów poznawczych - odnotować należy kilka faktów i szerzej je skomentować.

Do niewątpliwych osiągnięć Doktorantki - nadających rozprawie oryginalność - należy podjęcie badań nad zagadnieniem będącym przedmiotem jeszcze niewielkiej liczby doniesień. Tematyka będąca przedmiotem pracy doktorskiej pozwoliła na uzyskanie wysoce oryginalnych wyników i co ważne - kolejne etapy badań były wynikiem realizacji dobrze zaplanowanego protokołu oraz uważnej analizy uzyskiwanych wyników.

Uważam, że jednym z najważniejszych dokonań Doktorantki jest wykazanie związku pomiędzy galektyną-3 produkowaną przez łożysko i stanem przedrzucawkowym. Recenzowana praca niewątpliwie otwiera nowy kierunek badań w zakresie regulacji naczyniowej u kobiet ze stanem przedrzucawkowym i stanowi zaczyn do dalszych badań w tym kierunku i dyskusji podsumowujących posiadany stan wiedzy.

Uważna lektura rozprawy doktorskiej nasuwa kilka uwag, które nie umniejszają jednak bardzo wysokiej oceny:

- Analiza pogrubienia mięśnia lewej komory wymaga uwzględnienia częstości występowania nadciśnienia tętniczego przewlekłego u kobiet ze stanem przedrzucawkowym. Zastanawiam się również, czy kilka miesięcy ciąży mogło wpłynąć na pogrubienie mięśnia serca, podchodziłbym do tej obserwacji z większą ostrożnością.
- Różnica w wieku ciąży i wskaźniku masy ciała pomiędzy badanymi grupami mogła (ale nie musiała) wpłynąć na uzyskane wyniki. Powinno to zostać szerzej omówione w ograniczeniach badania.

Zakres i tematyka pracy doktorskiej wpisują się w wybitne osiągnięcia Kliniki Położnictwa i Ginekologii oraz Zakładu Kardiologii Instytutu Matki Dziecka - należących do wiodących ośrodków między innymi w dziedzinie badań nad patologiami ciąży w odniesieniu do układu krążenia.

Należy zwrócić uwagę na całokształt i układ pracy doktorskiej - przejrzysty, metodyczny i dokładny w formułowaniu celów, dyskusji i wniosków. Jak już wspomniano, Wstęp jest napisany ciekawie i nowocześnie, Doktorantka wyselekcjonowała liczne badania stanowiące klasyczne opracowania w poszczególnych, omawianych zagadnieniach. Dyskusja wskazuje, jak nietatwe zagadnienia można poddać starannej analizie i poprzeć logicznym rozumowaniem.

Podsumowując, wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Matki i Dziecka o dopuszczenie lekarz Katarzyny Pankiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Chciałbym podkreślić wysoką jakość naukową recenzowanej rozprawy doktorskiej oraz nowatorski charakter przeprowadzonych badań naukowych.

Aleksander Prybyl
Warszawa 15 marca 2020