

Prof. dr hab. n. med. Bolesław Kalicki
Kierownik Kliniki Pediatrii Nefrologii i Alergologii Dziecięcej
Wojskowego Instytutu Medycznego
01-141 Warszawa
Ul. Szaserów 128

Warszawa 1.12.2021r.

Recenzja

Rozprawy doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu lek. Beaty Borek-Dzięcioł pt. "Potomstwo kobiet biorczyń narządu – wybrane zagadnienia".

Niniejsza recenzja została przygotowana na podstawie uchwały Rady Dyscyplin Nauk Medycznych WUM z dnia 17-11-2021 roku o sporządzenie recenzji rozprawy doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu lek. Beaty Borek-Dzięcioł pt. "Potomstwo kobiet biorczyń narządu – wybrane zagadnienia".

Ciężka nieodwracalna niewydolność nerek czy wątroby wiąże się z zaburzeniami ze strony wielu narządów, co u kobiet doprowadza do niepłodności. Rozwój technik operacyjnych, stworzył możliwości wykonania bardzo skomplikowanych zabiegów operacyjnych związanych z przeszczepieniem niewydolnych narządów. Po udanym przeszczepieniu narządu i odpowiedniej farmakoterapii w ciągu kilku miesięcy ustępują objawy choroby. Stabilizują się funkcje przeszczepionego narządu i zazwyczaj w ciągu kilku miesięcy następuje powrót cykli owulacyjnych i możliwe staje się zajście w ciążę. Młode kobiety chcą żyć normalnie, mieć własne dzieci. Dla wielu z nich jest to istotny czynnik motywujący do poddania się skomplikowanym i ryzykownym zabiegom, które niesie ze sobą transplantacja narządu.

Z transplantacją nerek czy wątroby, jak każdego innego narządu, wiąże się leczenie immunosupresyjne zapobiegające odrzucaniu przeszczepu. Eksperci uznali, że konieczny jest co najmniej jednoroczny okres karencji od przeszczepu narządu do planowania ciąży.

Przez ostatnie dziesięciolecia wzrasta liczba ciężarnych kobiet po transplantacji narządu, w tym po przeszczepieniu nerki lub wątroby. Leki immunosupresyjne, przyjmowane przez ciężarną kobietę po przeszczepie narządu w większym lub mniejszym stopniu przenikają przez łożysko i do pokarmu kobiecego.

Potencjalnie niekorzystny wpływ leków immunosupresyjnych na płód, a następnie ich wpływ na rozwój niemowlęcia karmionego piersią, jest niezwykle ważnym aspektem dla kobiet biorczyń narządu planujących ciążę. Należy podkreślić, że ciąża u kobiety po transplantacji narządu jest zawsze ciążą wysokiego ryzyka. U około 90% tych kobiet występuje przynajmniej jedno powikłanie. Najczęściej jest to: nadciśnienie tętnicze, gestoza, ponad połowa urodzonych noworodków to wcześniaki i noworodki z małą urodzeniową masą ciała. Prokreacja u kobiet po przeszczepie narządu powinna być starannie zaplanowana, ponieważ ciąża w nieodpowiednim momencie może zwiększyć ryzyko dla matki, prowadzić również niepotrzebnie do narażenia płodu na wysokie dawki leków immunosupresyjnych. Karmienie piersią jest jednym z najważniejszych czynników umożliwiających osiągnięcie optymalnego rozwoju i stanu zdrowia dziecka. W wielu ośrodkach uważa się, że karmienie piersią w czasie stosowania immunoterapii, może mieć niekorzystny wpływ na noworodka lub małe dziecko. Z tego powodu kobietom w trakcie takiego leczenia nadal w większości krajów odradza się karmienia piersią. Brak jest jednak dobrze udokumentowanych badań potwierdzających to stanowisko a karmienie piersią może być niezwykle korzystne dla populacji dzieci matek po transplantacji narządu.

Praca **lekarz Beata Borek-Dzięcioł** podejmuje ważki problem oceny wpływu leczenia immunosupresyjnego u matek po transplantacji narządów na rozwój płodu i noworodka oraz możliwość podjęcia przez matkę leczenia lekami immunosupresyjnymi niezwykle ważnego dla niemowlęcia karmienia piersią.

Przedstawiona do oceny praca doktorska „Potomstwo kobiet biorczyń narządu – wybrane zagadnienia” jest cyklem 3 prac opublikowanych w renomowanych pismach międzynarodowych o łącznym współczynniku oddziaływania IF-6,114 i 220 punktach MNiSW. Wszystkie publikacje tworzą powiązaną całość, której osią jest ocena wpływu leków immunosupresyjnych stosowanych u matek po przeszczepie narządów, na płód i rozwój noworodka. We wszystkich trzech publikacjach udział lekarz Beata Borek-Dzięcioł jest znaczący, w 2 jest pierwszym autorem, a w trzeciej trzecim.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę komisji Bioetycznej UMW nr 174/2009. Badania były finansowane z grantu przyznanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego o numerze N407 534938/10 oraz ze środków statutowych I Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

W pracy **lekarz Beata Borek-Dzięcioł** chce znaleźć odpowiedź na pytanie: czy potomstwo matek po transplantacji narządu znajduje się w grupie pacjentów zwiększonego ryzyka nieprawidłowego rozwoju i zachorowalności oraz czy istnieje możliwość bezpiecznego karmienia piersią? Jednak za cel nadrzędny tej pracy należy uznać niesienie pomocy kobietom biorczyniom narządu w podjęciu decyzji i realizacji marzenia, jakim jest posiadanie zdrowego potomstwa.

W pracy: „Evaluation of Lipid Profile in Children Born to Female Transplant Recipients” opublikowanej w Transplantation Proceedings w 2020r. badaniem objęto 91 dzieci urodzonych przez matki po transplantacji nerki lub wątroby (Tx) oraz 91 dzieci zdrowych matek z grupy kontrolnej. Analizowano następujące parametry lipidogramu: cholesterol całkowity (TC), frakcje HDL, LDL i triglicerydy (TG). W analizowanym materiale liczba dzieci z nieprawidłowym stężeniem parametrów gospodarki lipidowej była mniejsza wśród dzieci z grupy badanej (33,3%) niż u dzieci z grupy kontrolnej (44%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą dzieci matek po przeszczepieniu narządu i grupą kontrolną w zakresie poziomu cholesterolu i triglicerydów.

W drugiej pracy „Selected Biochemical Parameters in Children of Mothers After Kidney Transplantation” opublikowanej również w Transplantation Proceedings w 2020r. badaniem objęto 40 dzieci urodzonych przez matki biorczynie nerki (KTx) oraz 40 dzieci zdrowych matek z grupy kontrolnej. Analizowano następujące parametry: stężenie mocznika, kreatyniny oraz potasu i sodu w surowicy krwi. Biorczynie nerki, objęte w/w badaniami stosowały w czasie ciąży leczenie immunosupresyjne w monoterapii lub schematach dwu- lub wielolekowych. W badanym materiale nie stwierdzono zaburzeń w stężeniu mocznika, kreatyniny oraz sodu i potasu w surowicy dzieci matek biorczyń nerki, które w czasie ciąży stosowały leczenie immunosupresyjne. Przeprowadzone analizy nie ujawniły zwiększonego ryzyka negatywnych skutków, w tym znaczących problemów z czynnością nerek.

W kolejnej, trzeciej pracy „Low Content of Cyclosporine A and Its Metabolites in the Colostrum of Post-Transplant Mothers” opublikowanej w Nutrients 2020r. określono stężenia cyklosporyny A oraz jej metabolitów w sianie matek po przeszczepieniu narządu. Badanie wykonano u siedmiu matek: cztery były po przeszczepieniu nerki i trzy po przeszczepieniu wątroby, u których w czasie ciąży stosowano cyklosporynę A. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na niski transfer Cs A i jej metabolitów do siary pokarmu kobiecego. Otrzymane wyniki otwierają nowy etap w zagadnieniu karmienia piersią matek po przeszczepieniu narządu.

Autorka podkreśla rolę unikalnego skład pokarmu kobiecego. Jest on dostosowany do potrzeb rozwijającego się organizmu, jego skład jest zależny od etapu rozwoju dziecka. Mleko matki obok powszechnie znanych cech jak przenoszenie elementów reakcji mikrobiologicznej i immunologicznej oraz dostarczania specyficznych probiotyków i prebiotyków wspomagających wzrost korzystnych bakterii ma niezwykle ważne składniki jakimi są multipotencjalne komórki macierzyste. Ponad to, w trakcie karmienia piersią rozwija się unikalna więź między matką i dzieckiem, co wspomaga jego prawidłowy rozwój somatyczny i psychiczny i jest niezwykle ważne dla matek biorczyń narządu.

Z przedstawionych prac **lekarz Beata Borek-Dzięcioł** we wnioskach stwierdziła, że przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych przez ciężarne biorczynie wątroby lub nerki nie ma wpływu na zwiększenie ryzyka wystąpienia zaburzeń lipidowych u ich dzieci. Nie stwierdziła również zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń stężenia mocznika, kreatyniny, sodu i potasu u dzieci matek po transplantacji nerki. Przenikanie do siary pokarmu kobiecego zarówno cyklosporyny A, jak i jej metabolitów jest śladowe i wydaje się, że noworodki mogą być bezpiecznie karmione piersią. Wnioski autorka podsumowała stwierdzeniem, że prenatalna ekspozycja na immunosupresję, nie zwiększa ryzyka wystąpienia zaburzeń u potomstwa matek biorczyń narządu, a niezwykle cenne karmienie piersią jest możliwe.

Rozumiem, że materiał jest wyjątkowy, unikalny i bardzo wysoko oceniam wartość tych badań to jednak dla zmiany rekomendacji WHO z 1988 roku oraz Amerykańskiej Akademii Pediatrii z roku 2001 w zakresie możliwości karmienia piersią przez matki biorczynie narządów, koniecznym wydaje się zwiększenie liczby badań.

W podsumowaniu mogę stwierdzić że przedstawiony cykl publikacji jest unikalny i zawiera wyniki badań dotychczas nieopublikowane w światowym piśmiennictwie. Do chwili obecnej na świecie nie opublikowano wyników badań oceniających stężenia metabolitów cyklosporyny A w sianie pokarmu kobiecego u biorczyń narządu, w trakcie leczenia immunosupresyjnego. Wyniki przeprowadzonych badań są więc oryginalne i całkowicie innowacyjne.

Rozprawa doktorska **lekarz Beaty Borek-Dzięcioł** pt. "Potomstwo kobiet biorczyń narządu – wybrane zagadnienia" 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 artykułem 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przypisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.).

Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lekarz Beatya Borek-Dzięcioł do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, z uwagi na wyjątkowo unikalny materiał i wyniki badań, dotychczas nieopublikowane w światowym piśmiennictwie. Jak i ich znaczenie dla macierzyństwa kobiet po przeszczepie narządu, wnoszę o wyróżnienie pracy.

WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY
Kliniki Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej
Centralnego Szpitala Klinicznego MON
04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128
tel. 261 817 233; fax 22 515 05 85
Regon: 015294487; NIP: 113-23-93-221

prof. dr hab. n. med.
lek. BOLESŁAW KALICKI
specjalista chorób dzieci

7047743
