



OCENA

rozprawy doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk medycznych w dziedzinie medycyny

lekarz **Patrycji Jarmużek** z I Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego

Tytuł rozprawy

**Ocena wyników położniczych u pacjentek po przeszczepieniu narządu w zależności od rodzaju
stosowanej immunosupresji**

Promotor rozprawy: dr hab. n. med. Zoulikha Jabiry-Zieniewicz

Od czasu pierwszej udanej ciąży u biorczyni nerki w 1958r., a u biorczyni wątroby w 1978r., wyniki przeszczepiania narządów unaczynionych uległy zdecydowanej poprawie, znacząco wydłużył się czas przeżycia graftu i biorcy, a setki kobiet stały się szczęśliwymi matkami. W USA i Wielkiej Brytanii kobiety przeszczepiane w wieku reprodukcyjnym stanowią ponad 20% wszystkich biorców narządów, a ponadto wieku reprodukcyjnego dożywają biorcy pediatryczni. Wg danych POLTRANSPLANT-u kobiety w wieku rozrodczym stanowią 8% biorców narządów w Polsce, a kolejne 5% to dziewczynki poniżej 17 rż, które mogą osiągnąć wiek reprodukcyjny. Zarówno przewlekła choroba nerek jak i przewlekła choroba wątroby upośledzają funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-gonady, co prowadzi do braku owulacji i do bezpłodności. Udane przeszczepienie przywraca prawidłowe funkcjonowanie osi, pojawia się miesiączka, poziom hormonów płciowych normalizuje się po około 6 (nerka) i 10 (wątroba) miesiącach, a kobieta staje się zdolna do rozrodu. Przeszczepiony narząd adaptuje się do rozmaitych fizjologicznych zmian, zachodzących w ciąży i w większości przypadków ciąża kończy się pomyślnie, zarówno dla matki jak i dla dziecka. Dla młodych kobiet oznacza to, że jakość życia po przeszczepieniu może wrócić do uznanej normy, włączając w to możliwość posiadania potomstwa.

Pomyślne zakończenie ciąży po transplantacji narządu unaczynionego wymaga współdziałania wielu specjalistów, w szczególności transplantologów i położników, którzy mają doświadczenie w opiece nad ciążami wysokiego ryzyka. Za takie mogą uchodzić ciążę biorczyń wątroby lub nerki, bo choć wyniki położnicze są w tej grupie kobiet zadowolające, to jednak obserwuje się więcej powikłań takich jak poród przedwczesny, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu, czy stan przedrzucawkowy. Ciąża wiąże się też z pewnym ryzykiem

dysfunkcji graftu. Pacjentka planująca ciążę wymaga edukacji i fachowego poradnictwa w zakresie dogodnego momentu koncepcji, immunosupresji, potencjalnych zagrożeń i czynników ryzyka. Wielodyscyplinarna opieka nad ciężarną biorczynią narządu unaczynionego sprawia, że wyniki okołoporodowe w tej grupie kobiet nie odbiegają istotnie od wyników osiągniętych w populacji ogólnej.

Doktorantka podjęła bardzo ważny temat, a wyniki Jej pracy mogą stanowić cenne wskazówki dla lekarzy położników i transplantologów, którzy mają pod opieką biorczynię narządów, planując ciążę. Praca ma charakter retrospektywny. Celem pracy była analiza wyników położniczych w relatywnie dużej grupie ciężarnych po przeszczepieniu wątroby i nerki, które na przestrzeni ostatnich 20 lat rodziły dzieci w I Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii WUM, a także analiza funkcji przeszczepionego narządu w ciąży i po zakończeniu ciąży w zależności od zastosowanego schematu immunosupresyjnego. Doktorantka postawiła sobie też za cel ocenę wykorzystania białka ciążowego A w przewidywaniu powikłań nieprawidłowej placentacji oraz identyfikację potencjalnych markerów późnych powikłań ciąży u biorczyń narządów.

Przedstawiona do recenzji rozprawa posiada typowy układ i składa się ze 115 stron maszynopisu, podzielonego na 7 rozdziałów: wstęp, cele pracy, materiał i metodyka, wyniki, dyskusja, wnioski oraz spis piśmiennictwa. Dużym ułatwieniem dla czytającego jest wykaz skrótów, użytych w tekście (brak rozwinięcia skrótu PPH). Użyteczne są ponadto streszczenie oraz spis rycin i tabel. Praca jest napisana poprawną polszczyzną i jest przystępna w czytaniu.

W obszernym, liczącym 20 stron wstępie, Doktorantka omawia z dużą znajomością literatury przedmiotu wyniki położnicze u biorczyń wątroby i nerek. Piśmiennictwo jest w dużej mierze współczesne i pochodzi z tego wieku (118 pozycji na 145). Duży fragment wstępu poświęcony jest zagadnieniu planowania ciąży. Doktorantka zwraca uwagę, że jakkolwiek jednoznacznie nie ustalono optymalnego okresu czasu od zabiegu przeszczepienia do zajścia w ciążę, to zgodnie przyjmuje się, że w momencie koncepcji pożądana jest ustabilizowana funkcja przeszczepionego narządu, stała dawka leków immunosupresyjnych, wygojenie połączeń naczyniowych i wycofanie się ogólnoustrojowych powikłań choroby podstawowej. Zbyt późne zajście w ciążę od momentu przeszczepienia wiąże się z ryzykiem współistnienia wielu powikłań leczenia immunosupresyjnego i pojawianiem się objawów

choroby podstawowej. Przyjmuje się, że optymalnie ciążę należy planować po 12 miesiącach od przeszczepienia. We wstępie doktoranta przedstawia również statystyki dotyczące powikłań położniczych u biorczyń narządów na tle populacji ogólnej. Z tej analizy jednoznacznie wynika, że zwłaszcza biorczynie nerek narażone są na częstsze występowanie takich powikłań jak poród przedwczesny, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu, nadciśnienie tętnicze i preeklampsja. Dane odnośnie biorczyń wątroby są dużo skromniejsze; w porównaniu do biorczyń nerek odsetek powikłań położniczych jest wprawdzie niższy, ale istotnie wyższy w porównaniu z populacją ogólną. Za wystąpienie typowych powikłań położniczych ma odpowiadać nieprawidłowa placentacja w pierwszych tygodniach ciąży, choć do tej pory nie ustalono jakie czynniki mają decydujący wpływ na zachwianie tego procesu. Doktorantka następnie omawia pokrótce grupy leków immunosupresyjnych, najczęstsze powikłania ich stosowania, możliwy wpływ na płód oraz zasady stosowania immunosupresji w ciąży.

Doktorantka sformułowała następujące cztery cele pracy:

1. Ocena i porównanie wyników położniczych u pacjentek po przeszczepieniu nerki lub wątroby leczonych różnymi inhibitorami kalcyneuryny (cyklosporyną i takrolimusem)
2. Ocena funkcji narządu przeszczepionego w czasie ciąży i w okresie obserwacyjnym (rok i trzy lata po porodzie) w zależności od schematu immunosupresyjnego
3. Ocena zastosowania białka ciążowego A (PAPP-A) w przewidywaniu powikłań nieprawidłowej placentacji u pacjentek po przeszczepieniu narządu
4. Identyfikacja markerów późnych powikłań ciąży u biorczyń narządów.

Cele pracy są jasno sformułowane, chociaż w celu pierwszym nie jest jednoznacznie zaznaczone, czy Doktorantka chce porównać grupę biorczyń nerki z grupą biorczyń wątroby, czy omówić wyniki położnicze w każdej z tych grup w zależności od zastosowania cyklosporyny i takrolimusu. Powinno to być uściślone.

Analiza miała charakter retrospektywny. Do badania włączono kobiety, których ciąża zakończyła się porodem. Wynikało to z założenia pracy, które dotyczyło porównania wpływu

takrolimusu i cyklosporyny na wyniki położnicze i funkcję przeszczepionego narządu w ciąży, ale interesującym dopełnieniem byłaby informacja, ile ciąż w grupie biorczyń nerki i wątroby zakończyło się niepowodzeniem w porównaniu z grupą kobiet nie będących po transplantacji. Właściwą grupę badaną stanowiło 60 pacjentek po przeszczepieniu nerki 66 biorczyń wątroby, podzielonych na dwie podgrupy w zależności od zastosowanego CNI. Trzydzieści trzy biorczynie nerki otrzymywały takrolimus, a u 27 kobiet podstawowym lekiem immunosupresyjnym była cyklosporyna. W grupie biorczyń wątroby dominowały kobiety otrzymujące takrolimus (55 kobiet). Tylko 11 biorczyń wątroby miało schemat immunosupresyjny oparty na cyklosporynie. Z uwagi na zachowanie znaczącej liczebności grup Doktorantka dokonała porównań wyników położniczych i różnych parametrów biochemicznych jedynie względem CNI, aczkolwiek należy podkreślić, że schematy immunosupresyjne były w obu grupach bardziej złożone. Monoterapia była stosowana tylko w niewielkim odsetku przypadków, głównym schematem immunosupresyjnym była terapia dwulekowa: CNI + glikokortykosteroidy, kilka procent biorczyń otrzymywało CNI + GSK + AZA. Doktorantka poddała analizie: parametry biochemiczne funkcji nerek (stężenie kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, poziom EGFR, białkomocz), parametry biochemiczne funkcji wątroby (aktywność AST, ALT, ALP, GGTP, LDH, stężenie bilirubiny), parametry biofizyczne ciężarnej (masa ciała, wzrost, BMI), występowanie najczęstszych powikłań położniczych (poród przedwczesny, nadciśnienie tętnicze, preeklampsja, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu), stan noworodka po porodzie (wyrażony w skali Apgar oraz wystąpieniem niewydolności oddechowej wymagającej intubacji i mechanicznej wentylacji). Dodatkowo w grupach badanych Doktorantka oznaczała ciążowe białko osoczowe A oraz wolną jednostkę B HCG. Należy w tym miejscu dla porządku podkreślić, że wśród parametrów wątrobowych jedynie stężenie bilirubiny odnosi się do funkcji wątroby. Aktywność enzymów wątrobowych opisuje stopień i charakter uszkodzenia wątroby (miąższowe, cholestatyczne, mieszane), ale nic nie mówi o funkcji, która może być w pełni zachowana. Ponadto dla recenzującej nie jest jasny zapis „próbka została pobrana do badania między 11 a 13 + 6 tygodniem ciąży” lub zapis – „poród przedwczesny między 24 a 36 + 6 tygodniem ciąży”. Czy 6 oznacza dzień?

Metody statystyczne zostały prawidłowo dobrane dla zmiennych parametrycznych i nieparametrycznych. Po zbadaniu normalności rozkładu testem Shapiro-Wilka zastosowano

odpowiednie narzędzia tam, gdzie rozkład nie był normalny. Za istotny statystycznie przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

Wyniki przedstawione są na 28 stronach i po kolei odnoszą się do stawianych celów. Autorka nie stwierdziła istotnych różnic częstości powikłań położniczych takich jak poród przedwczesny, preeklampsja i wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania w grupie biorczyń nerki i wątroby leczonych cyklosporyną i takrolimusem. W grupie biorczyń nerki, leczonych takrolimusem, częściej obserwowano nieodwracalny wzrost stężenia kreatyniny w ciąży w porównaniu do biorczyń nerki, leczonych cyklosporyną, ale między wartościami kreatyniny nie było różnicy o istotności statystycznej. W grupie biorczyń wątroby, będących na cyklosporynie, częściej obserwowano cholestazę ciężarnych. W żadnej grupie nie zanotowano wewnątrzmacicznego obumarcia płodu. W grupie biorczyń nerki zanotowano 2 zgony noworodków w związku ze skrajnym wcześniactwem, u biorczyń wątroby nie odnotowano zgonu noworodka. Funkcja narządu przeszczepionego była porównywalna u biorczyń na cyklosporynie i na takrolimusicie. Dwie biorczynie wątroby zmarły w odległym okresie obserwacyjnym, w grupie biorczyń nerki zgonów kobiet nie odnotowano. Rozwój dzieci był porównywalny niezależnie od rodzaju CNI, stosowanego w ciąży przez matkę. Doktorantka zwraca uwagę na wysoki odsetek cięć cesarskich w obu grupach. U biorczyń wątroby cięcie cesarskie wykonano w ponad 70% przypadków, niezależnie od rodzaju zastosowanego CNI, zaś w grupie biorczyń nerki cięcie cesarskie miało miejsce u 90% kobiet na takrolimusicie oraz w 77,8% przypadków kobiet otrzymujących cyklosporynę. Doktorantka nie podaje, czy różnica w liczbie cięć cesarskich pomiędzy biorczyniami nerki i wątroby była statystycznie istotna. Analiza wykazała, że średnie wartości ciężowego białka osoczowego A, będącego wyrazem stanu placentacji, są porównywalne w grupie kobiet przyjmujących cyklosporynę i takrolimus. Doktorantka nie komentuje wyników oznaczania BHCG, ale należy rozumieć, że oznaczenia te były wykonywane w tym samym celu, to jest w celu oceny stanu placentacji.

W obszernej, liczącej 20 stron, dyskusji Doktoranta przedstawia wyniki swojej pracy na tle dostępnego piśmiennictwa oraz w tym miejscu dokonuje pewnych porównań pomiędzy grupą biorczyń wątroby i grupą biorczyń nerki na podstawie własnych obserwacji, np. w aspekcie odsetka cięć cesarskich, średniego tygodnia zakończenia ciąży, wystąpienia

nadciśnienia tętniczego, i innych. Pomocne byłoby zestawienie tych danych porównawczych w tabeli.

Wnioski odpowiadają stawianym celom pracy. We wnioskach Doktorantka stwierdza, że rodzaj stosowanego inhibitora kalcyneuryny nie wpływa na wyniki położnicze w grupie pacjentek po przeszczepieniu nerki lub wątroby z wyjątkiem większego ryzyka cholestazy ciężarnych w grupie biorczyń wątroby, leczonych cyklosporyną. Rodzaj stosowanego CNI nie wpływa istotnie na stan przeszczepionego narządu w trakcie oraz po zakończeniu ciąży z wyjątkiem trendu do wzrostu stężenia kreatyniny u biorczyń nerki, leczonych takrolimusem. Doktorantka zastrzega, że to zjawisko wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach. Białko PAPP-A nie okazało się przydatne w predykcji stanu przedrzucawkowego na podstawie analizowanych grup chorych. Doktorantka wykazała, że wśród markerów ryzyka powikłań położniczych niska aktywność fosfatazy zasadowej w I trymestrze ciąży u biorczyń wątroby może być zapowiedzią porodu przedwczesnego, a hipotrofię płodu może sugerować wzrost stężenia mocznika, kreatyniny i kwasu moczowego u pacjentek po przeszczepieniu nerki.

Wśród uwag krytycznych najpoważniejszym zarzutem jest mała liczebność grupy biorczyń wątroby, leczonych cyklosporyną w porównaniu do kobiet otrzymujących takrolimus, który obecnie stanowi podstawę schematu immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby. Oczywiście wynika to z retrospektywnego charakteru pracy i długiego czasu obserwacji. Należy przyjąć, że biorczynie wątroby na cyklosporynie rodziły dawniej w porównaniu z biorczyniami na takrolimucie, a na wyniki mógł mieć wpływ stan opieki położniczej dawniej i obecnie. Być może podobnie jest w przypadku biorczyń nerki – grupa kobiet otrzymujących cyklosporynę jest bardziej „historyczna” w porównaniu do grupy matek na takrolimucie. Wymaga to komentarza. Retrospektywny charakter pracy spowodował, że oznaczenie PAPP-A i BHCG dotyczy niewielkiego odsetka badanych kobiet, np. tylko jedna pacjentka spośród biorczyń wątroby na cyklosporynie miała wykonane to oznaczenie, a w grupie biorczyń nerki – 5 osób. Wyciąganie wniosków na podstawie tak małej liczebności grup odnośnie wartości predykcyjnej białka PAPP-A w przewidywaniu powikłań nieprawidłowej placentacji budzi uzasadnione wątpliwości. W pracy jest sporo usterek językowych i kilka błędów ortograficznych.

Te uwagi nie umniejszają pozytywnej oceny pracy, która w moim odczuciu spełnia wymogi stawiane przed rozprawami doktorskimi, gdyż stanowi samodzielne i rzetelnie przeprowadzone rozwiązanie jasno sformułowanych celów badawczych z przedstawieniem ważnych z poznawczego i praktycznego punktu widzenia wniosków. Spełnia więc warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zmianami).

W oparciu o powyższe stawiam wniosek do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarz Patrycji Jarmużek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,



2041416

Prof. dr hab. n. med.
Marta Wątróbska-Syczevska
specjalista chorób zakaźnych
transplantolog

Szczecin, 06.04.2019r.