



Prof. dr hab. Stefan Sajdak

Poznań, dn. 14.11.2023r

Recenzja rozprawy doktorskiej
mgr Jolanty Parafiniuk
pt. „Analiza przebiegu ciąży i porodu u kobiet z wewnątrzwątrobową
cholestazą ciężarnych”
na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne
z Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Powierzenie mi podjęcia się recenzji naukowej rozprawy dotyczącej cholestazy ciążowej jest dla mnie satysfakcjonujące, bowiem temat jest mi nieobcy, jak też łączą mnie z ośrodkiem łódzkim wieloletnia współpraca i przyjacielskie relacje.

Cholestaza wewnątrzwątrobowa u kobiet w ciąży jest zaburzeniem czynności wątroby dotykającym niecałe 2% ciężarnych, powodującym wiele powikłań u płodów i noworodków wraz ze zwiększoną śmiertelnością. Etiologia schorzenia nadal nie jest w pełni poznana. Wpływ na występowanie mają czynniki hormonalne, genetyczne oraz nie do końca uwarunkowane środowiskowe. Kwasy żółciowe posiadają znaczący wpływ na glukoneogenezę, wydzielanie insuliny, oraz wrażliwość na insulinę i syntezę glikogenu. Ma to związek z patogenezą cukrzycy. Aktywność hormonów płciowych, narastająca w kolejnych trymestrach ciąży koreluje ze wzrostem ilości schorzenia, które częściej również jest rozpoznawane w ciążach mnogich. Normalizacja hormonów w połogu prowadzi do

szybkiego ustępowania objawów cholestazy. Wiadomo również, że genetyczny defekt transportowych hepatocytów doprowadza do wzrostu częstości wewnątrzwątrobowej cholestazy. Cholestaza wykazuje również zróżnicowanie geograficzne i nawet sezonowe. Występuje ze zwiększoną częstotliwością w miesiącach zimowych. Wysoce prawdopodobny jest też wpływ defektów układu immunologicznego na zwiększenie występowania cholestazy wewnątrzwątrobowej. Uważam, zatem podjęcie tematu badawczego przez Doktorantkę za bardzo istotne i mogące się znacząco przyczynić do wyjaśnienia nieznanych czynników etiologicznych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ klasyczny i składa się z następujących rozdziałów: *Wstęp*, *Metodologia zastosowanych badań*, *Cel pracy i hipotezy badawcze*, *Materiał i zastosowane metody*, *Wyniki badań*, *Dyskusja*, *Wnioski*. Praca zawiera również wykaz zastosowanych skrótów, streszczenie zarówno polsko, jak też anglojęzyczne, oraz spis tabel i piśmiennictwo. Rozprawa liczy 135 stron, a proporcje ilościowe rozdziałów są właściwe.

Wstęp jest doskonałym studium poznawczym, umożliwiającym czytelnikowi zapoznanie się z trudnymi zagadnieniami dotyczącymi zarówno etiologii, jak też patogenezы i rozpoznawania oraz różnicowania cholestazy ciężarnych. Autorka zawarła we *Wstępie* również farmakoterapię schorzenia, jak też monitorowanie stanu płodów oraz ciężarnych z cholestazą. *Wstęp* z uwagi na bardzo precyzyjne, oraz przystępne opracowanie trudnych zagadnień zasługuje na szczególne wyróżnienie.

Cel pracy został sformułowany czytelnie i właściwie. Autorka w celu weryfikacji hipotez badawczych wygenerowała do rozwiązania następujące problemy badawcze:

- czy wyniki badań laboratoryjnych w okresie okołoporodowym wykazują różnicę u ciężarnych z cholestazą w porównaniu do grupy kontrolnej
- czy zmienne socjo-demograficzne, kliniczne i zachowania zdrowotne różnią się w obu grupach
- czy zmienne laboratoryjne różnią się w okresie adaptacyjnym u noworodków matek z cholestazą i grupie kontrolnej
- czy zmienne klinicznie różnią się w okresie adaptacyjnym u noworodków matek z cholestazą i w grupie kontrolnej

Materiał obejmował 84 ciężarne hospitalizowane w Klinice Perinatologii i Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi w latach 2014 – 2016, podzielone na dwie grupy badawcze. Grupę pierwszą stanowiły ciężarne z rozpoznaną samoistną cholestazą wewnątrzwątrobową, grupę drugą ciężarne bez wykładników

schorzenia. Kryteria włączenia i wykluczenia zastosowano właściwie i udokumentowano wystarczająco.

Zastosowane metody statystyczne są nowoczesne i w pełni wystarczające dla dokonania właściwej analizy wyników, umożliwiającej formułowanie wniosków.

W rozdziale *Wyniki* Autorka dokonała porównań stężenia kwasów żółciowych w momencie przyjęcia do Szpitala, przed porodem oraz po porodzie. W pierwszym oznaczeniu w 95% poziomy nie przekraczały 50 $\mu\text{mol/l}$. Poziomy kwasów żółciowych przed porodem były bardzo zróżnicowane, zakres od 3 aż do 140 $\mu\text{mol/l}$. Autorka zbadala wpływ cholestazy na stan zdrowia zarówno położnic, jak też noworodków w trzech grupach: ciężarnych bez cholestazy, ciężarnych z cholestazą łagodną i ciężarnych z cholestazą ciężką. Ciężarne z cholestazą ciężką uzyskały stężenia kwasów żółciowych przy przyjęciu do Szpitala rzędu 53 mikromoli/l, a przed porodem obserwowano wzrost do poziomów średnio 71 mikromoli/l. Autorka zbadala również wartości ASPAT i ALAT w analizowanych grupach. Ciężarne, zarówno z cholestazą łagodną, jak też ciężką wykazywały znacząco wyższe poziomy obydwu analizowanych parametrów. Analizując relacje pomiędzy morfologią krwi a próbami wątrobowymi Autorka wykazała brak różnic między poziomami leukocytów a ASPAT i ALAT. W zakresie pomiarów Hb wysokie wartości korelują z wysokimi poziomami ASPAT i ALAT po porodzie. Poziomy leukocytów, Hb i HCT u kobiet z ciężką cholestazą były wyższe i korelowały z wyższymi poziomami szczególnie ASPAT. Analizując woty parametrów na wystąpienie cholestazy Autorka wykazała, że ryzyko wystąpienia cholestazy jest niższe u pacjentek z niższymi poziomami erytrocytów. Ponadto, Autorka wykazała, że ryzyko wystąpienia cholestazy jest tym większe, im dłużej pacjentka stosowała antykoncepcję hormonalną. W ocenie zachowań zdrowotnych w mogących negatywnie wpływać na przebieg ciąży nie wykazano różnic u ciężarnych z cholestazą i w grupie kontrolnej.

Ocena stanu noworodków od matek z cholestazą i bez wykazała zróżnicowanie. Wartości APGAR w grupie z cholestazą były wyraźnie niższe.

Rozdział *Dyskusja* jest dobrze opracowanym modelem porównawczym, w którym Autorka swobodnie i właściwie porównuje uzyskane przez siebie wyniki z danymi z piśmiennictwa, zarówno polskiego, jak też pochodzącego z wiodących ośrodków zagranicznych. Świadczy to o dojrzałości badacza i dobrej znajomości tematu.

Wg autorów polskich cholestaza dotyczy ciężarnych w trzecim trymestrze ciąży i jest to zgodne z wynikami rozprawy Autorki. Ryzyko powikłań u płodu występuje przy poziomach kwasów żółciowych powyżej 40 $\mu\text{mol/l}$. Castano twierdzi, że podwyższone poziomy kwasów

żółciowych nie zawsze generują wystąpienie cholestazy. Nie jest to zgodne z wynikami uzyskanymi przez Autorkę. Wynikać to może z kwalifikacji poziomów rozpoznawczych dla schorzenia. Autorka wykazała, że poziom nasilenia świądu, dominującego objawu nie koreluje ze stężeniami kwasów żółciowych i jest to zgodne z badaniami Ghenta i Kremera. Bardzo interesujące są uzyskane wyniki w odniesieniu do niżej notowanej punktacji APGAR u noworodków z podwyższonymi poziomami kwasów żółciowych, jest to zgodne z większością publikacji dotyczących tematu badawczego. Uzyskanie silnej zależności pomiędzy poziomami kwasów żółciowych a stanem noworodka stanowić może przyczynek do określenia zaleceń odnośnie rutynowego wcześniejszego rozpoznawania schorzenia, co umożliwi wdrożenie wcześniejszej terapii.

Na podstawie uzyskanych wyników i przeprowadzeniu wnikliwej, i obiektywnej dyskusji Autorka formułuje 5 wniosków, które w pełni odpowiadają na założenia hipotez badawczych zawartych w celu rozprawy. Za najbardziej istotny klinicznie uznać należy wniosek 3 i 4. Wykazanie wpływu doustnej hormonalnej antykoncepcji dłużej stosowanej, na wystąpienie cholestazy modyfikować może formy stosowanej antykoncepcji, szczególnie u kobiet, które nie zakończyły rozrodu.

Wykazanie zależności pomiędzy stanem urodzenia noworodka a nasileniem cholestazy ciążowej powinno skutkować wcześniejszym badaniem parametrów cholestazy w celu podjęcia wcześniejszej terapii.

Rozdział *Piśmiennictwo* zawiera 173 pozycje, głównie anglojęzyczne, właściwie dobrane i cytowane.

Praca napisana jest ładnym językiem i czyta się ją bardzo przyjemnie, tym bardziej, że jest wzorowa edytorsko. Percepcję ułatwiają bardzo czytelne tabele i ryciny.

Z obowiązku recenzenta bardzo starałem się znaleźć jakiegokolwiek uchybienia lub niedoskonałości. Znalazłem w mej ocenie 2. Strona 104 – nie używałbym określenia wyższe kwasy żółciowe lecz wyższe poziomy ..., oraz nie stosowałbym określeń rys. (rysunek) lecz lepiej ryc. (rycina).

Powyższe uwagi w żadnej mierze nie umniejszają wartości dzieła, które oceniam bardzo wysoko. Szczególnie wartość użytkowa rozprawy. Przedstawiona forma prezentacji a ponadto, uzyskane wartości merytoryczne świadczą o dojrzałości naukowej Badacza.

Dlatego też, z olbrzymią przyjemnością stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa magister Jolanty Parafiniuk spełnia kryteria przewidziane ustawą i wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie z uwagi na oryginalność opracowania, jak też wzorową formę prezentacji wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Z wyrazami szacunku

Prof. dr hab. Stefan SAJDAK
specjalista w położnictwie,
ginekologii i onkologii ginekologicznej
Prof. dr hab. Stefan Sajdak