



WARSZAWSKI UNIwersYTET MEDYCZNY

MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Położnictwa Chorób Kobięcych i
Ginekologii Onkologicznej II WL

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof.dr hab.n.med. Włodzimierz Sawicki



Warszawa 27/11/2023 r

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

**mgr Jolanty Parafiniuk pt. „ Analiza przebiegu ciąży i porodu u kobiet
z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych ”.**

Przyznaję, że z prawdziwą przyjemnością i ogromnym zainteresowaniem zapoznałem się z przedstawioną mi do oceny przez Wysoką Radę Naukową Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki„ w Łodzi rozprawą na stopień doktora nauk medycznych **mgr Jolanty Parafiniuk pt.„ Analiza przebiegu ciąży i porodu u kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych”.**

Dotyczy ona bowiem aktualnego, oraz niezwykle ważnego w aspekcie praktyki klinicznej zagadnienia jakim jest wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych jako swoistej tylko dla okresu ciąży, odwracalnej formy tego schorzenia. Szacuje się, że w polskiej populacji wewnątrzwątrobowa cholestaza występuje z częstością od 0,32% do 1% ciąży. Uznawana jest za jednostkę chorobową, która nie powoduje trwałego uszkodzenia wątroby matki, ale może mieć poważne konsekwencje dla płodu: związane z porodem przedwczesnym, zagrażającą zamartwicą u płodu, a nawet wewnątrzmacicznym obumarciem płodu.

Uważa się, że w patogenezie choroby biorą udział zarówno czynniki hormonalne, genetyczne jak i środowiskowe, których mechanizm działania pozostaje nadal przedmiotem badań. Rokowanie dla matki jest pomyślne, a sam przebieg choroby względnie łagodny. Dominującym podmiotowym objawem jest świąd skóry, któremu w przypadkach o cięższym przebiegu towarzyszyć może jawna żółtaczka o niewielkim nasileniu oraz zaburzone wchłanianie tłuszczów.



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Położnictwa Chorób Kobiectych i
Ginekologii Onkologicznej II WL

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof.dr hab.n.med. Włodzimierz Sawicki



W mojej opinii ten nurt badań ma ogromne znaczenie dla klinicystów, a opracowanie które mam przyjemność recenzować idealnie się w nie wpisuje. Ponadto podjęcie zadania badawczego nad ogólnie znanym problemem medycznym jest wyzwaniem wymagającym posiadania odpowiedniej wiedzy, zaplecza laboratoryjnego oraz zdolności analizy swoich wyników i literatury. Po dogłębnej analizie rozprawy uważam, że Kandydatka wywiązała się z niego w sposób wzorowy, a jakość i wiarygodność przeprowadzonych badań, którą jako recenzent potwierdziłem, gwarantuje osoba recenzenta, którym jest Pan Profesor Przemysław Oszukowski.

Celem przeprowadzonych badań było określenie wpływu (związku) cholestazy wewnątrzwątrobowej u kobiet, z przebiegiem ciąży, porodu oraz okresu adaptacyjnego u noworodków.

W pracy sformułowano następujące hipotezy badawcze:

1. Zmienne laboratoryjne różnią się w okresie okołoporodowym u kobiet z cholestazą wewnątrzwątrobową i w grupie kontrolnej.
2. Zmienne socjo-demograficzne, kliniczne i zachowania zdrowotne różnią się w okresie okołoporodowym u kobiet z cholestazą wewnątrzwątrobową i w grupie kontrolnej.
3. Zmienne laboratoryjne różnią się w okresie adaptacyjnym u noworodków matek z cholestazą wewnątrzwątrobową i w grupie kontrolnej.
4. Zmienne kliniczne różnią się w okresie adaptacyjnym u noworodków matek z cholestazą wewnątrzwątrobową i w grupie kontrolnej.

Rozprawa ma układ standardowy. Jest 135 stronicowym starannie i estetycznie wykonanym wydrukiem komputerowym. Składa się z sześciu rozdziałów: wstępu, celu pracy, materiału i metod, wyników, dyskusji i wniosków. Dodatkowo przedstawiono streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spis skrótów. Doktorantka oparła się na 173 pozycjach współczesnego piśmiennictwa. Całość napisana jest niezwykle ciekawym, fachowym językiem, nienaganną polszczyzną, co sprawia, że czytanie jej sprawia ogromną przyjemność,



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Położnictwa Chorób Kobiectych i
Ginekologii Onkologicznej II WL

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof.dr hab.n.med. Włodzimierz Sawicki



a jednocześnie poprzez jej niezwykle wysoką wartość merytoryczną może być źródłem nowoczesnej wiedzy na temat współczesnych metod diagnostycznych z dziedziny perinatologii i patologii ciąży

Wstęp rozprawy szczegółowo wprowadza czytelnika w poruszaną w rozprawie tematykę jak też stanowi obszerny przegląd piśmiennictwa na temat cholestazy wewnątrzwątrobowej u ciężarnych. Ta część rozprawy zawierająca dane epidemiologiczne i wiadomości o dużym aspekcie praktycznym, m.in. o czynnikach wpływających na przebieg tej patologii oraz diagnostyce i jej leczeniu jest wyjątkowo interesująca i sama jako taka mogłaby być opublikowana jako część monografii.

Badaniami objęto 84 ciężarne hospitalizowane w okresie od 01.01.2014 r. do 31.12.2016 roku w Klinice Perinatologii i Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

W badaniu niezwykle szczegółowo oceniano dane socjodemograficzne, kliniczne i prozdrowotne kobiet: wiek, miejsce zamieszkania (wieś/miasto), historia położnicza, sposób zapłodnienia, stosowanie antykoncepcji hormonalnej przed ciążą, uczulenie ciężarnej na leki, spożywanie alkoholu, przebytą kamicę pęcherzyka żółciowego i cholecystektomię w wywiadzie, nikotynizm, przyrost masy ciała, dieta, choroby wirusowe (HIV, zapalenie wątroby typu B oraz typu C, kiła), cholestaza w poprzedniej ciąży, stosowanie gestagenów, występowanie niepowściągliwych wymiotów u ciężarnych, niedokrwistość, nadciśnienie indukowane ciążą, zaburzenia funkcji tarczycy, małopłytkowość, choroby metaboliczne gospodarki węglowodanowej, sposób rozwiązania i tydzień rozwiązania ciąży.

U ciężarnych oceniano następujące wyniki badań laboratoryjnych (biochemicznych) w surowicy: stężenie kwasów żółciowych (TBA), aminotransferazy alaninowej (ALAT), aminotransferazy asparaginowej (ASPAT), liczbę krwinek białych (WBC), liczbę krwinek czerwonych (RBC), hemoglobinę (HGB), hematokryt (HCT) a w surowicy badanych



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Położnictwa Chorób Kobięcych i
Ginekologii Onkologicznej II WL

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof.dr hab.n.med. Włodzimierz Sawicki



noworodków: stężenie bilirubiny, fosfatazy alkaicznej, stężenie kwasów żółciowych (TBA), aminotransferazy alaninowej (ALAT), aminotransferazy asparaginianowej (ASPAT).

U noworodków oceniano ponadto: urodzeniową masę ciała, stan urodzeniowy według skali Apgar, metodę porodu, płeć, okres hospitalizacji, wynik badania USG przezcięmiączkowego ośrodkowego układu nerwowego, obecność krwawienia śródczaszkowego w USG, zaburzenia oddychania.

Wyniki poddano nowoczesnej analizie w oparciu o metody statystyczne z zastosowaniem Microsoft Excel oraz programów do analizy statystycznej Statistica V.10. Wykorzystano, liczne, nowoczesne testy statystyczne służące porównaniu rozkładów zmiennych w dwóch i więcej niż dwóch niezależnych populacjach, m.in. parametryczny test t-Studenta dla prób niezależnych, test F analizy wariancji, testy post hoc (test Gamesa-Howella lub Bonferroniego), niezależności chi-kwadrat (χ^2), test Wilcoxon, Friedmana, Greenhouse'a Geissera, Hosmera-Lemeshowa oraz test R2 Nagelkerkego,

Lektura niezwykle ciekawie napisanego rozdziału „Dyskusja”, w której Doktorantka logicznie i konsekwentnie, z dużą swobodą i znajomością zagadnienia porusza się wśród niekiedy trudnych problemów z zakresu epidemiologii, perinatologii, neonatologii, nowoczesnej diagnostyki i leczenia, oraz umiejętnie porównując uzyskane wyniki z danymi innych autorów, trafnie dobierając pozycje z bardzo bogatego wykazu piśmiennictwa a w kolejnych podpunktach wypuklając sformułowane przez siebie wnioski dowodzi, że opanowała umiejętność samodzielnego planowania i prowadzenia badań naukowych. Na uwagę zasługuje ponadto stwierdzenie, że nie wszystkie Jej spostrzeżenia pokrywają się z tymi spotykanymi w piśmiennictwie, co świadczy o dużej skromności i pokorze naukowej Doktorantki, dowodząc jednocześnie Jej dojrzałości jako rzetelnego badacza. Jest to cecha obecnie niezwykle rzadko spotykana w środowisku młodych naukowców, a więc tym bardziej godna podkreślenia.



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Położnictwa Chorób Kobiących i
Ginekologii Onkologicznej II WL

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof.dr hab.n.med. Włodzimierz Sawicki



Na podstawie przeprowadzonych badań i analizy danych Doktorantka sformułowała 5 wniosków, mających pełne odniesienie zarówno do celów rozprawy jak też uzyskanych wyników:

1. Stopień ciężkości cholestazy ciążowej mierzony stężeniem kwasów żółciowych, wiązał się ze stopniem uszkodzenia komórki wątrobowej, mierzonej stężeniem ASPAT i ALAT.
2. U badanych kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych, częściej występowała niedokrwistość.
3. Ryzyko wystąpienia cholestazy wewnątrzwątrobowej było wyższe u kobiet, które stosowały długotrwale doustną antykoncepcję hormonalną.
4. Nasilenie stopnia ciężkości cholestazy ciążowej w badanej próbie było związane z niższą oceną stanu urodzeniowego noworodka: z niższą punktacją w skali Apgar w 1 i 5 minucie po urodzeniu, niską masą ciała noworodków, częstszym występowaniem zaburzeń oddychania, dłuższym okresem hospitalizacji.
5. Stosowanie leków i modelu intensywnego nadzoru, przy pomocy dostępnych metod oceny dobrostanu płodu, oraz oceny biochemicznej funkcji wątroby, w warunkach ciągłej hospitalizacji od momentu rozpoznania cholestazy ciężarnych do chwili porodu, nie eliminuje występowania przypadków wcześniactwa, zaburzeń oddychania u noworodków i krwawień śródczaszkowych.

Za szczególnie wartościowe dla praktyki perinatologicznej uważam wnioski 3 i 5.

Mimo szczegółowej analizy rozprawy nie znalazłem w niej istotnych błędów merytorycznych.



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Położnictwa Chorób Kobięcych i
Ginekologii Onkologicznej II WL

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof.dr hab.n.med. Włodzimierz Sawicki



Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Jolanty Parafiniuk, powstała pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Przemysława Oszukowskiego oraz dr n. med. Agnieszki Pięty-Dolińskiej, to oryginalne rozwiązanie precyzyjnie sformułowanego problemu naukowego. Doktorantka wykazała się odpowiednią wiedzą teoretyczną i praktyczną w dziedzinie perinatologii oraz umiejętnością samodzielnego prowadzenia badań naukowych i wnioskowania. Uważam, że praca wnosi **nowe wartości poznawcze i jako taka w pełni odpowiada wymaganiom stawianym rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych**, zgodnie z warunkami określonymi w art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce t.j. Dz.U. z 2003 r.poz.742 z póź.zm.

W związku z powyższym, z przyjemnością występuję z wnioskiem do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi, o dopuszczenie rozprawy mgr Jolanty Parafiniuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z uwagi na wzorową realizację projektu badawczego, bardzo dobrą analizę statystyczną, wybitnie praktyczny charakter rozprawy, oraz ogrom pracy włożonej w jej powstanie wnioskuję o jej **wyróżnienie**.

KIEROWNIK KATEDRY I KLINIKI

Prof. dr hab. med. Włodzimierz Sawicki