

**Klinika Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii
Onkologicznej**

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki

ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

tel. (+48 42) 271-11-31

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Malinowski

Łódź, dn. 05.02.2016 r.

Ocena

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. **Agnieszki Ledniowskiej**

pt.: *„Analiza wyników wybranych testów laboratoryjnych i objawów*

klinicznych w predykcji niepowodzeń położniczych”

Ustalenie czynników ryzyka starty kolejnej ciąży jest bardzo ważnym elementem polityki prokreacyjnej. Dla lekarzy, znajomość takich czynników, pozwala wdrożyć odpowiednio wcześniej właściwe postępowanie lecznicze. Z kolei dla kobiet i ich partnerów mogłoby to przełożyć się na znacznie zmniejszenie ryzyka straty kolejnej ciąży i uniknięcie, związanym z tym bólu psychicznego i fizycznego. Wiemy, że do takich czynników ryzyka należą, występujące u par małżeńskich, nieprawidłowości genetyczne (np. chromosomowe, mutacje genowe itd.) oraz występujące u kobiet nieprawidłowości anatomiczne macicy (wady wrodzone, zrosty wewnątrzmaciczne, mięśniaki macicy, itd.). Wiadomo również, że im więcej strat ciąż wystąpiło w przeszłości tym większe występuje ryzyko straty kolejnej ciąży. Mniej jest wiadomo na temat czynników ryzyka kolejnych strat ciąż wykrywanych laboratoryjnie.

Dlatego też z wielką przyjemnością i ciekawością wyników zasiadłem do lektury pracy doktorskiej lek. **Agnieszki Ledniowskiej** pt.: *„Analiza wyników wybranych testów laboratoryjnych i objawów klinicznych w predykcji niepowodzeń położniczych”*



Będąc przedmiotem oceny rozprawa doktorska zawiera 83 stron tekstu, w tej liczbie 10 tabel, 9 rycin oraz streszczenie pracy w języku polskim i angielskim. Wykaz piśmiennictwa wykorzystanego w pracy zawiera 202 pozycje – są to prace głównie angielskojęzyczne i kilka pozycji polskojęzycznych, w zdecydowanej większości opublikowane w ostatnich 10 latach, z najnowszymi opublikowanymi z 2014 roku.

Rozprawa została zredagowana w sposób tradycyjny i przedstawiona w 9 głównych rozdziałach. Oprócz tego w pracy znajduje się wykaz używanych skrótów, wykaz rycin oraz wykaz tabel. Praca napisana jest jasno i klarownie, bardzo poprawnym językiem polskim, praktycznie bez błędów gramatycznych i interpunkcyjnych. Wywód naukowy jest niezwykle czytelny za sprawą starannej, przejrzystej i kolorowej ikonografii.

W 25-stronicowym wstępie doktorantka bardzo szczegółowo przedstawiła wszelkie aspekty związane z czynnikiem immunologicznym poronień. Szczególnie skupiła się jednak na wyjaśnieniu roli czynnika autoimmunologicznego w etiologii nawracających poronień samoistnych. Słusznie tutaj wyodrębniła kliniczne jawne choroby autoimmunologiczne, takie jak toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów i chorobę Hashimoto ale także stany bez klinicznie ujawnionej choroby jak chociażby zespół antyfosfolipidowy. Należy podkreślić, że cały rozdział jest pewnego rodzaju małą monografią, jest bardzo dobrze napisany i doskonale wprowadza do dalszych części dysertacji.

Założenia i cele pracy, w liczbie czterech, zostały jasno, precyzyjnie i ciekawie określone. Głównym zadaniem doktorantki była próba wykrycia czynników mających znaczący wpływ na przebieg ciąży u kobiet z niepowodzeniami położniczymi mających rozpoznany zespół antyfosfolipidowy oraz u kobiet bez zdiagnozowanego zespołu antyfosfolipidowego. Kolejnym celem była próba określenia czynników predykcyjnych niepowodzeń położniczych, wystąpienia ciąży ektopowej i niepowodzeń rozrodu

wspomagane w oparciu o kombinacje wyników niektórych testów laboratoryjnych w zakresie wartości mieszczących się w granicach normy.

Badania miały charakter badań retrospektywnych. Badania zostały przeprowadzone w dużej, 397 osobowej, grupie kobiet z niepowodzeniami położniczymi. Panel ocenianych czynników laboratoryjnych obejmował przeciwciała: antykardiolipinowe w klasach IgA, IgM, IgG; przeciwko beta-2-glikoproteinie I w klasach IgA, IgM, IgG; pojedynczej i podwójnej nici DNA (sDNA i ssDNA); antyhistonowych (AHA); przeciwko peroksydazie tarczycowej (anti-TPO); sumy przeciwciał antyfosfolipidowych w klasach IgG i IgM; przeciwjądrowych (ANA). Ponadto doktorantka oceniła występowanie czynnika reumatoidalnego oraz Antykoagulanta tocznia. Pacjentki podzielone zostały na te, które wypełniały kryteria zespołu antyfosfolipidowego (APS+) oraz bez zespołu antyfosfolipidowego (APS-).

Moje zastrzeżenia do tej części pracy. Brakuje dokładnej charakterystyki badanej grupy kobiet. Nie wiadomo w jakim były one wieku, ile posiadały niepowodzeń ciążowych, w którym tygodniu ciąży występowały niepowodzenia ciążowe, jakie było leczenie. Brak tych wiadomości, pogrupowania kobiet w zależności od tych kryteriów, bardzo osłabia wymowę wyników badań uzyskanych przez doktorantkę.

Analizę uzyskanych wyników zawarła autorka na 12 stronach tekstu. Wyniki w sposób zostały przedstawione w 8 tabelach oraz zobrazowane na 5 rycinach, które zostały włączone do tekstu pracy. Uogólnienie wyników badań zostało dokonane z zastosowaniem analizy statystycznej powszechnie stosowanymi testami statystycznymi. Należy stwierdzić, że algorytm doboru testów każdorazowo został spełniony.

W rozdziale zatytułowanym dyskusja doktorantka w sposób rozważny oceniła wyniki własnych badań i obszernie porównała je z wynikami innych autorów. Sposób przeprowadzenia dyskusji dowodzi, że doktorantka posiada bardzo dobrą znajomość zagadnień, które były przedmiotem rozprawy.

Rozprawę wieńczą 4 wnioski. Wszystkie one wynikają z uzyskanych wyników badań i udzielają odpowiedzi na postawione cele.

Badania lek. Agnieszki Ledniowskiej, że u kobiet bez rozpoznanego zespołu antyfosfolipidowego istotny negatywny wpływ na przebieg ciąży posiadały przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), wydłużający się czas oczekiwania na potomstwo oraz stosowanie heparyny jako środka leczniczego.

Ta część wyników a zwłaszcza ostatnie spostrzeżenie wydaje się być bardzo istotne. Obserwacja zachowań lekarzy, opiekujących się kobietami z nawracającymi poronieniami wskazuje, że stosują oni heparynę prawie u wszystkich takich kobiet nie siląc się nawet o diagnostykę w kierunku zespołu antyfosfolipidowym. Z niniejszej pracy wnika, że taka praktykę stosował też ośrodek, z którego pochodzi niniejsza praca. Badania doktorantki dowiodły, że takie zachowanie, u większości takich pacjentek jest szkodliwe, bowiem u większości kobiet z nawracającymi poronieniami nie występuje APS.

U kobiet z rozpoznany zespół antyfosfolipidowy (APS), doktorantka stwierdziła istotny negatywny wpływ na przebieg ciąży dwóch rodzajów autoprzeciwciał: przeciwko beta-2-glikoproteinie I w klasie IgA oraz antyhistonowych (AHA). Dodatkowym czynnikiem nasilającym częstość poronień nawracających w tej grupie kobiet była obecność przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anti-TPO).

Wyniki tej części badań są zaskakujące, bowiem przeciwciała przeciwko beta-2-glikoproteinie I w klasie IgA nie są ujęte w kryteriach zespołu antyfosfolipidowego. Ponadto doktorantka nie stwierdziła negatywnego wpływu pozostałych przeciwciał przeciwko beta-2-glikoproteinie I, przeciwciał antykardiolipinowych oraz antykoagulantu toczniowego. Niestety z pracy nie dowiadujemy się jakie leczenie było stosowane u tych pacjentek. Jeśli te pacjentki przyjmowały preparaty heparyny i kwasu acetylosalicylowego to takie odkrycie wskazywałoby, że leki te są słabo skuteczne w grupie pacjentek z obecnością przeciwciała przeciwko beta-2-glikoproteinie I w klasie IgA,



natomiast w pozostałej grupie kobiet z zespołem APS leki te wykazują dużą skuteczność.

Kolejnym interesującym wynikiem uzyskanym przez doktorantkę jest wykazanie, że największą wartość predykcyjną w prognozowaniu wystąpienia zespołu antyfosfolipidowego ma przebyta zakrzepica, następnie obecność przeciwciał: przeciwko beta-2-glikoproteinie I klasy IgG i IgA oraz antykardiolipinowe w klasie IgA. Co więcej ryzyko ujawnienia się zespołu APS występuje już przy wartościach tych przeciwciał mieszczących się w granicach normy.

Moje zastrzeżenia do wyników tych badań są podobne jak wyżej. Nic nie wiemy o zastosowanym leczeniu u tych pacjentek. Nie mniej jednak odkrycia te wyraźnie wskazują na negatywną rolę przeciwciał antyfosfolipidowych klasy IgA, które do tej pory były traktowane raczej jako nieistotne dla przebiegu ciąży.

Ostatnim istotnym wnioskiem z przeprowadzonych badań w mniejszej dysertacji jest stwierdzenie, że analizowane testy immunologiczne nie znajdują zastosowania w predykcji ciąż ektopowych oraz niepowodzeń technik wspomaganego rozrodu.

Generalnie jest to potwierdzenie opinii już znanej z pewnym zastrzeżeniem, bowiem w pracy nie zostało przedstawione jakie leki te pacjentki przyjmowały (a mogły przyjmować chociażby preparaty heparyny, kwasu acetylosalicylowego, kortykosteroidy, itd.).

Pomimo pewnych zastrzeżeń, wymienionych powyżej, pracę oceniam bardzo wysoko i uważam, że doktorantka bardzo dobrze opanowała metodykę pracy naukowej. Praca stanowi samodzielne rozwiązanie przez autorkę problemu naukowego oraz wykazuje jej niezwykle wysoką wiedzę teoretyczną i praktyczną w szeroko pojętej medycynie rozrodu. Dla mnie osobiście, jako praktyka, zajmującego się nawracającymi poronieniami, szczególnie duże znaczenie posiada fakt, że prowadzone badania wskazały nowe nieoczekiwane

kierunki badań klinicznych. Mocno podkreślam, że doktorantka doskonale sobie poradziła z trudnym, klinicznym tematem.

Podsumowując zatem, uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. **Agnieszki Ledniowskiej** pt.: „*Analiza wyników wybranych testów laboratoryjnych i objawów klinicznych w predykcji niepowodzeń położniczych*” spełnia warunki określone w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późniejszymi zmianami). Przeprowadzone badania, ich wartość naukowa i przydatność kliniczna oraz jasność wyводу naukowego czyni tę pracę bardzo interesującą i cenną.

Mam zatem zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach wniosek o dopuszczenie lekarza **Agnieszki Ledniowskiej** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łódź, 5 luty 2016 roku.

