

UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE  
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO  
Dziecięcy Szpital Kliniczny  
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie

ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I  
GINEKOLOGII

Recepcja w  
ogrodzie



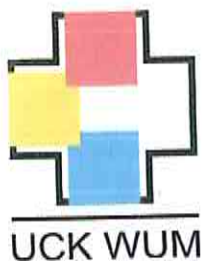
dr hab. n. med. Przemysław Kosiński  
Klinika Położnictwa, Perinatologii i Ginekologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Klinika Położnictwa, Perinatologii i Ginekologii  
Ul. Żwirki i Wigury 63A  
02-091 Warszawa

Warszawa, 07.07.2023

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Tomasza Jachymskiego:

„Ocena wpływu mięśniaków macicy na markery biochemiczne i biofizyczne testów przesiewowych między 11 a 14 tygodniem ciąży”

Połączenie nowoczesnej ultrasonografii oraz wyników badań biochemicznych pozwala na skuteczne przeprowadzenie badań przesiewowych już na bardzo wczesnym etapie ciąży. Dzięki temu, populację kobiet ciężarnych można podzielić na grupę niskiego oraz wysokiego ryzyka dla poszczególnych patologii płodu oraz matki. Ma to ogromne znaczenie z punktu widzenia klinicznego – umożliwia wdrożenie stosownych działań profilaktycznych lub wzmożonego nadzoru, celem poprawy rokowania zarówno dla matki, jak i jej potomstwa. Celem nadrzędnym oraz niezaprzeczalnym wyzwaniem współczesnej perinatologii jest poszukiwanie skutecznych i prostych metod wczesnej identyfikacji ciężarnych, u których ryzyko wystąpienia powikłań jest wysokie. Już w 11-12 tygodniu ciąży można oszacować ryzyko aberracji chromosomowych dla płodu, ale także zaburzeń wzrostu płodu czy stanu przedrzucawkowego u matki. Wyłonienie kobiet wysokiego ryzyka ma ogromny sens z punktu widzenia klinicznego – od kilku lat dysponujemy bowiem wynikami bardzo dużego, randomizowanego badania (ASPREE) potwierdzającego skuteczność profilaktyki stanu przedrzucawkowego z wykorzystaniem kwasu acetylosalicylowego. Dostępne współcześnie testy przesiewowe opierają się na wielu parametrach: zarówno danych demograficznych, ale także markerów ultrasonograficznych i biochemicznych. Przeprowadzany obecnie screening opiera się na tak zwanym teście złożonym, w którego skład wchodzi następujące elementy: wiek ciężarnej, ultrasonograficzne markery aberracji chromosomowych (przezierność karku, kość nosowa, przepływ przez przewód żylny oraz przepływ przez zastawkę trójdzielną), stężenie wolnej podjednostki  $\beta$  ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej



UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE  
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO  
Dziecięcy Szpital Kliniczny  
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie

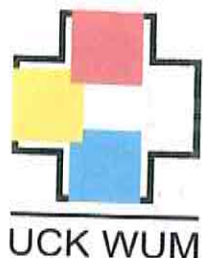


ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I  
GINEKOLOGII

(free  $\beta$  subunit of human chorionic gonadotropin –  $\beta$ -hCG) oraz osoczowego białka ciążowego (pregnancy associated plasma protein A – PAPP-A) w surowicy krwi ciężarnej. Do kalkulacji ryzyka stanu przedrzucawkowego wykorzystuje się także średni wskaźnik pulsacji przepływu krwi w prawej i lewej tętnicy macicznej. Każdy z tych parametrów ma bezpośredni wpływ na kalkulację ryzyka oraz uzyskany wynik ryzyka poszczególnych patologii. Z punktu widzenia skuteczności badań przesiewowych, ogromnym utrudnieniem jest jednak fakt, że na wiele z tych parametrów, wpływ mogą mieć dane z wywiadu (wiek, BMI, rodność, przebyte powikłania w poprzednich ciążach, współistnienie chorób przewlekłych), ale także patologie takie, jak na przykład obecność mięśniaków macicy. Mięśniaki macicy są łagodnymi zmianami nowotworowymi, zbudowanymi z komórek gładkich mięśnia macicy (miometrium). Zmiany te nie zagrażają życiu kobiety, ale mogą wpływać na jakość życia oraz zdolność zajścia w ciążę. Występują nawet u 50% kobiet w wieku prokreacyjnym. Dla osób wykonujących badania ultrasonograficzne w ciąży, mięśniaki macicy zawsze oznaczają dodatkowe trudności techniczne w uzyskaniu pożądaných obrazów struktur anatomicznych płodu. Ale być może obecność mięśniaków macicy nie jest wyłącznie technicznym problemem w ocenie markerów aberracji chromosomowych oraz preeklampsji? Być może mięśniaki macicy wpływają także na funkcję trofoblastu oraz stężenia produkowanych przez niego substancji biochemicznych? Być może mięśniaki modelując mięsień macicy i zmieniając kształt i anatomię całego narządu, wpływają także na opór przepływającej krwi w tętnicach macicznych?

Między innymi takie pytania postawił przed sobą lek. Tomasz Jachymski w swojej rozprawie doktorskiej. Wobec aktualnej i istotnej z klinicznego punktu widzenia tematyki, jaką w szerokim pojęciu stanowią badania przesiewowe w pierwszym trymestrze ciąży, badania przeprowadzone przez Doktoranta ciekawie wpisują się w dotychczasowe opracowania w tej dziedzinie oraz posiadają ciekawą wartość poznawczą.

Lek. Tomasz Jachymski jasno wyodrębnił cel swojej Dysertacji i określił go jako zbadanie wpływu obecności mięśniaków macicy na wartości markerów biochemicznych oraz biofizycznych wykorzystywanych do oceny ryzyka aberracji chromosomowych oraz ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego oznaczanych między 11 a 14 tygodniem ciąży:  $\beta$ -hCG, PAPP-A oraz PIGF a także wartości PI przepływów Dopplerowskich w tętnicach macicznych.



UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE  
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO  
Dziecięcy Szpital Kliniczny  
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie



ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I  
GINEKOLOGII

Rozprawa doktorska lek Tomasza Jachymskiego ma układ typowy dla tego rodzaju opracowań. Składa się z 93 stron tekstu, 12 tabel, 7 wykresów i 9 rycin. Rozprawa napisana jest jasno, pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń.

We „Wstępie” Autor przedstawia w sposób zrozumiały i szczegółowy zagadnienia związane z szeroko pojętą diagnostyką prenatalną pierwszego trymestru oraz opisuje komponenty biofizyczne i biochemiczne testów przesiewowych wykonywanych między 11-13 tygodniem ciąży. Dokładne omówienie tych elementów pozwala na zrozumienie podstaw testu przesiewowego pierwszego trymestru oraz stanowi doskonały wstęp teoretyczny dla dalszych rozważań i analiz. Na uwagę zasługuje szczegółowe wyjaśnienie różnic oraz prawidłowo zastosowane nazewnictwo poszczególnych testów (test potrójny, test poczwórny, test złożony, test zintegrowany), które bardzo często są mylone, niestety, nawet przez osoby zajmujące się diagnostyką prenatalną.

Kolejny rozdział to „Cel pracy”, w którym Doktorant postawił sobie cel, którego wymowa jest jasna i konkretna, a konstrukcja prawidłowa. W dalszych częściach pracy doktorskiej lek. Tomasz Jachymski przedstawia uzyskane przez siebie dane.

Materiał pracy obejmuje grupę 3125 pacjentek, a dane do przeprowadzonego badania pochodzą z prospektywnych badań przesiewowych w kierunku niekorzystnych wyników przebiegu ciąży – „Early prediction of pregnancy outcome” przeprowadzonych przez profesora Kyprosa Nicolaidesa w szpitalu King’s College w Londynie w Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine oraz w Fetal Medicine Unit szpitala Medway w Gillingham w Wielkiej Brytanii, w których Doktorant osobiście uczestniczył w trakcie stażu w latach 2017 – 2019. Grupa badana została porównana z grupą kontrolną złożoną z 9375 pacjentek bez stwierdzonych mięśniaków macicy w trakcie badania USG między 11 a 14 tygodniem ciąży. W celu oceny czy nie tylko obecność, ale również wielkość mięśniaków wpływa na markery biochemiczne i biofizyczne, Doktorant wyodrębnił dwie grupy badane: pacjentki ze stwierdzonymi mięśniakami w badaniu USG między 11 a 14 tygodniem ciąży oraz pacjentki z mięśniakami o objętości równej lub większej 20 ml. Kryteria włączenia do badania, jak i wyłączenia z niego, zostały prawidłowo określone. Prawidłowo przedstawiono również metody, jakie zastosowano



UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE  
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO  
Dziecięcy Szpital Kliniczny  
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie



ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I  
GINEKOLOGII

w trakcie badania. Opisane zostały także metody statystyczne, które zostały użyte w trakcie prowadzenia analizy uzyskanych wyników.

W rozdziale pt. „Wyniki” Doktorant analizował szereg parametrów w obydwu grupach badanych, między innymi: dane demograficzne (wiek, masa ciała, pochodzenie etniczne), analiza wielkości mięśniaków, stężeń poszczególnych parametrów biochemicznych ( $\beta$ -hCG, PAPP-A, PLGF), biofizycznych (UtA PI) oraz między innymi zaawansowanie ciąży w dniu porodu i urodzeniową masę noworodka.

Lek. Tomasz Jachymski wykazał, że w obydwu podgrupach badanych w porównaniu do grupy kontrolnej mediana  $\beta$ -hCG MoM była istotnie wyższa, mediana PAPP-A MoM była istotnie niższa w przypadku pacjentek z mięśniakami  $\geq 20$  ml w porównaniu do grupy kontrolnej oraz pacjentek z mięśniakami  $< 20$  ml. Z kolei mediana PIGF MoM oraz wskaźnik PI przepływu w tętnicach macicznych były niższe w porównaniu do grupy kontrolnej. Analizowane parametry zostały opisane i zilustrowane graficznie, dzięki czemu udało się Doktorantowi w sposób przejrzysty uporządkować uzyskane wyniki. Warto podkreślić, że zarówno opisowa, jak i graficzna forma przedstawienia wyników nie budzą wątpliwości recenzenta i w pełni korespondują z postawionymi uprzednio celami pracy.

W rozdziale pt. „Dyskusja” Autor komentuje oraz analitycznie odnosi się do uzyskanych przez siebie wyników. Doktorant wykazał, że mięśniaki macicy mają wpływ zarówno na markery biochemiczne i biofizyczne, oceniane w pierwszym trymestrze ciąży do oceny ryzyka aberracji chromosomowych oraz ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego. Lek. Tomasz Jachymski porównuje uzyskane przez siebie wyniki z wynikami innych badaczy, ale także z wynikami podobnego badania pilotażowego na grupie 77 kobiet ciężarnych przeprowadzonego w Klinice Medycyny Płodu i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi przez Promotora niniejszej rozprawy prof. Piotra Sieroszewskiego. Bez wątpienia zainteresowanie tematem badań rozpoczętym przez Promotora oraz znaczne rozszerzenie zakresu badań w sposób zaplanowany i merytoryczny zasługuje na uznanie oraz niezbitcie świadczy o dojrzałości naukowej Doktoranta. Świadczy o tym także fakt, że uzyskane przez siebie wyniki z pełną swobodą konfrontuje z danymi z literatury światowej.



UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE  
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO  
Dziecięcy Szpital Kliniczny  
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie

ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I  
GINEKOLOGII



Należy również podkreślić, że czytając rozprawę doktorską lek. Tomasza Jachymskiego, na każdym etapie tekstu odnosi się słuszne wrażenie, że Autor bez wątpienia jest nie tylko naukowcem, ale także lekarzem praktykiem – samodzielnie wykonuje bowiem badania ultrasonograficzne i stosuje opisywane przez siebie metody badań przesiewowych u swoich pacjentek. Bardzo liczę na dalszy rozwój naukowy Doktoranta oraz na jego dalsze zainteresowanie tematem diagnostyki prenatalnej i badań przesiewowych w ciąży - jakże szerokim i interesującym z punktu widzenia naukowego.

Lekarz Tomasz Jachymski sformułował cztery wnioski końcowe ze swoich rozważań:

1. Obecność mięśniaków macicy wpływa na wartości MoM markerów biochemicznych badań przesiewowych pierwszego trymestru.
2. U kobiet w ciąży z mięśniakami macicy przepływy krwi w tętnicach macicznych wykazują niższy opór (spadek PI) w porównaniu do grupy kontrolnej.
3. Mięśniaki macicy mogą mieć negatywny wpływ na charakterystykę (czułość i swoistość) badań przesiewowych pierwszego trymestru pod kątem aneuploidii oraz stanu przedrzucawkowego.
4. Potrzebne są dalsze badania, celem oceny czy mięśniaki macicy mogą mieć wpływ na wyniki badań przesiewowych.

Sformułowane wnioski są jasne i wynikają z przeprowadzonych przez Doktoranta badań i analiz. Piśmiennictwo, cytowane w ocenianej rozprawie, zostało starannie i właściwie dobrane; jest bardzo bogate, reprezentatywne i obejmuje 155 pozycji.

Moje ogólne wrażenie po przeczytaniu pracy jest bardzo dobre. Temat jest niezwykle ciekawy, a uzyskane przez Autora wyniki na wskroś interesujące i przydatne nie tylko z naukowego, ale i z klinicznego punktu widzenia. Niemniej jednak, przed ostatecznym ogłoszeniem pracy drukiem



UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE  
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO  
Dziecięcy Szpital Kliniczny  
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie



ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I  
GINEKOLOGII

sugerowałbym dokonanie niewielkiej korekty językowej, celem wyeliminowania niektórych niezbyt fortunnych sformułowań. Unikałbym określenia „wykres” w opisie wykresu, aby zapobiec powtórzeniu tego słowa, np. „Wykres 1. Wykres rozrzutu  $\beta$ -hCG MoM względem objętości mięśniaków” zamieniłbym na: „Wykres 1. Rozrzut  $\beta$ -hCG MoM względem objętości mięśniaków.” W rozdziale „Materiał i metody” zalecałbym zrezygnowanie ze słowa „ponad” opisującego liczbę badanych pacjentek. „Badanie zostało przeprowadzone na grupie ponad 3125 ciężarnych” jest określeniem nieprecyzyjnym. W tym konkretnym miejscu spodziewałbym się bardzo precyzyjnej liczby pacjentek lub wyjaśnienia z czego wynika opisana szacunkowa estymacja. Przy opisywaniu liczebności mięśniaków należy używać także słowa „liczba” (a nie „ilość”) jak dla pozostałych rzeczowników policzalnych. Chciałbym jednak dobitnie zaznaczyć, że są to jedynie drobne i konstruktywne uwagi, poczynione przeze mnie z obowiązku wnikliwego recenzenta.

Rozprawa doktorska spełnia wszystkie warunki określone w art.187 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2021 poz. 478). Dlatego też, biorąc pod uwagę wysoką wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej lek. Tomasza Jachymskiego wnoszę do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Tomasza Jachymskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o jej wyróżnienie.