



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW



Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka

Dr hab. n. med. Renata Bokiniec
Kierownik Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka

Warszawa 30 września 2021r.

Szanowny Pan

Dr n med. Marek Migdał

Dyrektor Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

oraz Rada Naukowa

Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

Szanowny Panie Dyrektorze, Szanowna Rado Naukowa

Przedstawiam pozytywną ocenę rozprawy doktorskiej Pani dr Anny Niezgody pt. „Ocena przydatności testu Westernblot IgM/IgG we wczesnej diagnostyce toksoplazmozy wrodzonej”.

Recenzowana praca odznacza się bardzo dużymi walorami poznawczymi i kluczowymi walorami praktycznymi, jest przykładem znacznej dociekliwości badawczej Doktorantki i Jej dojrzałości jako lekarza.

Łączę wyrazy szacunku i poważania

Dr hab. n med. Renata Bokiniec

Warszawa, dnia 30 września 2021r.

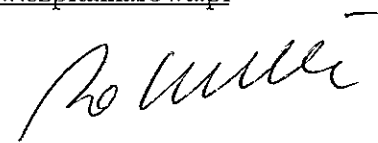
Dr hab. n. med. Renata Bokiniec
Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

OCENA

ROZPRAWY DOKTORSKIEJ PANI DR ANNY NIEZGODY

„Ocena przydatności testu Westernblot IgM/IgG we wczesnej diagnostyce toksoplazmozy wrodzonej”

Temat badawczy, który podjęła lekarz Anna Niezgoda w swojej rozprawie doktorskiej pt. „Ocena przydatności testu Westernblot IgM/IgG we wczesnej diagnostyce toksoplazmozy wrodzonej” jest niezmiernie ważny, interesujący i warty zauważenia a przede wszystkim kluczowy dla diagnostyki noworodka. Krwiopochodne przezłożyskowe zakażenie płodu pierwotniakiem *Toxoplasma gondii* wiąże się z poważnymi, szczególnie późnymi powikłaniami u dziecka, takimi jak upośledzenie widzenia- do ślepoty włącznie, oraz zaburzeniami neurorozwojowymi. W związku z tym wdrożenie dobrego, optymalnego programu diagnostyki i leczenia tego ciężkiego w swoich powikłaniach schorzenia jest nieodzowny w perinatologii. Tym bardziej, że obecnie malejąca seropozytywność kobiet w wieku rozrodczym zwiększa potencjalnie grupę ryzyka pierwotnej toksoplazmozy ciężarnych, a tym samym ryzyko wrodzonej toksoplazmozy u noworodka.



Doktorantka skupiła swoje zainteresowania w sposób kompleksowy wokół tych zagadnień, a czytelnika swojego opracowania wprowadza w bardzo złożone ale także interesujące meandry wiedzy w temacie toksoplazmozy.

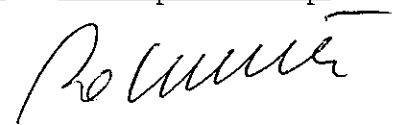
Doktorantka przedstawia szeroki obraz dużych trudności, jaki spotykamy zarówno w diagnostyce WT jak i w podejmowaniu decyzji o włączeniu leczenia zarówno w okresie prenatalnym jak i postnatalnym. Trudności te są poparte wynikami pracy. Odkrywa duże niedoskonałości diagnostyki prenatalnej w tym temacie. A oto niektóre przykłady tych trudności, które wynikają bezpośrednio z przeprowadzonego badania:

1. Noworodki z dodatnimi testami serologicznymi w klasie IgM, w tym w 50% z objawami klinicznymi po urodzeniu, nie były leczone wewnątrzmaciczne
2. Stosowanie prenatalne profilaktyki Spiramycyną lub leczenie Pirymetamina/Sulfadiazyna zmienia odpowiedź serologiczną płodu i noworodka. Przytoczę wynik recenzowanej pracy- u 37,5% noworodków rozpoznano wrodzoną toksoplazmozę na podstawie „złotego standardu” czyli dopiero w 12 miesiącu życia, ponieważ wynik testu serologicznego po urodzeniu w klasie IgM był ujemny. Należy podkreślić, że wynik fałszywie ujemny.
3. Bez przeprowadzanej prawidłowej diagnostyki w kierunku WT duża grupa noworodków poddawana jest jedynie na podstawie wywiadu, nieobojętnemu leczeniu antyfoliantami. W badaniu Doktorantki odsetek tych dzieci wyniósł 30,8 %. Przy wnikliwej diagnostyce i wczesnym użyciu testu Westernblot cytując za Doktorantką „można było tego uniknąć”.



Osiągnięciem będącym podstawą wniosku o przeprowadzenie postępowania na stopień doktora nauk medycznych jest spójna tematycznie praca badawcza opublikowana w rozprawie liczącej 135 stron. Układ rozprawy jest typowy dla doktoratu, składa się z rozbudowanego, ciekawego wstępu, co jest dowodem bardzo dużej wnikliwości Doktorantki, celu pracy, rozdziału- materiału i metody, wyników, czterech wniosków, podsumowującej bardzo konstruktywnej dyskusji, oraz 200 pozycji piśmiennictwa. Praca opatrzona jest 11 rycinami, 27 tabelami i sporządzonymi diagramami, z których dla Recenzenta najistotniejszy jest diagram nr. 5 czyli proponowany schemat diagnostyczny dla kobiet ciężarnych, oraz diagram nr. 6 -postępowanie z noworodkiem z podejrzeniem wrodzonej toksoplazmozy. Przedstawione diagramy są dowodem na to, że Doktorantka podjęła się trudnego zadania jakim jest uporządkowanie postępowania przy podejrzeniu prenatalnym jak i postnatalnym toksoplazmozy, której obraz serologiczny jest bardzo różnorodny. Zależy od czasu zakażenia, zastosowanych testów serologicznych, stosowania chemioprophylaktyki i leczenia. Układ rozprawy jest dostosowany do podjętego zadania.

Badanie obserwacyjno- prospektywne, którego głównym celem była ocena przydatności testu Westernblot IgM/IgG we wczesnej diagnostyce wrodzonej toksoplazmozy Doktorantka przeprowadziła w latach 2016-2019. Analizą objęła 96 noworodków oraz niemowląt w pierwszym roku życia. Biorąc pod uwagę przytoczoną częstość występowania toksoplazmozy wrodzonej i na podstawie danych z piśmiennictwa (w Polsce 0,37/10000 żywych urodzeń), należy podkreślić, że liczba 96 noworodków jest grupą reprezentatywną do przeprowadzenia analizy statystycznej dla przydatności testu Westernblot.

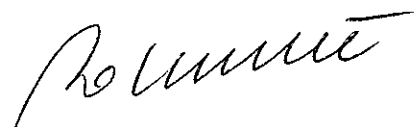


Doktorantka wykazała się dużą umiejętnością zastosowania testów statystycznych. Analiza zebranego materiału została przeprowadzona prawidłowymi metodami statystycznymi.

W rozdziale „Analiza statystyczna” w sposób przystępny wyjaśnia czytelnikowi w jaki sposób należy interpretować zastosowane testy statystyczne, co jest rzadkością w przewodach doktorskich a dodatkowym walorem przedstawianej pracy.

Dokładnie w podobny sposób przeprowadza czytelnika przez analizę testów serologicznych, ich metodykę i interpretację co z kolei dla lekarza praktyka ma nieocenioną wartość poznawczą i praktyczną.

Celem głównym pracy była ocena przydatności testu Westernblot IgM/IgG we wczesnej diagnostyce wrodzonej toksoplazmozy. Wszystkie badane noworodki miały wykonany test Westernblot w pierwszym miesiącu życia. Doktorantka wykazała, że czułość testu Toxoplasma WBIgG/IgM w odniesieniu do ‘złotego standardu’ jakim jest wykazanie obecności swoistych przeciwciał IgG w 12 miesiącu życia wyniosła 76,9% a swoistość 93,5%. U 3 noworodków test był fałszywie dodatni a u 9 fałszywie ujemny. Co podkreśla zasadę, cytując za Autorką, „że wynik każdego testu diagnostycznego powinien być zawsze analizowany całościowo, w świetle wywiadu i badań dodatkowych”. Nie mniej uzyskane wyniki stawiają test WBIgG/IgM w rzędzie testów o wyższej czułości aniżeli zastosowany w pracy test serologiczny Architekt Toxo IgM/IgG Abbott. Uzyskane wyniki mają ważną implikację praktyczną: mianowicie dodatni wynik testu WB dobrze koreluje ze „złotym standardem” i pozwala na wczesne rozpoznanie wrodzonej toksoplazmozy, oraz



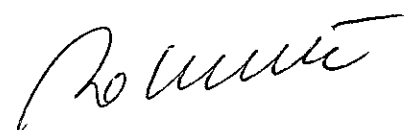
zastosowanie testu WB w diagnostyce WT ogranicza liczbę interwencji leczniczych podejmowanych na podstawie obciążającego wywiadu ciążyowego.

Autorka na koniec formułuje 4 ważne wnioski, w których 2 i 3 wniosek wskazuje na duże niedoskonałości opieki nad ciężarną w Polsce. Diagnostyka prenatalna WT w naszym kraju nie jest optymalna i nie jest prowadzona zgodnie z wytycznymi europejskimi (za małą ilość wykonywanych kontroli serologicznych, zbyt małą ilość amniopunkcji diagnostycznych i chemioprophylaktyki, oraz opóźniony czas jej włączenia, niedoszacowana liczba zachorowań w Polsce na Toksoplazmozę - źle prowadzony rejestr zakażeń). Niezmiernie ważny jest wniosek 4, także dla Recenzenta, że „istnieje potrzeba aktualizacji schematu postępowania z ciężarną i noworodkiem oraz wyznaczenia ośrodków referencyjnych..” Jak wspomniałam wcześniej Doktorantka w dwóch rozpisanych diagramach aktualizuje schemat postępowania z ciężarną i noworodkiem, które są gotowym materiałem do opracowania ogólnopolskiego standardu dla Konsultantów i Towarzystw.

Piśmiennictwo w przedstawionej do recenzji pracy zostało świetnie dobrane, większość z pozycji została opublikowana po 2010 roku.

Oto kilka drobnych uwag i pytań Recenzenta, niemających wpływu na merytoryczną zawartość ocenianej pracy.

1. W tabeli 13 Doktorantka wykazała różnice istotne statystycznie w parametrze ocena noworodka w skali Apgar w 10 minucie życia, przedstawiając wyniki tej punktacji zarówno w grupie z wrodzoną i wykluczoną toksoplazmozą jako równą 10 (zarówno w medianie, w 25 i 75 centylu). Czym uwarunkowana jest ta różnica statystyczna?




2. Czy noworodki z potwierdzoną prenatalnie wrodzoną toksoplazmozą (na podstawie dodatniego wyniku PCR z płynu owodniowego, z objawami narządowymi WT) powinny mieć wykonaną wczesną diagnostykę zaproponowanymi testami, czy też może być ona odroczone do okresu późniejszego? Zakładając, że wymagają one i tak kontynuacji leczenia po urodzeniu przez wiele miesięcy.
3. W badaniu wszystkie noworodki miały wykonany test Westernblot w pierwszym miesiącu życia. W realiach polskich wydaje się to szybki tryb wykonania badania. Ale żeby uniknąć niepotrzebnego leczenia test WB powinien być wykonany zaraz po 7-ej dobie życia. Czy według Doktorantki procedura wykonania testu WB powinna przynależeć do Oddziałów Noworodkowych, czy do Ośrodków Referencyjnych?

Wyłania się więc obraz bardzo pracowitego naukowca. Gratuluję Doktorantce i jej opiekunowi Pan dr hab. n. med. Dariuszowi Gruszfeldowi przedstawionego osiągnięcia.

Jestem ogromnie rada i zaszczycona, że Rada Naukowa Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie powierzyła mi recenzję tej pracy, zwłaszcza, że pochodzi ona ze znakomitego ośrodka neonatologicznego w Polsce. Chciałabym też pokreślić, że szeroka wiedza Pani Doktor Anny Niezgody w temacie toksoplazmozy jest powszechnie znana.

Obecnie Pani Doktor Anna Niezgoda jest już uznanym autorytetem w środowisku neonatologicznym w temacie Toksoplazmozy Wrodzonej. Wszyscy korzystamy z konsultacji Pani Doktor.

Pani Doktor została zaproszona przez Redaktorów merytorycznych „Standardów opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce” do opracowania



standardu pt. „Toksoplazmoza wrodzona” i jest jego jedyną autorką. Jest to powód, dla którego recenzja przedstawianej pracy nie była łatwa.

Reasumując uważam, że recenzowana praca jest w pełni dojrzałą i spełniającą wszelkie wymogi ustawowe rozprawą na stopień doktora nauk medycznych. Pragnę jeszcze raz podkreślić, że wykazuje ona dużą przydatność poznawczą i praktyczną.

Połączenie ciekawości Autorki z wysokim poziomem umiejętności lekarskich, z właściwie wybranym przedmiotem badania, poprawnym warszatem badawczym, dało zamierzony rezultat.

Wnoszę więc do Rady Naukowej Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” o dopuszczenie lekarz Anny Niezgody do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wnioskuję o przyznanie zasłużonego wyróżnienia.

Wyniki przeprowadzonego badania przez Panią Doktor mogą mieć wpływ na zdrowie Polaków.

dążę myśly nauki

Dr hab. n. med. Renata Bokiniec

Renata Bokiniec