

Katowice / 31-05-2022

## Recenzja

Klinika Neonatologii  
i Intensywnej Terapii  
Noworodka

Wydział Nauk  
Medycznych  
w Katowicach

40-752, Katowice,  
ul. Medyków 16  
[www.sum.edu.pl](http://www.sum.edu.pl)

Kierownik  
prof. dr hab. n.med. i n. o zdr.  
Iwona Maruniak-Chudek  
tel.: (+48 32) 20715151  
[ichudek@sum.edu.pl](mailto:ichudek@sum.edu.pl)

SEKRETARIAT  
tel.: (+48 32) 2071780  
fax: (+48 32) 2071781  
[kitipn@sum.edu.pl](mailto:kitipn@sum.edu.pl)

**rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu mgr Patrycji Ostrogórskiej-Gonszewskiej**

**pt. „Ocena wpływu podaży laktoferyny na występowanie późnej sepsy i martwiczego zapalenia jelit u noworodków urodzonych przedwcześnie”**

Zakażenia są bardzo ważną przyczyną chorób w populacji noworodków i jednym z najczęstszych czynników etiologicznych odpowiedzialnych za zgony w okresie noworodkowym i niemowlęcym. Zaburzają funkcjonowanie organizmu, mogą prowadzić do uszkodzenia narządów i układów, a w części przypadków nawet do zgonów. Znane w medycynie określenie: „lepiej zapobiegać niż leczyć”, ma również zastosowanie w temacie zakażeń i ich prewencji. Świadomość personelu medycznego jest w tym zakresie duża, co wyraża się m.in. przestrzeganiem procedur epidemiologicznych, ale realia hospitalizacji uwzględniające konieczność wykonywania procedur inwazyjnych, leczenie innych chorób i narażenie na florę mikrobiologiczną chorych pacjentów i środowiska szpitalnego sprawiają, że noworodki należą do grupy szczególnego ryzyka sepsy. Wprawdzie dysponujemy możliwościami leczenia zakażeń, a antybiotykoterapia w znaczącej większości przypadków pozwala na poprawę stanu zdrowia i chroni przed powikłaniami jednak nie jest to terapia obojętna dla rozwijającego się wciąż organizmu. Szczególne znaczenie ma jej wpływ na mikrobiom noworodka, który może zostać zaburzony nawet po pojedynczych dawkach antybiotyków. Wobec powyższego starania są kierowane na zapobieganie zakażeniom

i wzmacnianie ochrony własnej małego organizmu. Do takich działań należy m.in. promowanie żywienia pokarmem matki, który jest bezwzględnie unikatowym lekarstwem dla noworodka. Jedną z substancji zawartych w mleku ludzkim jest laktoferyna, glikoproteina o licznych korzystnych właściwościach, w tym o działaniu ochronnym na jelita i stymulującym rozwój układu odpornościowego. W sytuacji, gdy podaż mleka matki nie jest możliwa lub ilość spożywanego pokarmu dostarcza niewielkie ilości tego białka, można rozważyć podawanie substytucyjne laktoferyny pochodzenia bydłęcego. Chociaż dane dotyczące laktoferyny są bardzo optymistyczne, jednak wciąż brakuje randomizowanych badań klinicznych określających dawkę i czas podaży, jak również grupę targetową w aspekcie wieku ciążowego i postnatalnego. Przy potwierdzonym wpływie laktoferyny na obniżenie częstości występowania sepsy późnej u noworodków urodzonych przedwcześnie, wciąż wątpliwości budzi jej ochronne działanie w prewencji lub złagodzeniu przebiegu martwiczego zapalenia jelit czy też innych typowych dla wcześniactwa jednostek chorobowych. Podjęcie tego tematu w badaniach przez Panią mgr Patrycję Ostrogórką-Gonszewską jest tym bardziej zasadne i budzi wielką ciekawość.

### **Omówienie rozprawy doktorskiej**

Przedstawiona do oceny rozprawa zawiera łącznie 119 stron i jest wzbogacona graficznie w 32 tabele i 41 rycin. Rozprawę rozpoczyna *Spis treści* i *Wykaz używanych skrótów*, a kolejnymi rozdziałami są zwięzłe *Streszczenia* w języku polskim i angielskim, *Wstęp*, *Założenia i cel pracy*, *Materiał i Metody*, *Wyniki*, *Dyskusja* i *Wnioski*. Dysertację kończy *Piśmiennictwo* oraz *Spis Tabel i Rycin*.

Wstęp został przez Autorkę podzielony na 4. części opisujące kolejno sepsę, martwicze zapalenie jelit, opiekę pielęgniarską nad noworodkiem urodzonym przedwcześnie oraz laktoferynę. Przedstawiono podstawowe pojęcia związane z populacją noworodków urodzonych przedwcześnie, a w podrozdziale *Sepsa* – definicje stopni ciężkości i rodzaju sepsy w zależności od czasu (wieku postnatalnego) jej wystąpienia. W dalszej części omówiona jest częstość występowania sepsy u noworodków, czynniki predysponujące, etiologia, metody rozpoznawania i bardzo szeroko: leczenie. Zwraca uwagę pochylenie się Doktorantki nad sposobami klasyfikacji zakażenia, sepsy klinicznej oraz zakażenia łożyska naczyniowego potwierdzone laboratoryjnie i wywołane przez gronkowce koagulazo-ujemne. Obrazuje to trudności z jakimi spotykają się neonatolodzy w procesie rozpoznawania zakażenia u noworodka i wcześniaka, szczególnie jeśli uwzględni się fakt, że zakażenie i odpowiedź organizmu na zakażenie nie są zjawiskami statycznymi, ale dynamicznie

zmieniającymi się w czasie, co oznacza możliwość, a nawet konieczność zmiany klasyfikacji rozpoznawanej u pacjenta patologii (NEO-LCBI, kliniczna sepsa, wstrząs septyczny). Równie dokładnie Doktorantka omawia martwicze zapalenie jelit, z epidemiologią i patogenezą, diagnostyką z uwzględnieniem stopnia nasilenia zaburzeń według klasyfikacji Bella oraz leczeniem. Po szczegółowym opisie jednostek chorobowych, do których odnosi się w swojej dysertacji, przechodzi do podrozdziału omawiającego opiekę pielęgniarską nad noworodkiem urodzonym przedwcześnie. Treść tej części pracy wykazuje dużą wiedzę Autorki popartą doświadczeniem w zakresie pielęgnacji małego pacjenta, a pielęgnacja ta jest elementem procesu terapeutycznego. W podrozdziale Laktoferyna mgr Ostrogórska-Gonszewska wykazuje się szczegółową wiedzą o tej substancji, jej budowie i funkcjach biologicznych, podkreślając mechanizmy bakteriobójcze i działanie synergiczne z niektórymi antybiotykami. Przytacza dotychczasowe wyniki badań w tym zakresie publikowane przez innych autorów, a tą część pracy kończy informacją o wydanym w 2012r. zezwoleniu Komisji Europejskiej na stosowanie laktoferyny jako składnika żywności. Sposób prezentacji tej części dysertacji świadczy o dużej wiedzy Doktorantki w poruszanej przez Nią tematach i rzetelnym przygotowaniu podstaw do przeprowadzenia badań.

Bezpośrednio po zakończeniu wprowadzenia, Doktoranta omawia cel swojego projektu, którym jest ocena wpływu podaży laktoferyny na występowanie późnej sepsy (LOS) i martwiczego zapalenia jelit (NEC) u noworodków urodzonych przedwcześnie, i stawia 4. pytania badawcze. Pytania dotyczą potencjalnego wpływu laktoferyny na częstość przytoczonych powyżej jednostek chorobowych, analizy czynników etiologicznych zakażeń w zależności od podaży specyfiku oraz potencjalnego wpływu laktoferyny na opóźnienie występowania lub ograniczenie ponownego występowania późnej sepsy. Autorka stawia też hipotezy badawcze, ściśle odnoszące się do celów pracy, a zakładające pozytywny wpływ laktoferyny na redukcję epizodów NEC i LOS, przewagę gronkowców koagulazo-ujemnych jako czynnika etiologicznego LOS i rzadsze wielokrotne występowanie LOS. Podkreślić należy bardzo praktyczny wymiar tego projektu i celu pracy. Uzyskane wyniki mogą dostarczyć odpowiedzi na nurtujące klinicystów pytania, pomagając w decyzjach podejmowanych codziennie w warunkach intensywnej terapii noworodków.

W rozdziale Materiał i Metody, mgr Ostrogórska-Gonszewska opisuje grupę pacjentów poddawanych obserwacjom klinicznym, którymi są wcześniaki z masą ciała poniżej 1250g hospitalizowane w Oddziale Klinicznym Neonatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w dwóch okresach: w latach 2010-2012 i 2013-2015. Drugi zakres lat to okres stosowania u pacjentów oddziału laktoferyny w podaży enteralnej, i stanowią oni grupę badaną. Wcześniej hospitalizowana populacja wcześniaków tworzy

grupą kontrolną. Praca ma charakter analizy retrospektywnej dokumentacji medycznej, na analizę której zgodę wyraził Dyrektor Szpitala. Charakter pracy nie wymagał ubiegania się o zgodę Komisji Bioetycznej. Doktorantka prawidłowo opisała kryteria włączenia i wyłączenia, punkty końcowe obserwacji oraz zakres analizowanego materiału. Interwencją kliniczną na której w swoich badaniach skupiła się Doktorantka było podawanie 100 mg laktoferyny bydlęcej od pierwszej doby życia przez minimum 30 dni. W Metodach badawczych opisała, co warto podkreślić, dodatkową enteralną podaż płynu zawierającego aminokwasy i jony, jaki jest podawany wcześniakom w Oddziale Klinicznym Neonatologii. Jest to ważne z uwagi na nowatorski sposób stymulacji dojrzewania przewodu pokarmowego w tej populacji pacjentów. Rozdział kończy się opisem opracowania statystycznego wyników.

Uzyskane w toku swojej pracy Wyniki Autorka prezentuje na 39 stronach dysertacji, bogato ilustrując je rycinami i obrazując uzyskane dane w tabelach. Grupy: badana i kontrolna nie różniły się w opisie demograficznym, natomiast w grupie badanej częściej stwierdzano krwawienia z dróg rodnych i przedwczesne pęknięcie błon płodowych. Obie grupy charakteryzowały się podobną oceną wg punktacji w skali Apgar, długością utrzymywania dostępow naczyniowych i czasem stosowania żywienia pozajelitowego, ale różniły się w zakresie innych badanych czynników, np. częstością stosowania nieinwazyjnych form wsparcia oddechu oraz podawania pokarmu naturalnego i mieszanki aminokwasowej na korzyść grupy badanej. Grupa badana oceniana po długości hospitalizacji była w cięższym stanie klinicznym, ale nie różniła się od grupy kontrolnej częstością antybiotykoterapii i sposobem zakończenia hospitalizacji (przeżycie, zgon). Autorka stwierdziła stosując model regresji logistycznej, że w grupie badanej dłuższa antybiotykoterapia po urodzeniu nie korelowała z wystąpieniem NEC lub LOS. Zauważyła też rzadsze występowanie NEC w grupie badanej, a ryzyko jego wystąpienia było o 58,4% zredukowane względem grupy kontrolnej (pomimo jej łżejszego stanu klinicznego). Analiza występowania LOS wykazała, że diagnozowano ją częściej w grupie badanej, ale rzadziej dochodziło do ponownego zachorowania, a grupy kontrolna i badana nie różniły się pod względem wielokrotności rozpoznania LOS. Powyższych wyników nie tłumaczył czynnik etiologiczny wywołujący późną sepsę. Wpływ laktoferyny na ryzyko wystąpienia LOS nie był istotny statystycznie. Zauważono natomiast gorsze rokowanie w grupie badanej, gdy analizowano krzywe przeżycia bez LOS.

W *Dyskusji* Doktorantka omawia dotychczasowe wyniki badań laktoferyny i jej zastosowania, prezentując zarówno doniesienia pozytywne dla tej substancji w zakresie prewencji LOS, jak i te (grupa ELFIN), które nie wykazały zmniejszenia ryzyka LOS u wcześniaków, co też zostało stwierdzone przez Doktorantkę w Jej obserwacjach. Trafnie

poszukuje przyczyny różnic w heterogenności populacji badanych, co sama w pewnym zakresie zaobserwowała w swoim badaniu (grupa kontrolna była ciężiej chora i dłużej hospitalizowana, a wywiad okołoporodowy był bardziej obciążony). Wyniki w zakresie NEC wskazywały bezspornie redukcję ryzyka wystąpienia tej jednostki chorobowej w grupie badanej. W badaniach innych autorów oraz podsumowaniu według analizy Cochrane nie stwierdzono jednoznacznie wpływu laktoferyny na redukcję epizodów NEC, co może wynikać z badanych dotychczas populacji i umiarkowanej liczby publikacji odnoszących się do projektów spełniających kryteria badań z randomizacją. Może zakończenie projektu LIFT\_Canada przyniesie więcej danych? Należy przypomnieć, że badana przez Doktorantkę grupa wcześniaków częściej otrzymywała siarę i mleko matki oraz enteralnie płyn aminokwasowy, co w połączeniu z podawaną laktoferyną przyniosło korzystne rezultaty. Autorka wykazuje się dobrą znajomością piśmiennictwa, które swobodnie wplata do diskutowanych treści.

Uzyskane wyniki po ich przedyskutowaniu stanowią podstawę do sformułowania Wniosków odpowiadających na postawione przez Doktorantkę pytania badawcze. Wnioski częściowo potwierdzają hipotezy badawcze w zakresie redukcji częstości NEC u pacjentów otrzymujących laktoferynę, ale nie w zakresie występowania późnej sepsy. Wnioski są zredagowane poprawnie i czytelnie.

Piśmiennictwo wykorzystane we Wstępie i Dyskusji zestawiono w kolejnym rozdziale. Składa się na nie 75 pozycji zagranicznych i 41 polskich, publikowanych w ostatnich 20. latach, reprezentatywnych w zakresie poruszanych zagadnień.

### **Uwagi recenzenta**

Rozprawa jest napisana w ciekawy sposób, ładnym literackim językiem. Porusza tematy praktyczne związane z opieką nad wcześniakami, w trudnym zakresie prewencji późnej sepsy i NEC. Inspiruje do dalszych obserwacji w tej tematyce.

Drobne uwagi dotyczą bardziej zwięzłego potraktowania tematu leczenia zakażenia we Wstępie czy zagadnienia karmienia mlekiem matki w rozdziale Dyskusja. Doktorantka wykazała się bardzo szeroką wiedzą omawianych kwestii i znajomością problematyki leczenia wcześniactwa, a uwagi ta nie są zarzutem lecz radą przed przygotowaniem tekstu do publikacji.

**Reasumując**, stwierdzam, że przedłożona do oceny dysertacja Pani mgr Patrycji Ostrogórskiej-Gonszewskiej spełnia wszystkie ustawowe wymogi stawiane rozprawom

Śląski Uniwersytet  
Medyczny w Katowicach

doktorskim i w związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum wniosek o dopuszczenie ww. do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Iwona Maruniak-Chudek