

11 KLINIKA NEONA TOLOGII
Dr hab. n.med. Tomasz Szczapa, Prof. UMP
GINEKOLOGICZNO-POŁOŻNICZY SZPITAL KLINICZNY
60-535 POZNAŃ UL. POLNA 33
"(48) 61-8419409, FAX (48) 61-8419650 5' (48)61-8419409, FAX: (48)61-8419650 e-mail:
tszczapa@ump.edu.pl

11 DEPARTMENT OF NEONATOLOGY
Tomasz Szczapa, MD PhD, Associate Professor
POZNAŃ UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES
60-535 POZNAŃ, UL. POLNA 33, POLAND

Recenzja pracy w przewodzie doktorskim

mgr Patrycji Ostrogórskiej-Gonszewskiej

p.t.: „Ocena wpływu podaży laktoferyny na występowanie późnej sepsy i martwiczego zapalenia jelit u noworodków urodzonych przedwcześnie”

Sepsa pozostaje jedną z wiodących przyczyn zachorowań i zgonów w oddziałach intensywnej terapii noworodka. Szczególnie narażeni na zakażenia są pacjenci urodzeni przedwcześnie wymagający dłuższej hospitalizacji. Równie groźne konsekwencje w tej grupie może mieć martwicze zapalenie jelit (NEC). Zarówno w przypadku sepsy jak i NEC wyzwaniem dla neonatologów pozostaje jak najwcześniejsze rozpoznanie i wdrożenie skutecznego leczenia. Niestety mechanizmy patofizjologiczne, szczególnie w przypadku NEC, nie są w pełni poznane. Obraz kliniczny bywa zmienny i niejednoznaczny, brakuje specyficznych biomarkerów, a konsekwencje przechorowania mogą w istotny sposób pogarszać jakość życia i zaburzać rozwój. Z tego powodu poszukuje się skutecznych metod zapobiegania występowaniu zarówno sepsy jak i NEC. Jednym z pomysłów na profilaktykę tych chorób jest suplementacja laktoferyny — występującej naturalnie glikoproteiny wiążącej żelazo. Znane są jej liczne funkcje biologiczne, w tym immunomodulujące i przeciwbakteryjne. Duże ilości tego białka znajdują się w ludzkim mleku, maksymalne stężenia obserwuje się w okresie wczesnej laktacji, następnie ulegają obniżeniu i pozostają na względnie stałym poziomie w okresie niemowlęcym. Budowa chemiczna

laktoferyny ludzkiej i wołowej (bLF) jest zbliżona, badania in vitro oraz na modelach zwierzęcych wskazują również na ich podobną aktywność biologiczną. Dostępne są różne preparaty bLF, które umożliwiają jej suplementację również u noworodków. Obserwacje z uotył ,czasowych badań poświęconych stosowaniu bLF w oddziałach neonatologicznych były jednak zróżnicowane dlatego temat pracy Pani mgr Patrycji Ostrogórskiej-Gonszewskiej jest bardzo interesujący ze względów naukowych i klinicznych.

Przedstawiona rozprawa doktorska rozpoczyna się od spisu treści, wykazu skrótów, streszczeń w języku polskim i angielskim, po których następuje typowy układ pracy obejmujący wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo oraz spis tabel i rycin. Praca liczy 119 stron; obejmuje 41 rycin, 32 tabele i 116 pozycji piśmiennictwa. Rozprawa nie budzi zastrzeżeń pod względem językowym, stylistycznym, ani interpunkcyjnym.

Wstęp do pracy jest stosunkowo długi — liczy 35 stron. Otwiera go wprowadzenie do ogólnych zagadnień dotyczących opieki nad noworodkiem. W kolejnych podrozdziałach opisano sepsę i NEC, z uwzględnieniem definicji, epidemiologii, diagnostyki i leczenia. Co istotne opisano również szczegółowo aspekty praktyczne, ważne dla personelu pielęgniarskiego i lekarskiego, takie jak np. objętość krwi pobieranej na badania mikrobiologiczne, interpretację wyników badań, zasady antybiotykoterapii, czy zagadnienia epidemiologii klinicznej (m.in. klasyfikację zakażeń łożyska naczyniowego, mapowanie mikrobiologiczne). Następnie przedstawiono różne elementy opieki pielęgniarskiej nad noworodkiem urodzonym przedwcześnie, zwracając uwagę na szczególne potrzeby pacjentów wymagających intensywnej terapii oraz na czynniki potencjalnie wpływające na ryzyko wystąpienia zakażeń szpitalnych np. właściwą pielęgnację cewników naczyniowych. Ostatni podrozdział dość obszernie (na 11 stronach) opisuje badany preparat — jego budowę,

właściwości, funkcje biologiczne oraz formalny status. Zwracają uwagę świetne ryciny przedstawiające mechanizmy działania bLF. Nie znalazłem przy nich cytowań więc zakładam, że są one dziełem Autorki. Cytowane pozycje literaturowe obejmują publikacje polskie oraz liczne prace oryginalne w języku angielskim z ostatnich lat. Piśmiennictwo jest prawidłowo dobrane i zestawione.

W kolejnym rozdziale poza jasno określonym celem głównym dotyczącym wpływu podaży bLF na występowanie LOS i NEC u wcześniaków sformułowano także 4 szczegółowe problemy badawcze: 1) wpływ bLF na częstość występowania NEC, 2) wpływ bLF na częstość występowania LOS, 3) określenie czynników etiologicznych LOS, 4) wpływ bLF na jak to określiła Autorka „opóźnienie występowania” lub „ograniczenie ponownego występowania” LOS. Dodatkowo w nawiązaniu do wspomnianych problemów badawczych wymieniono 4 hipotezy badawcze.

Metodologia pracy została przedstawiona w przejrzysty i jednoznaczny sposób. Narzędzia badawcze zostały trafnie dobrane i umiejętnie zastosowane. Retrospektywna analiza objęła 453 wcześniaki hospitalizowane w ciągu 5 lat (2010-2015) w Oddziale Klinicznym Neonatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Grupę 225 pacjentów, którzy otrzymywali bLF w latach 2013-2015 porównano z 228 noworodkami urodzonymi w okresie 2 poprzedzających lat, które nie otrzymywały tego preparatu. Źródłem danych była dokumentacja medyczna. Mgr Ostrogórska-Gonszewska opisała kryteria włączenia do grup oraz „przewidywane punkty końcowe”. Przydatną informacją byłoby wytłumaczenie wyboru kryterium masy ciała — dlaczego było to 1250 g, a nie 1500 lub 1000 g? Ponadto w opisie metod warto byłoby dodać informację dotyczącą rodzaju stosowanego preparatu. Autorka opisała szczegółowo „autorski arkusz analizy dokumentacji medycznej”. To narzędzie mogłoby być załącznikiem do pracy. Dodatkowo w podrozdziale „Metody badawcze” podano ważną dla interpretacji uzyskanych wyników informację o szczególnej

procedurze praktykowanej w Oddziale Neonatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie polegającą na enteralnej podaży tzw. „mieszanki aminokwasowej”. Rozdział zamyka część opisująca metody statystyczne. Do oceny statystycznej wykorzystano odpowiednie testy w zależności od wariantu analizy. Uzupełnieniem mogłoby być podanie producenta wykorzystanego oprogramowania.

Wyniki przedstawiono na 39 stronach. Większość danych przedstawiono na dwa sposoby — w formie tabel oraz następujących po nich rycin. Różnice istotne statystycznie opisano w tabelach, jednak nie oznaczono ich na rycinach. Niektóre parametry zostały przedstawione kilka razy w różnych miejscach (np. odsetek pacjentów z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych w tabeli 9, 10 oraz rycinie 14 i 15). Kolorowe ryciny generalnie zwiększają czytelność przedstawionych jednak w pojedynczych przypadkach wydają się być niepotrzebne (np. różnokolorowe słupki na rycinach 31 i 35). Rozdział p, Wyniki" rozpoczyna się od charakterystyki grupy badanej i kontrolnej, z informacjami częściowo przedstawionymi już w rozdziale „Materiał i metody". Dla porządku w „metodach” Autorka mogła umieścić również schemat dawkowania bLF, który został umieszczony w wynikach. Badana grupa była relatywnie duża, co jest niewątpliwie dużym walorem pracy. Grupy badana i kontrolna nie różniły się między sobą istotnie w zakresie parametrów demograficznych dzieci ani matek. Uwzględniając kryteria włączenia wydaje się, że w ostatnim wierszu tabeli 7 zamiast „poniżej 1500 g” powinno być napisane „poniżej 1250 g”. Odsetek pacjentów SGA nie różnił się między grupami natomiast w grupie badanej zaobserwowano wyższy odsetek pacjentów z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych. Czas prowadzenia wentylacji mechanicznej nie różnił się między grupami jednak czas stosowania CPAP był istotnie dłuższy w grupie badanej. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie czasu utrzymywania dostępow naczyniowych ani czasu żywienia pozajelitowego, jednak stwierdzono istotnie wyższy odsetek pacjentów

przyjmujących pokarm naturalny oraz mieszankę aminokwasową. Czas hospitalizacji w grupie badanej był znamienne dłuższy. Jedną z najważniejszych obserwacji jest fakt, że w grupie badanej NEC diagnozowano istotnie rzadziej — odsetek rozpoznań był dwukrotnie niższy. Różnica ta była jeszcze większa w podgrupie pacjentów z masą ciała pomiędzy 1000-1250 g (1 vs 9 ł. co nie wykazano w innych podgrupach, jednakże pełne dane mogłyby zostać przedstawione w formie tabelarycznej. Wpływ bLF wykazano również w analizie z wykorzystaniem regresji logistycznej. Cennym uzupełnieniem uzyskanych wyników byłoby przedstawienie informacji o ciężkości przebiegu NEC z uwzględnieniem klasyfikacji wg Bella (o której Autorka pisze we wstępie), oraz o zastosowanym leczeniu. W drugiej części rozdziału przedstawiono dane dotyczące LOS. Odsetek rozpoznań sepsy był wysoki i istotnie większy w grupie badanej. W niektórych fragmentach rozdziału (np. na stronie 88 i 89) Doktorantka komentuje uzyskane wyniki, co w typowym układzie pracy powinno zostać przeniesione do dyskusji. Ponadto część umieszczonych w rozdziale „Wyniki” stwierdzeń wydaje się nie być w pełni uzasadniona — np. na stronie 89 Autorka napisała, że w grupie badanej odsetek dzieci, u których wystąpiła późna sepsa, był wyższy, co mogło być związane z cięższym stanem klinicznym. Być może tak było jednak nie przedstawiono danych jednoznacznie potwierdzających taką tezę. Przydatne byłby informacje o częstości występowania powikłań takich jak krwawienia śródczaszkowe, dysplazja oskrzelowo-płucna czy drożny przewód tętniczy jak również innych zakażeń np. odrespiratorowego zapalenia płuc oraz wykorzystania innych terapii poza wspomaganiami oddychania (np. stosowanie katecholamin). Bardzo starannie opracowana została natomiast charakterystyka epidemiologiczno-mikrobiologiczna LOS.

W dyskusji, na 8 stronach, podsumowano dane z dotychczasowych badań nad wykorzystaniem bLF. Autorka w umiejętny sposób zacytowała publikacje autorów z kraju i zagranicy. Lista cytowanych prac wskazuje na bardzo

skrupulatną analizę piśmiennictwa. Wybrane wyniki zostały skonfrontowane z odpowiednio dobranymi obserwacjami z piśmiennictwa (np. na stronie 97 i 100). W kontekście uzyskanych wyników wydaje się jednak, że takich zestawień mogłoby być w dyskusji nieco więcej. Np. w akapicie poświęconym wpływowi żywienia na ryzyko zakażeń i NEC warto byłoby wspomnieć o istotnych różnicach w odsetku pacjentów karmionych pokarmem naturalnym pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Znamienne różnice występowały również w zakresie stosowania mieszanki aminokwasowej. Nie można więc wykluczyć, że rzadsze występowanie NEC mogło być związane nie tylko z podażą bLF.

Wnioski odpowiadają celom pracy. Są interesujące nie tylko z perspektywy naukowej ale również klinicznej. Mogłyby być nieco rozszerzone np. wskazując na potencjalne korzyści kliniczne płynące ze suplementacji bLF u wcześniaków i wobec rozbieżności w obserwacjach z dotychczasowych doniesień potwierdzając zasadność kontynuacji badań.

Zwraca uwagę dedykacja dla Promotora pracy — uważam, że wspieranie rozwoju naukowego pielęgniarek i położnych jest bardzo ważne, a praca Pani mgr Patrycji Ostrogórskiej-Gonszewskiej jest doskonałym przykładem bardzo dobrych efektów takich działań.

Po wnikliwej analizie przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej mgr Patrycji Ostrogórskiej-Gonszewskiej stwierdzam, że spełnia ona wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. W związku z powyższym zgłaszam do Rady Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie wniosek o dopuszczenie mgr Patrycji Ostrogórskiej-Gonszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Tomasz Szczapa, Prof. UMP

Poznań, 18.08.2022