

**KLINIKA NEONATOLOGII
KATEDRY NEONATOLOGII UM
W POZNANIU**
Prof. dr hab. n. med. JAN MAZELA
GINEKOLOGICZNY-POŁOŻNICZY SZPITAL
KLINICZNY
60-535 POZNAŃ UL. POLNA 33
☎(48) 61-8419270, FAX (48) 61-8419411
e-mail:janco@pol-med.com.pl



**DEPARTMENT OF NEONATOLOGY
CHAIR OF NEONATOLOGY**
JAN MAZELA, M.D., Ph.D.
Professor
POZNAŃ UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES,
POLAND
60-535 POZNAŃ, UL. POLNA 33
☎PHONE: (48)61-8419270
FAX: (48)61-8419411
e-mail:janco@pol-med.com.pl

Poznań 07.12.2022

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lekarza Marzeny Michalak-Kloc pt.: „Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu jako czynnik wpływający na wczesne powikłania skrajnego wcześniactwa”.

Ostatnie półwiecze przyniosło największy spadek umieralności niemowląt i dzieci, który niewątpliwie związany jest z rozwojem neonatologii i możliwościami ratowania najbardziej niedojrzałych noworodków. Tak naprawdę, tak szybki postęp neonatologii w ciągu zaledwie ćwierćwiecza był związany między innymi z zastosowaniem najnowszych zdobyczy techniki. To pozwoliło na użycie dokładniejszych i skuteczniejszych form wsparcia oddechu, prowadzenia bardziej zoptymalizowanego, o wyższym indeksie kalorycznym żywienia, zarówno poza jak i dojelitowego, zastosowania dokładniejszego i ciągłego monitorowania parametrów życiowych, no i w końcu możliwość przeprowadzania inwazyjnych procedur u tak niedojrzałych pacjentów. Oprócz samego wcześniactwa zaburzenie wzrastania wewnątrzmacicznego stanowi dodatkowe wyzwanie kliniczne i odpowiada za gorsze wyniki przeżywalności i zachorowalności w tej grupie dzieci. Należy tutaj wspomnieć, że wyniki badań ostatniej dekady wykazały, że zaburzenia wzrastania wewnątrzmacicznego zwiększają ryzyko występowania chorób cywilizacyjnych w okresie życia dorosłego takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia, otyłość, czy chorób ze spektrum autyzmu. Dzięki tym badaniom udało się

również określić prenatalne czynniki ryzyka wystąpienia wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania (IUGR) a badania nad rolą okresu przedkoncepcyjnego na występowanie IUGR nadal trwają.

Wobec tej sytuacji doktorantka słusznie określiła temat swojej rozprawy doktorskiej, której celem było przedstawienie zagadnienia wewnątrzmacicznego zaburzenia wzrastania jako czynnika kształtującego powikłania skrajnego wcześniactwa. W celach szczegółowych swojej rozprawy doktorskiej doktorantka zawarła:

- Ocenę wpływu czynników związanych z przebiegiem ciąży na ograniczony wewnątrzmaciczny wzrost płodu;
- Analizę wpływu czynności prewencyjnych stosowanych u kobiet zagrożonych porodem przedwczesnym (steroidoterapia, neuroprotekcja) na zachorowalność noworodków z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu;
- Ocenę wpływu wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu na zachorowalność i umieralność noworodków urodzonych skrajnie przedwcześnie;
- Analizę przebiegu hospitalizacji noworodków z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu;
- Ocenę wpływu urodzeniowej masy ciała i wieku płodowego na zachorowalność i umieralność w tej grupie noworodków.

Rozprawa doktorska obejmuje 109 stron i zawiera; 9 rozdziałów, 42 tabele, 15 rycin i wykresów. W rozprawie wykorzystano 140 pozycje literatury uporządkowanej zgodnie z kolejnością cytowań. Rozpoczyna się ona spisem treści, następnie zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, następnie spis skrótów oraz na końcu pracy spis tabel i rycin, co ułatwia późniejsze poznanie tekstu.

„Wstęp” zawarty jest na 25. stronach. Na początku doktorantka opisuje definicje wcześniactwa i zahamowania wzrastania wewnątrzmacicznego oraz prezentuje etiologię tych stanów patologicznych. W dalszej części przedstawia i definiuje najważniejsze powikłania okresu postnatalnego porodu przedwczesnego, oraz aspekty związane z wczesnym i późnym IUGR. Tę część rozprawy doktorantka kończy przedstawieniem problemów klinicznych związanymi z IUGR. Chciałem podkreślić, że doktorantka wykazała się nie tylko ogromną wiedzą w zakresie wcześniactwa i zahamowania wzrastania wewnątrzmacicznego, ale również ogromną dojrzałością jako autor i naukowiec. Zawarła sporo swoich własnych opracowań graficznych, co znacznie ułatwia zapoznanie się z przedstawianą w pracy problematyką. Nie znalazłem żadnych uchybień w tej części pracy.

Oceniając część rozprawy „Wstęp” stwierdzam, że doktorantka bardzo dobrze wprowadza w nim zagadnienia związane z rozprawą i dokumentuje konieczność zajęcia się tematem, który podjęła w swojej pracy doktorskiej.

Następna część rozprawy doktorskiej to „Założenia i Cele Pracy”. Założeniem pracy było przedstawienie zagadnienia wewnątrzmacicznego zaburzenia wzrastania jako czynnika kształtującego powikłania skrajnego wcześniactwa a cele szczegółowe rozprawy przedstawiłem powyżej. Zostały one według mojej oceny bardzo dokładnie określone i wynikają z analizy sytuacji przedstawionej we wstępie rozprawy.

Rozdział „Materiał i metody” zajmuje 14 stron. Doktorantka dokonała retrospektywnej analizy danych pobranych z systemu informatycznego szpitala oraz dokumentacji papierowej noworodków i ich matek hospitalizowanych w okresie od 2017-01-01 do 2020-12-31. Na jej przeprowadzenie uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr KB-257/2021. Wszystkie zebrane dane zostały zanonimizowane.

W analizowanym okresie łącznie leczono 7229 noworodków (urodzonych w Szpitalu Uniwersyteckim w Zielonej Górze oraz przetransportowanych z innych ośrodków), w tym 3506 dziewczynek i 3723 chłopców. W całej populacji wyodrębniono 543 noworodki SGA, co stanowi 7,5% wszystkich hospitalizowanych w tym okresie. Do badania zakwalifikowano 307 pacjentów urodzonych między 22+1/7 a 32+6/7 tygodniem ciąży, z których 44 były noworodkami SGA. Wśród dzieci urodzonych powyżej 32+6/7 t.c. odnotowano 499 noworodki SGA. Ostatecznie do analizy włączono 299 noworodków, w tym grupę badaną stanowiło 42 noworodki SGA, natomiast grupę kontrolną 257 noworodków AGA i LGA. Grupę badaną określono jako SGA, zakładając, że mogą znajdować się w niej również noworodki konstytucjonalnie. Dla grupy kontrolnej AGA i LGA w pracy przyjęto określenie „nieSGA”. Doktorantka przedstawiła dokładne definicje powikłań ciążowych i noworodkowych poddanych analizie oraz przedstawiła rozkład populacji badanej i kontrolnej w zależności od wieku płodowego, która była porównywalna.

Obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone za pośrednictwem oprogramowania R v.4.1.1 oraz IDE RStudio v.1.4.1717. Za poziom istotności testów statystycznych w niniejszym projekcie uznano $\alpha = 0,05$.

Badana próba składała się z $N = 299$ rekordów oraz zawierała 69 zmiennych, w tym 19 zmiennych na skali ilościowej oraz 50 zmiennych na skali jakościowej. Statystyki opisowe dla danych ilościowych i jakościowych zostały wykorzystane do podsumowania charakterystyki obu grup. W celu zbadania miar rozkładu dla każdej zmiennej ilościowej obliczono wartości średniej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej, skośności i kurtozy. Dodatkowo przeprowadzono test normalności Shapiro-Wilka i uwzględniono statystykę testu W wraz ze wskazaniem istotności p .

Rozkład zmiennych na skali jakościowej przedstawiono wykorzystując tabele krzyżowe w podziale o czynnik dychotomiczny „wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu” {SGA–grupa badana, nieSGA–grupa kontrolna}. Dla każdej pary zmiennych przeprowadzono test niezależności ($p < 0,05$) oraz zbadano miarę siły związku (*phi Yule*'a lub *Cramera*), którą ustalano w zależności od stopni swobody *df*. Dla danych zliczania wykonano dokładny test Fishera lub test chi-kwadrat Pearsona. Na podstawie wyniku testu dla każdej badanej zmiennej przyjmowano hipotezę zerową H_0 (badane zmienne są niezależne) lub odrzucano hipotezę zerową i przyjmowano hipotezę alternatywną H_1 (istnieje związek między zmiennymi). Do obliczenia związków metodą analizy korelacji zastosowano metodę Pearsona wraz z dostosowaniem wartości *p* dla porównań wielokrotnych metodą Holma. W wynikach przedstawiono zmienne, dla których w analizie korelacji Pearsona wykazano istotne powiązania (siłę związku - *r*) na podstawie korelogramów.

Podsumowując część „Metodyka” należy podkreślić, że grupa badana została prawidłowo określona a dobrana grupa kontrolna spełnia kryteria obiektywnego doboru i pozwala na przeprowadzenie porównania statystycznego. Metody statystyczne zostały dobrane odpowiednio do założonych celów. W tej części rozprawy można jedynie dociekać kilku nieistotnych wyjaśnień jak: czy na pewno kryterium niewydolności krążenia oparte na MAP niższym niż tydzień ciąży jest obiektywnym kryterium? Czy uwzględniono okno czasowe od podania steroidoterapii prenatalnej? Określenie niewydolności krążenia w tabeli 5 na podstawie konieczności stosowania katecholamin. Jednak te uwagi nie mają większego znaczenia i mogą być wyjaśnione podczas dyskusji.

Część „Wyniki i Analiza Danych” zawarta jest na 22 stronach. W pierwszej części doktorantka przeanalizowała wpływ czynników prenatalnych na wystąpienie zbyt małej masy ciała w stosunku do wieku ciążowego (SGA). Do najważniejszych wyników tej części należy zaliczyć, że nadciśnienie indukowane ciążą, małowodzie, stan przedrzucawkowy, zakażenia z grupy TORCH oraz pierwszy poród cechowały się dodatnim typem związku z SGA, czyli obecność każdego z wymienionych czynników zwiększała ryzyko wystąpienia wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu. Poza tym w ciążach SGA częściej stosowano metody prewencyjne takie jak neuroprotekcja czy steroidoterapia prenatalna. Przy czym niepełna terapia kortykosteroidami zwiększała ryzyko powikłań płucnych u noworodka (ZZO i krwotok z płuc). W kolejnej części doktorantka przedstawiła analizę czynników noworodkowych, z której wynika, że urodzeniowa masa ciała posiadała istotną zależność z zachorowalnością (oprócz odmy opłucnowej, polycytemii oraz hipoglikemii). Wszystkie istotne zależności były ujemne, oznacza to, że wzrost urodzeniowej masy ciała istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia zdecydowanej większości jednostek chorobowych. Największą zależność z

urodzeniową masę ciała wykazano dla ZZO, BPD, hipotensji, niedokrwistości wymagającej NUKKCz oraz osteopenii. Natomiast największą zależność z wiekiem płodowym wykazano dla niewydolności krążenia wymagającej podaży katecholamin, ZZO, niedokrwistości wymagającej NUKKCz, BPD oraz osteopenii.

Analiza zachorowalności wczesnej w okresie noworodkowym w zależności od SGA na podstawie analizy korelacji Pearson'a wykazała, że: krwotok płucny, niewydolność krążenia wymagająca podaży katecholamin, NEC niewymagający zabiegu operacyjnego, zaburzenia metaboliczne (hipoglikemia, hiperglikemia, hipokaliemia), zaburzenia hematologiczne (leukopenia, małopłytkowość, policytomia) cechowały się dodatnim typem związku z SGA. Analiza późnej zachorowalności wykazała zależność pomiędzy SGA a wszystkimi postaciami BPD, osteopenią, cholestazą oraz nieprawidłowym wynikiem badania słuchu. Doktorantka zawarła bardzo ciekawe wyniki analizy dotyczące efektów żywienia w zależności od wystąpienia SGA. Z powyższej statystyki opisowej wynika, że noworodki SGA wymagały dłuższego żywienia pozajelitowego (mediana dla SGA wynosiła 18,5 dnia, dla nieSGA 13 dni), później nabywały umiejętności samodzielnego przyjmowania pokarmu przez smoczek (mediana dla SGA wynosiła 50 dni, dla nieSGA 34,5 dnia). Noworodki SGA w 36. tygodniu PMA uzyskiwały średnio o ok. 650 g mniejszą masę ciała oraz wymagały dłuższej hospitalizacji średnio o 16 dni. Mediana tygodnia PMA w dniu wypisu była większa dla grupy SGA o ponad 3 tygodnie. Podobną zależność doktorantka wykazała w zakresie długości mechanicznej wentylacji, która też wykazała dodatnią korelację z SGA.

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że z sześciu zmiennych, które miały istotny prosty związek z ograniczeniem wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, cztery posiadały istotny wpływ w modelu wieloczynnikowym. Największy wpływ na ryzyko wystąpienia SGA miało małowodzie oraz zakażenia z grupy TORCH. Na zgon w sposób istotny wpływała jedynie masa ciała. Wiek płodowy największy wpływ miał na wystąpienie BPD, zapalenia płuc, leukopenii i hipoglikemii. Masa ciała noworodka największy wpływ miała na BPD, hipoglikemię, hiponatremię oraz niedokrwistość wymagająca przetoczenia NUKKCz. Wiek płodowy wraz z masą ciała największy wpływ miały na BPD, hipoglikemię oraz leukopenię.

Podsumowując tę część należy nadmienić, że pomimo licznych analiz i tabel zawierających wyniki, doktorantka przedstawiła je w sposób dość czytelny i intuicyjnie umożliwiający czytelnikowi zapoznanie się z wynikami. Nie mam do przedstwienia krytycznych uwag dotyczących tej części rozprawy.

W części „Dyskusja” doktorantka na 18. stronach zawarła analizę porównawczą swoich wyników w świetle doniesień literatury. Na wstępie dyskusji doktorantka potwierdziła poprzez analizę z opublikowanymi danymi, że odsetek SGA wyniósł 7,5% całej populacji co jest zbieżne z innymi doniesieniami, natomiast odsetek wcześniactwa w wysokości 14% jest wyższy, co może być związane z faktem, że oddział, z którego pochodziły dzieci, jest ośrodkiem trzeciego poziomu referencyjności. Odsetek noworodków urodzonych przed 32. tc również jest porównywalny z doniesieniami literatury, co w pełni kredytuje populację poddaną badaniu przez doktorantkę.

W dalszej części dyskusji doktorantka porównała wyniki swoich analiz dotyczących zachorowalności noworodkowej z wynikami opublikowanymi w literaturze wykazując, że podobnie jak w jej rozprawie inni autorzy też wykazali że SGA zwiększa ryzyka wystąpienie powikłań wcześniactwa, chociaż wpływ SGA na poszczególne powikłania wcześniactwa różni się pomiędzy poszczególnymi publikacjami i zależy od czynników geograficznych lub populacyjnych.

W ostatniej części dyskusji doktorantka przeanalizowała również czynniki matczyne, które mogły być odpowiedzialne za wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu oraz wpływać na określony rodzaj powikłań pourodzeniowych. Etiologia wielu niekorzystnych następstw FGR powstaje in utero z powodu niedotlenienia płodu i niedostatecznej podaży składników odżywczych, wtórnie do dysfunkcji łożyska. Jednym z głównych czynników prowadzących do niewydolności łożyska jest nadciśnienie tętnicze u matki. Chcąc określić wpływ nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą na ryzyko SGA, wykorzystano metodę regresji logistycznej, na podstawie której potwierdzono istotny wpływ tego czynnika na ryzyko wystąpienia SGA.

Należy zwrócić uwagę również, że doktorantka wykazała, że odsetek zgonów wśród noworodków SGA jest 10 krotnie wyższy niż noworodków nie SGA, natomiast wśród noworodków SGA i powyżej 32tc ryzyko zgonu było nawet 27-krotnie wyższe. Podobne obserwacje raportowali inni badacze, co niewątpliwie ma ogromne znaczenie kliniczne w aspekcie rokowania, oraz podejmowania decyzji w zakresie przedwczesnego ukończenia ciąży.

Na podstawie wyników przeprowadzonego badania można stwierdzić, że osiągnięto wszystkie postawione cele pracy. Pomiedzy badanymi zmiennymi otrzymano więcej istotnych zależności i korelacji, niż się spodziewano. Nie potwierdzono pewnych zależności, które można spotkać w piśmiennictwie światowym. Przykładem jest wpływ steroidoterapii prenatalnej na zmniejszenie zachorowalności i umieralności noworodków czy wpływ wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu na występowanie retinopatii wcześniaków.

Doktorantka kończy dysertację przedstawiając listę 8 wniosków:

- Istotnym czynnikiem predykcyjnym ograniczonego wewnątrzmacicznego rozwoju płodu jest nadciśnienie indukowane ciążą, małowodzie, stan przedrzucawkowy oraz zakażenia z grupy TORCH w okresie ciąży.
- Nie wykazano wpływu czynności prewencyjnych stosowanych u kobiet zagrożonych porodem przedwczesnym (neuroprotekcja, steroidoterapia) na zachorowalność noworodków z IUGR.
- Noworodki urodzone skrajnie przedwcześnie z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania narażone są na większe ryzyko wystąpienia hipotensji, NEC, krwotoku płucnego, problemów hematologicznych (leukopenia, małopłytkowość, policytomia), zaburzeń metabolicznych (hipoglikemia, hiperglikemia, hipokaliemia) w okresie pourodzeniowym.
- U dzieci zbyt małych w stosunku do wieku płodowego częściej dochodzi do rozwoju późnych powikłań wcześniactwa – BPD (zwłaszcza postaci ciężkiej i umiarkowanej), osteopenii oraz cholestazy.
- Noworodki SGA dłużej wymagają żywienia pozajelitowego, wsparcia oddechu, później nabywają umiejętności ssania i koordynacji z połykaniem i oddychaniem.
- Masa ciała tych noworodków w 36. tygodniu PMA jest znamienne niższa, a wypis do domu odbywa się średnio o 4 tygodnie później.
- Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu znamienne zwiększa ryzyko umieralności skrajnych wcześniaków.
- Ryzyko zachorowalności i umieralności jest odwrotnie proporcjonalne do wieku płodowego i masy ciała noworodków.

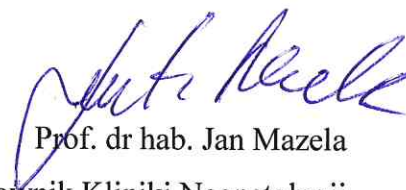
Z uwag krytycznych uważam, że wnioski można przedstawić w bardziej skondensowanej formie odzwierciedlając bezpośrednio założenia zaprezentowane w celach pracy.

Podsumowując stwierdzam, że uwagi krytyczne nie mają znaczenia wobec wysokiego poziomu merytorycznego pracy. W przedstawionej rozprawie doktorskiej występują wszystkie elementy niezbędne dla rozprawy na stopień doktora nauk o zdrowiu. Stanowi ona oryginalny wkład wiedzy na temat wpływu zahamowania wzrastania wewnątrzmacicznego na zachorowalność i przeżywalność noworodkową. Wczesne rozpoznanie FGR pozwala dokładnie

monitorować przebieg ciąży i ukończyć ją w najbardziej optymalnym momencie nawet jeżeli wiązałoby się to z przedwczesnym porodem.

Poza tym stwierdzam, że „Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.)”.

Mam przyjemność przedstawić Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, wniosek o dopuszczenie lekarza Marzeny Michalak-Kloc do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. Jan Mazela

Kierownik Kliniki Neonatologii

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu