



SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY
im. prof. Witolda Orłowskiego
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
00-416 Warszawa, ul. Czerniakowska 231
Tel.: /22/ 58-41-400 Fax: /22 621-62-88
www.szpital-orlowskiego.pl
e-mail: szpital@szpital-orlowskiego.pl



Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



RPW/7926/2023 P
Data: 2023-05-22

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RADY DYSCYPLINY
NAUKI MEDYCZNE

Wpł.
clinia 23 -05- 2023

L. dz. RN-BM/ 701

Warszawa, 31.01.2023

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Izabeli Lehman pod tytułem „Niepowodzenia wentylacji dodatkim ciśnieniem w drogach oddechowych u noworodków urodzonych przed ukończeniem 33.tygodnia ciąży”.

Promotorem pracy jest prof. dr hab. med. Barbara Królak Olejnik.

Rozprawa na stopień dr nauk medycznych i nauk o zdrowiu ma bardzo czytelny układ. Rozprawa liczy 129 stron łącznie z piśmiennictwem i zawiera następujące części:

1. Stronę tytułową,
2. Podziękowania
3. Spis treści
4. Streszczenie w języku polskim i angielskim
5. Wykaz skrótów, tabel, wykresów i rycin
6. Tekst główny pracy
7. Bibliografię

VIDIK
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodnicząca
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

We wstępie zasadniczej części pracy doktorantka prezentuje szeroki zakres wiedzy na temat zastosowania wspomaganie oddychania w leczeniu zespołu zaburzeń oddychania u noworodków urodzonych przedwcześnie. Przesławia rys historyczny rozwoju technik wentylacji zastępczej oraz

wskazuje na ewolucję stosowanych metod leczenia niewydolności oddychania w przestrzeni płuca. Wskazuje na noworodka urodzonego przedwcześnie jako głównego beneficjenta stosowanych technik wsparcia oddechowego. Szeroko przedstawia problem wcześniactwa z licznymi danymi epidemiologicznymi w różnych regionach świata, jednocześnie wskazując na dominujący w tej populacji problem niewydolności oddechowej. Wskazuje, że główną przyczyną zgonów w tej grupie pacjentów jest niewydolność oddychania. Słusznie wnioskuje, że poprawa technik wspomagania oddychania i analiza powodów niepowodzenia terapii jest właściwym kierunkiem działania, wiodącym do poprawy wyników leczenia.

Autorka pracy szeroko analizuje przyczyny wcześniactwa, problemy zdrowotne wcześniaka i powikłania terapii, skupiając uwagę na układzie oddechowym dziecka, zgodnie z wiodącym tematem swojej rozprawy doktorskiej. Przedstawia rozwój płuc w okresie płodowym, co jest o tyle istotne, że podmiotem pracy jest noworodek na różnym etapie dojrzewania, urodzony przedwcześnie. Znajomość fazy rozwojowej płuc, w której rodzą się analizowani w pracy pacjenci jest podstawą rozumienia patogenezy schorzenia i oczekiwanych efektów leczenia. Doktoranta szczegółowo analizuje wpływ steroidoterapii prenatalnej na rozwój płuc i produkcję surfaktantu, co zresztą poddaje później szczegółowej analizie u poddanych badaniu pacjentów.

Przyczyny niewydolności oddechowej są dużą częścią wstępu pracy. Doktorantka szczegółowo analizuje rolę, budowę i funkcję surfaktantu, istotnego w patogenezie ZZO.

Stosunkowo najsłabszą merytorycznie częścią wstępu jest podrozdział o tlenoterapii. O ile zakres SpO_2 jest wskazany właściwie, to wątpliwości nasuwają się przy wskazaniu tlenoterapii do inkubatora jako formie leczenia hipoksemii. Obecne zalecenia wskazują na wyższe korzyści rozprężenia płuc przez zastosowanie HFNC lub nCPAP celem uzyskania normoksemii, przy dodatkowym ogrzaniu i nawilżeniu gazów oddechowych. Warto byłoby też wspomnieć o automatycznej kontroli podaży tlenu, jako istniejącej już w wielu oddziałach noworodkowych metodzie kontroli podaży tlenu, istotnie stabilizującej pacjenta w granicach dedykowanego zakresu

SpO2.

Dalej doktorantka analizuje metody nieinwazyjnego i inwazyjnego wsparcia oddechowego oraz w kolejnym podrozdziale wstępu wskazuje na potencjalne powikłania każdej z tych metod. Wskazuje na niebezpieczeństwo wytworzenia się odmy opłucnowej. Dużo miejsca poświęca dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD), wskazując na wiele czynników wpływających na jej rozwój oraz złożony obraz kliniczny. Podaje również ewolucję patogenezy BPD i mianownictwa choroby.

Całość wstępu pracy dowodzi szerokiej znajomości tematu doktorantki.

Założenia i cele pracy zostały zdefiniowane bardzo klarownie. Zasadniczym celem pracy była retrospektywna analiza niepowodzeń wspomaganie nieinwazyjnego realizowanego poprzez ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych w grupie noworodków urodzonych przed 33 tygodniem ciąży. U pacjentów stosowano nCPAP jako wczesne wsparcie oddechowe.

Cele dodatkowe projektu obejmowały identyfikację prenatalnych i postnatalnych czynników ryzyka niepowodzenia nCPAP, analizę wpływu sposobu aplikacji surfaktantu (LISA vs INSURE) na skuteczność nCPAP oraz wyszczególnienie powikłań wcześniactwa związanych z niewydolnością oddychania.

Podjęty temat pracy jest ważny. Identyfikacja czynników ryzyka niepowodzenia nCPAP jest istotna z punktu widzenia planowania postępowania terapeutycznego neonatologa z noworodkiem niewydolnym oddechowo w oddziale intensywnej terapii. Analiza powikłań ma znaczenie w optymalizacji wczesnego wspomaganie oddychania u wcześniaków.

Metodologia badania została właściwie opracowana i starannie opisana. Była to retrospektywna analiza działań. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania zostały opisane prawidłowo. Punkty końcowe pierwotny i wtórne zostały dobrane właściwie i oddawały założenia pracy.

Realizacja projektu badawczego została oparta o analizę bardzo wielu parametrów procesu diagnostyczno-leczniczego.

Moja wątpliwość dotyczy zasadniczej w tej pracy definicji niepowodzenia wczesnego CPAP. Nie

zauważyłam definicji wczesnego wsparcia oddechowego, ale należy rozumieć, że było ono wdrożone na sali porodowej. Doktorantka opisuje definicję CPAP f jako konieczność intubacji i zastosowania wentylacji inwazyjnej w pierwszych 72h od urodzenia nie precyzując, czy zastosowanie CPAP miało miejsce od pierwszej godziny życia. Klasyczna definicja obejmuje rzeczywiście czas 72h od początku zdarzenia, ale w omawianej pracy nie analizowano, w jakim czasie od urodzenia został zastosowany CPAP. W publikacji pracy ten element wymaga uszczegółowienia.

Metody statystyczne zostały właściwie dobrane a wyniki analizy statystycznej zrozumiale przedstawione.

Rozdział WYNIKI jest obszernym przedstawieniem wielu danych pozyskanych z dokumentacji medycznej.

Analiza steroidoterapii prenatalnej potwierdziła istniejącą wiedzę, że pełny przedporodowy kurs sterydów daje największe szanse na powodzenie CPAP w porównaniu do braku i nawet niepełnej kuracji. Podkreślono korzystny wpływ steroidoterapii prenatalnej na ocenę Apgar po urodzeniu, czas stosowania wsparcia oddechowego, tlenoterapii i długość hospitalizacji.

Zwraca uwagę duży odsetek pacjentów wymagających intubacji na sali porodowej w badanej populacji. W badanej grupie wcześniaków wynosił on 13,9%. Około 8% tej grupy wymagało resuscytacji krążeniowej pod postacią ucisków klatki piersiowej i aż 3% podaży adrenaliny. To dowodzi, że oddział grupuje noworodki rodzące się w ciężkim stanie, nawet jak na typowy oddział III poziomu referencyjnego.

Zgodnie z oczekiwaniem, niepowodzenie nCPAP wykazało zależność od stopnia niedojrzałości dziecka, wystąpienia ZZO, wymaganego stężenia tlenu, wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego (IVH) oraz nikotynizmu matki.

Mniej oczywista jest wykazana zależność od pPROM oraz brak zależności od stopnia IVH.

Doktorantka przeprowadziła szereg dodatkowych analiz z dostępnych danych, jak zależność między wiekiem ciążowym i masą ciała a koniecznością podania surfaktantu, uzyskując oczywiste wyniki istnienia tej zależności.

Doktorantka uzyskała dość zaskakujący wynik braku zależności podania pierwszej i drugiej surfaktantu od przedporodowej steroidoterapii. Wykazała natomiast zależność podaży I i II dawki surfaktantu od rozpoznania ZZO (to oczywiste) ale już nie od stopnia ZZO.

Niezrozumiały jest dla mnie wywód za stronie 80 pracy, że podaż surfaktantu miała wpływ na wczesne zastosowanie CPAP, skoro sekwencja zdarzeń jest odwrotna, czyli w praktyce klinicznej najpierw stosuje się CPAP a potem podaje surfaktant – tu proszę doktorantkę o dodatkowe wyjaśnienia tej części opisu wyników.

Zaskakująca jest też obserwacja, że stopień ZZO nie korelował ze stopniem niedojrzałości dziecka przy urodzeniu.

Cennym punktem pracy jest udokumentowanie, że stopień ZZO koreluje z rozpoznaniem cukrzycy u ciężarnej.

Szerokiej analizie poddano występowanie BPD i jej związek z parametrami masy ciała, dojrzałości, wdrożonej steroidoterapii prenatalnej i wystąpieniem ZZO u noworodków. Tak szeroka analiza dowodzi szerokiego podejścia, z jakim analizowano pozyskane dane. Nie wykazano zależności między wystąpieniem ZZO a rozpoznaniem BPD potwierdzając tezę o wieloczynnikowości BPD.

Niepowodzenie CPAP zwiększa ryzyko rozwoju BPD, co doktorantka w pełni udokumentowała. Inne czynniki zwiększające ryzyko BPD wykazane w pracy obejmują wentylację inwazyjną, zaawansowanie ZZO mierzone potrzebą podaży surfaktantu i niepowodzeniem CPAP.

Na stronie 94 pracy doktorantka przedstawiła zestawienie wyników. Imponująca liczba 20 pozycji wskazuje na rozmach, z jakim zostały zgromadzone i zanalizowane dane, daleko wybiegające poza podstawowe założenia pracy. Tak szerokie potraktowanie tematu nie zakłóca jednak przejrzystości

pracy i jej klarowności.

Dyskusja na stronach 96-119 jest analizą uzyskanych wyników, w części zestawioną z danymi istniejącymi w piśmiennictwie. Autorka wraca do opisu patologii płucnej u wcześniaków i istniejących wytycznych leczenia.

Zestawia statystykę częstości wcześniactwa, w tym urodzonych < 33 tyg ciąży, ponadto statystykę urodzonych o ekstremalnie małej masie ciała (ELBW) na świecie. Zestawia te dane z populacją własną wskazując na 3-5 krotne zwiększenie patologii w oddziale, w którym pracuje. Jest to z pewnością ośrodek o bardzo dynamicznej pracy, hospitalizujący noworodki najwyższego ryzyka, w dużej liczbie przypadków.

W części dyskusji związanej z podażą surfaktantu doktorantka pisze o profilaktycznej podaży surfaktantu, co obecnie nie ma zastosowania. Surfaktant podaje się tylko w przypadku wskazań leczniczych. To element do korekty w przypadku kierowania pracy do publikacji.

W części dyskusji dotyczącej BPD zaskakująca duża częstość występowania tego schorzenia w analizowanej grupie wcześniaków - jedna czwarta badanej grupy pacjentów. Wniosek o wpływie CPAP F na wystąpienie BPD jest nielogiczny, raczej powinno się mówić o korelacji. Bardzo ważne w analizie korelacji jest to, że nie bada ona związku przyczynowo-skutkowego a po prostu związek/współwystępowanie dwóch zmiennych. Gdy badamy, czy dwie zmienne są skorelowane ze sobą to nie wiemy, która zmienna wpływa na którą. Wiemy tylko, że wartość jednej zmiennej rośnie/maleje w przypadku wzrostu/spadku wartości drugiej zmiennej. Tak więc CPAP-f koreluje z występowaniem BPD a nie ją powoduje.

Praca kończy się wykazem bibliografii obejmującej 120 pozycji, właściwie dobranych i zinterpretowanych.

Słabe punkty pracy

Praca jest retrospektywną analizą danych pacjentów hospitalizowanych. Należy jednak potwierdzić wartość naukową pracy, która odnosi się do analizy postępowania medycznego w obszarze niepowodzenia stosowanego rutynowo postępowania. To odważne podejście, prezentowane przez doświadczonego lekarza, który podejmuje dyskusję z wynikami pracy własnego ośrodka i jest skłonny poddać się krytycznej ocenie. Tu słowa uznania należą się także promotorowi pracy, który wspierał i kierował projektem badawczym opartym o analizę własnych pacjentów.

W pracy nie analizowano, jaki był wpływ godziny życia, w której zastosowano nCPAP na powodzenie tej terapii. Nie precyzowano, w której h życia od urodzenia zastosowano nCPAP. Można domniemać, że wczesny CPAP został rozpoczęty na sali porodowej, ale nie znalazłam takiego zapisu w tekście pracy.

W tekście pracy doktorantka nie ustrzegła się drobnych, ale wartych zauważenia pomyłek. Nie stanowią one o zmniejszeniu wartości pracy, ale mogą być kłopotliwe przy skierowaniu pracy do publikacji. Mianowicie:

- dość często używa słowa „poziom” zamiast stężenie w odniesieniu do zawartości substancji w płynie
- nieprawidłowo używa wyrażenia „tkanka płucna” podczas gdy wiadomo, że chodzi o płuca, zbudowane z tkanki łącznej, chrzęstnej, mięśniowej i nabłonkowej
- określenie „poród” odnosi się do kobiety, do noworodka używa się określenia „urodzenie”
- nagminnie nadużywa przecinków
- nieprawidłowy jest zapis „...przed ukończeniem < 33 tygodnia ciąży”, powinno być „...przed ukończeniem 33 tygodnia ciąży”
- na stronie 105 jest oczywista pomyłka użycia wyrażenia „masa urodzeniowa” zamiast „wiek płodowy”
- na stronie 117 użyto nieprawidłowo wyrażenia 36 tydzień wieku skorygowanego zamiast 36 tydzień PMA.

Wymienione zastrzeżenia nie umniejszają wysokiej wartości naukowej pracy.

Imponująca jest ilustracja uzyskanych wyników, zawarta w 36 tabelach, 14 wykresach i 2 rycinach.

Rozprawa odpowiada warunkom określonym w art. 13 ust. 1 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. zmianami) w związku z art. 179 ust 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz U z 2018 r poz. 1669 z późn. zm).

Mam przyjemność przedstawić Radzie Wydziału lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarza Izabeli Lehman do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.


Kierownik
Kliniki Neonatologii
Centrum Medycznego Kształcenia Podwzrostkowego
dr hab. n. med. Maria Wilińska, prof. CMKP