



Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wyt. dr.ia	23-05-2023
L. dz. RN-BM/	702

Recenzja

Katowice / 12-05-2023

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodniczący

prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Klinika Neonatologii
i Intensywnej Terapii
Noworodka

Katedra Neonatologii

Wydział Nauk
Medycznych
w Katowicach40-752, Katowice,
ul. Medyków 16
www.sum.edu.plKierownik
prof. dr hab. n.med. i n. o
zdr.
Iwona Maruniak-Chudek
tel.: (+48 32) 20715151
ichudek@sum.edu.plSEKRETARIAT
tel.: (+48 32) 2071780
fax: (+48 32) 2071781
kitipn@sum.edu.pl**rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
w dyscyplinie nauki medyczne lek. Izabeli Lehman****pt. „Niepowodzenia wentylacji ciągłym dodatnim ciśnieniem
w drogach oddechowych u noworodków urodzonych przed
ukończeniem 33. tygodnia ciąży”.**

Noworodki urodzone przed 33. tygodniem ciąży to grupa pacjentów neonatologicznych wymagających największej uwagi i pomocy w pierwszych chwilach życia, ale bardzo często także w kolejnych tygodniach, miesiącach, a nawet latach. Nasza wiedza o wczesniactwie wciąż się poszerza, a wyniki nowych badań ostrożnie implementowane do codziennej praktyki klinicznej zmieniają los wczesniaków i poprawiają ich szanse na życie w dobrostanie i wszechstronny rozwój. Nie są to jednak zmiany szybkie, a każda nowa czy zmodyfikowana terapia wymaga obserwacji i krytycznej oceny, także długoterminowej. Eliminacja zjawiska porodu przedwczesnego – chociaż najbardziej oczekiwana jako jedyna skuteczna droga wyeliminowania powikłań niedojrzałości – nie wydaje się możliwa w przewidywalnym okresie czasu, co sprawia, że pozostaje nam praca nad doskonaleniem technik wsparcia niedojrzałego organizmu i stwarzanie mu warunków poza łonem matki jak najbardziej zbliżonych do naturalnych. Analiza poszczególnych etapów ontogenezy z wnikliwym przyjrzeniem się narządom i układom, wskazuje na układ oddechowy jako jeden z najważniejszych i kluczowych w przeżyciu dziecka poza łonem matki. Fakt, że w chwili urodzenia układ oddechowy ma przed sobą daleką drogę do pełnej

dojrzałości, sprawia, że optymalne wsparcie funkcji oddechowych jest życiowo ważne i brzemiennie w skutki. Ostatnie lata przyniosły w tym zakresie dwie istotne zmiany. Z jednej strony podejmowane są starania o ratowanie coraz mniej dojrzałych noworodków, a z drugiej strony promowane jest wobec nich zdecydowanie mniej inwazyjne postępowanie lecznicze. Nieinwazyjna terapia dotyczy również wsparcia oddechowego, a dewiza nakazująca bezwzględną intubację i wdrożenie mechanicznej wentylacji odeszła już do przeszłości. Dzisiaj nasze działania nakierowane są na wsparcie, a nie zastępowanie funkcji oddechowych. Nie zmienia to jednak wyrażonego wcześniej przekonania o zasadności poddawania naszych procedur i sposobów leczenia długoterminowej ocenie, z czego mogą wynikać dalsze wskazówki dla optymalizacji postępowania. Zainteresowanie się przez Panią Izabelę Lehman skutkami nieinwazyjnego wsparcia oddechowego, a w szczególności niepowodzeniami tego rodzaju terapii, jest więc wobec powyższego jak najbardziej zasadne. W pracy każdego badacza ważna jest zdolność nie tylko do eksperymentowania z nowymi narzędziami diagnostycznymi czy leczniczymi, ale i umiejętność zatrzymania się i spojrzenia wstecz na efekty dotychczasowych działań medycznych.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Rozprawa doktorska Pani lek. Izabeli Lehman zawiera łącznie 129 stron, a rozpoczyna ją *Spis treści*, *Streszczenie* w języku polskim i angielskim, *Wykaz Skrótów i Nazw Miar Statystycznych*, *Wykaz Tabel* (36), *Wykresów* (14) i *Rycin* (2). Obszerny *Wstęp* rozpoczyna zasadniczą część dysertacji, po którym Autorka umieszcza *Założenia i Cele pracy*, *Materiał i Metody*, *Wyniki i Analizę* oraz *Dyskusję* i następnie *Wnioski*. Pracę kończy *Bibliografia*. Układ rozprawy jest typowy, z wydrukiem na jednej stronie i kolorystycznym wyróżnieniem tytułów poszczególnych części.

We *Wstępie* liczącym 28 stron Autorka zapoznaje nas z tematem wcześniactwa przywołując dane epidemiologiczne światowe i krajowe o częstości tego zjawiska, przedstawia syntetycznie przyczyny wcześniactwa i jego powikłania, i szerzej zatrzymuje się na temacie układu oddechowego. Opis rozwoju ontogenetycznego, wyszczególnienie „punktów zwrotnych” w tym rozwoju i ich wpływu na wydolność oddechową urodzonego już dziecka, i na tym tle przedstawienie metod leczenia z logicznym wykazaniem, kiedy dany sposób wsparcia oddechowego nie będzie wystarczający (obiektywne uwarunkowania rozwojowe), świadczy o bardzo dobrym zaznajomieniu się Autorki z obszarem wiedzy medycznej będącym w zakresie Jej zainteresowań badawczych. Najważniejsze, a jednocześnie aktualne dane o surfaktancie i metodach wsparcia oddechowego wprowadzają

czytelnika w tematykę problemów oddechowych noworodka urodzonego przedwcześnie. Autorka odnosi się także do kwestii wybranych głównych powikłań niewydolności oddechowej: dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD) i zespołów przecieków powietrza wskazując na ich etiopatogenezę i długotrwałe skutki.

W rozdziale *Założenia i Cel pracy*, Autorka wskazuje na retrospektywną analizę niepowodzeń wentylacji ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (CPAP) u noworodków urodzonych przed 33. tygodniem ciąży. Wskazuje także na cele dodatkowe, którymi są pre- i postnatalne czynniki ryzyka niepowodzenia CPAP, wpływ podaży surfaktantu oraz powikłania wczesne związane z niewydolnością oddechową. Ważnym stwierdzeniem jest wskazanie celu praktycznego tych obserwacji, którym jest wspólne z położnikami podejście do zagadnienia porodu przedwczesnego, identyfikacja czynników ryzyka niepowodzenia wczesnego wsparcia oddechowego metodą CPAP oraz potencjalna modyfikacja algorytmu postępowania z wcześniakiem we wczesnym okresie wsparcia w jego adaptacji pozalonowej i optymalizacja wspomaganie oddechu. Umiejętność łączenia pracy badawczej z praktyką kliniczną jest wartościową umiejętnością lekarza, świadczy o twórczym podejściu do obowiązków lekarskim i jego trosce o dobro powierzonych mu pacjentów.

Rozdział *Materiał i Metoda* zawiera opis grupy badanej, którą są noworodki urodzone przed 33. tygodniem ciąży, w okresie 2018-2020 (trzy lata) w II Klinice Ginekologii i Położnictwa, a następnie hospitalizowane w Klinice Neonatologii. Ostatecznie, po spełnieniu kryteriów włączenia i z uwzględnieniem kryteriów wykluczenia, Kandydatka dokonała analizy hospitalizacji 216 pacjentów. Praca ma charakter retrospektywny w oparciu o analizę dokumentacji papierowej i elektronicznej. Autorka opisuje pierwotny punkt końcowy obserwacji, definiując go jako niepowodzenie wentylacji nieinwazyjnej ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych z koniecznością intubacji noworodka i zastosowania wentylacji mechanicznej przed ukończeniem 72 godziny życia. Do punktów końcowych obserwacji zalicza rozpoznanie zespołu zaburzeń oddychania (ZZO), długość wsparcia oddechowego w zależności od jego charakteru, leczenie surfaktantem, powikłania wcześniactwa i czas hospitalizacji z uwzględnieniem charakteru jej zakończenia (przeżycie, zgon). Wymienia także dane matczyne i noworodkowe poddane analizie oraz definiuje główne pojęcia kliniczne podlegające analizie, jak wczesny CPAP i jego niepowodzenie, zapotrzebowanie na tlen, ZZO i BPD, co porządkuje czynniki poddawane badaniu i niweluje ryzyko opacznej interpretacji. W osobnym podrozdziale Autorka omawia zastosowane metody statystyczne, a w kolejnym – charakteryzuje badaną populację pod względem podstawowych parametrów opisu demograficznego. Na tej podstawie ujawnia się grupa pacjentów, których średni wiek ciążowy wynosi 29+4 t.c., a jego mediana: 30+4 t.c.

Kandydatka objęła obserwacją także pacjentów bardzo niedojrzałych, w wieku ciążowym 23-25 tygodni. Znamienita większość pacjentów ukończyła hospitalizację i została wypisana do domu, z wyjątkiem 5. noworodków przekazanych do innego szpitala i 36 pacjentów, którzy zmarli. Projekt badania uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Rozdział *Wyniki i Analiza* stanowi istotną część dysertacji i obejmuje 41 stron oraz 2 strony podsumowania wyników. Prezentacja wyników jest bardzo czytelna, przejrzysta i staranna. Zastosowana grafika pomaga w ocenie uzyskanych danych. Wobec obszerności dokonanych analiz, podsumowanie wyników jest w pełni uzasadnione i ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z uzyskanymi obliczeniami, będącymi podłożem dla wyprowadzenia wniosków. Autorka potwierdziła w obserwowanej przez Nią populacji, że podaż prenatalna kortykosteroidów w okresie krótszym niż 24 godziny do chwili porodu wiązała się z wydłużeniem czasu hospitalizacji, nasileniem tlenoterapii oraz wydłużeniem czasu stosowania wentylacji mechanicznej. Zauważyła także brak związku pomiędzy drogą porodu przez cięcie cesarskie a dojrzałością, punktacją w skali Apgar w 5 minucie życia czy koniecznością intubacji na sali porodowej. Wiek ciążowy i urodzeniowa masa ciała nie wpływały w sposób istotny na całkowity czas trwania wspomaganie oddychania metodą CPAP, co najpewniej wiąże się z faktem istnienia innych czynników klinicznych odgrywających rolę w utrzymaniu się wskazań do stosowania wsparcia oddechowego. Niepowodzenie wentylacji CPAP było związane z wiekiem ciążowym, a nie masą ciała. Logicznym wydaje się, co wykazała Doktorantka, związek pomiędzy niepowodzeniem wsparcia oddechowego nieinwazyjnego a zaawansowaniem stopnia klinicznego ZZO. Podobnie, ujawniła istotny wpływ maksymalnego stężenia tlenu przed podażą surfaktantu, na niepowodzenie CPAP. Jest to niewątpliwie czynnik ryzyka intubacji i wdrożenia wentylacji mechanicznej. Zaskakujący wynik dała analiza zależności stopnia ZZO od wieku ciążowego. Brak takiej zależności jest ciekawą obserwacją, szczególnie w świetle wykazania związku pomiędzy stopniem ZZO a masą urodzeniową ciała. Szkoda, że Doktorantka nie odniosła się szerzej do tych spostrzeżeń w Dyskusji. Równie ciekawym wynikiem jest zauważony przez Autorkę związek pomiędzy ZZO a cukrzycą ciążową matki (GDM), czego nie wykazano dla innych matczyny czynników ryzyka, jak nadciśnienie indukowane ciążą (PIH) czy zahamowanie wzrastania wewnątrzłonowego. GDM jest znanym czynnikiem opóźniającym rozwój wewnątrzłonowy, co skutkuje m.in. ZZO u późnych wcześniaków czy nawet noworodków donoszonych, ale zastanawia tu raczej brak wpływu innych badanych czynników. Podobnie, znany jest związek pomiędzy ZZO a rozwojem dysplazji oskrzelowo-płucnej, ale ciekawe są obserwacje Autorki, która nie znalazła istotnej zależności pomiędzy

stopniem klinicznym ZZO a wystąpieniem BPD. Nasuwa się myśl o ewolucji obrazu klinicznego i stopni klinicznych ZZO u wcześniaków poddawanych fachowemu zaopatrzeniu medycznemu bezpośrednio po urodzeniu (co może wpływać na poprawę obrazu klinicznego) przy jednocześnie obecnych innych czynnikach (genetycznych, zapalnych, infekcyjnych etc) ostatecznie przyczyniających się do rozwinięcia zmian dysplastycznych w płucach. Podsumowując uzyskane wyniki Doktorantka wskazała na związek pomiędzy niepowodzeniem wentylacji dodatnim ciśnieniem a niższym wiekiem ciążowym, większym zapotrzebowaniem na tlen, dłuższym czasem trwania przedwczesnego odplywania płynu owodniowego, niższą wartością punktacji Apgar w 5. minucie życia, rozpoznaniem ZZO i jego zaawansowaniem, nikotynizmem matki oraz wystąpieniem krwawienia dokomorowego (IVH). Ponad 5-krotnie zwiększało się ryzyko rozwoju BPD, gdy wsparcie CPAP było niewystarczające.

W kolejnej części swojej dysertacji, Doktorantka przeprowadziła *Dyskusję* uzyskanych wyników, dzieląc ten rozdział na części wyodrębnione tematycznie: przedporodowa podaż glikokortykosteroidów, postępowanie na sali porodowej, CPAP jako wczesne wsparcie oddechowe, podaż surfaktantu, ZZO i BPD. Autorka odnosi się do najnowszych europejskich rekomendacji postępowania w ZZO, jak i do publikowanych wyników badań z zakresu wczesnego wsparcia oddechowego u wcześniaków, w tym do nielicznych publikacji polskich.

Wnioski, w liczbie 7. odpowiadają na cel główny badania i cele dodatkowe. Autorka podkreśla skuteczność CPAP-u jako wczesnego wsparcia oddechowego u noworodków urodzonych przed 33. tygodniem ciąży. Wnioskuje o skuteczności prenatalnej kortykosteroidoterapii w poprawie wydolności oddechowej wcześniaków, ale jeśli jest ona podawana w optymalnym czasie. Wskazuje na PPROM i nikotynizm jako czynniki prognostyczne niepowodzenia CPAP, a wśród parametrów noworodkowych wymienia niski wiek ciążowy, wartość punktacji Apgar 5', rozpoznanie IVH oraz wzrost zapotrzebowania tlenowego w pierwszej dobie życia. Wniosek 6. jest sugestią wczesnej podaży surfaktantu jako czynnika zwiększającego szanse na powodzenie nieinwazyjnego wsparcia oddechowego, a wniosek 7. odnosi się do niepowodzenia metody wsparcia oddechowego CPAP jako predyktora rozwoju BPD i zwiększonego ryzyka zgonu.

Piśmiennictwo zawiera 120 pozycji, w znamienitej większości są to publikacje zagraniczne, a 2/3 z nich zostały wydane w ostatnich 10. latach. Piśmiennictwo jest prawidłowo dobrane i uwzględnia istotne dla tematu pozycje.

Uwagi recenzenta

Rozprawa jest napisana ładnym literackim językiem, zawiera staranną grafikę, a całość wydania cechuje się dużą estetyką. Poruszany przez Doktorantkę temat mieści się w głównym nurcie problemów opieki medycznej nad wcześniakiem. Postawione pytania mają swoje medyczne uzasadnienie, a pozyskanie wiedzy z przeprowadzenia obserwacji w tej jednej z najtrudniejszych populacji pacjentów dostarcza dodatkowych danych i poszerza doświadczenie kliniczne. Doktorantka rzetelnie zbadała temat, w którym się porusza, co przedstawiła we Wstępie w sposób rzeczowy i kompetentny. Do Wstępu mogłaby być z powodzeniem przeniesiona pierwsza, wprowadzająca część Dyskusji, która zawiera dane ogólne o wcześniactwie i jego problemach. Kilka użytych przez Autorkę zwrotów można zamienić na bardziej medycznie brzmiące, jak „wody płodowe” na „płyn owodniowy” czy „poziom adrenaliny” na „stężenie adrenaliny”. Na stronie 20 sformułowanie „encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna” może być zastąpione określeniem „encefalopatii noworodkowej”, która obejmuje szersze spektrum patologii prowadzącej do objawów neurologicznych, włączając w to także uraz niedotlenieniowo-niedokrwienny. Sugeruje się także, aby skrót IUGR zastąpić FGR, który aktualnie jest rekomendowany jako dokładniej oddający istotę patologii. Drobną literówką jest zapis INSURE na stronie 31 i w drugim akapicie od góry „W” powinno być zamienione na „U” (dalej: „stabilnych noworodków”). Włączenie do analizy stopni ZZO sugerowałoby krótkie odniesienie się do nich w części opisowej Wyników, wcześniej przed ich analizą w zależności od podaży surfaktantu (strona 78). Na stronie 89, w tabeli 33 opisane są „stopnie RDS”, co można zamienić na „stopnie ZZO” dla utrzymania jednakowej nomenklatury. W rozdziale Dyskusja i podrozdziale dotyczącym ZZO, Autorka na stronie 113 szeroko opisała metody rozpoznawania ZZO, w tym ultrasonografię (LUS), co wydaje się nie do końca zasadne z uwagi na brak odniesienia w treści badania do tej metody diagnostycznej. Przedstawione uwagi mają na celu pomóc Doktorantce w przygotowaniu publikacji, ale nie umniejszają jakości dysertacji, którą recenzentka ocenia bardzo wysoko.

Reasumując, stwierdzam, że przedłożona do oceny Rozprawa Doktorska Pani lek. Izabeli Lehman spełnia warunki określone w Art. 187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz.1668), i w związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie ww. do dalszych etapów postępowania w sprawie o nadanie stopnia doktora w dyscyplinie nauki medyczne.

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

KIEROWNIK
Katedry Neonatologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

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