

Recenzja pracy doktorskiej lek med. Joanny Kukawczyńskiej-Noczyńskiej pt. "Ocena parametrów echokardiograficznych u noworodków w wybranych grupach ryzyka w aspekcie utworzenia wartości referencyjnych oraz próba określenia wpływu czynników ryzyka".

Przedstawiona do recenzji praca napisana jest w poprawnym, standardowym układzie. We wstępie przedstawiono szczegółowo odrębności układu krążenia płodowego, przejściowego oraz noworodkowego. Następnie doktorantka opisuje wybrane czynniki ryzyka wpływające na rozwój płodu i noworodka. Omawia wpływ cukrzycy ciążowej, hypotrofii, zakażeń okresu noworodkowego oraz nieprawidłowy test pulsooksymetryczny. Trudno jest zgodzić się z zaliczeniem nieprawidłowego wyniku testu pulsooksymetrycznego do czynników ryzyka wpływającego na rozwój płodu i noworodka – jest to jedynie wynik testu przesiewowego.

Badanie noworodków, które jest tematem pracy wykonywano w latach 2014-2016 kiedy obowiązywały „stare” zasady wykonywania testu pulsooksymetrycznego (Dziennik Ustaw z 2010 r. poz. 1259). W 2016 pojawiła się nowelizacja, która zmieniła zasady wykonywania testu pulsooksymetrycznego: „Pomiar saturacji należy przeprowadzić na kończynie dolnej w ciągu 2–3 minut w czasie między 4. a 24. godziną po urodzeniu oraz przed wypisaniem z oddziału”. Opóźniono więc czas wykonywania testu oraz wskazano kończynę dolną (a niej jak poprzednio kończynę dolną prawą) jako miejsce jego wykonywania. Wprowadzono też konieczność powtórzenia testu przed wypisaniem z oddziału. Szkoda, że w pracy nie podano źródła opisującego zasady wykonywania testu pulsooksymetrycznego.

Badanie echokardiograficzne, które jest główną metodą wykorzystywaną w ocenianej pracy jest obecnie podstawowym, nieinwazyjnym i powszechnie już dostępnym narzędziem w ocenie układu krążenia.

Do badania zakwalifikowano łącznie 825 noworodków co jest materiałem imponującym i jednym z większych w dostępnym piśmiennictwie z tego zakresu. Na uwagę zasługuje, że badanie wykonywał jeden badający dokonując trzykrotnie pomiarów wybranych struktur serca. Jest to ogromny nakład pracy. Metodyka badania echokardiograficznego jest standardowa, a ilość i zakres analizowanych parametrów właściwy.

Materiał stanowi grupa 825 noworodków, którą autorka podzieliła na grupę noworodków zdrowych (n=255) oraz noworodków z obciążeniami matczynymi i okołoporodowymi (n=570). Jako czynniki obciążające autorka wybrała te które są częste i istotnie wpływają na stan zdrowia i śmiertelność w tej grupie (cukrzyca ciążowa, hypotrofia i zakażenia okresu noworodkowego).

Autorka poprawnie zdefiniowała kryteria włączenia do każdej z tych grup.



W ocenie analizowanego materiału zwrócić moją uwagę bardzo wysoki odsetek ciąż rozwiązanych cięciem cesarskim w obu grupach (48,6% w grupie dzieci zdrowych oraz 51% w grupie dzieci z obciążeniami). Ten wysoki odsetek ciąż rozwiązanych cięciem cesarskim jest niestety niekorzystnym trendem ostatnich lat nie tylko w Polsce, ale również w innych krajach wysokorozwiniętych.

W badaniu echokardiograficznym oceniono morfologię serca oraz obecność struktur z życia płodowego (otwór owalny i przewód tętniczy). Dokonano pomiaru prawej komory w rozkurczu (RVED) i lewej komory w rozkurczu i skurczu (LVED, LVSD) oraz grubość przegrody międzykomorowej (IVSd) i tylnej ściany lewej komory w rozkurczu (LVPWd). Jako parametry funkcji serca oceniono: frakcję wyrzutową (EF), frakcję skurczową (SF) oraz czas akceleracji przepływu płucnego (pulm AT).

W omówieniu analizowanych podgrup dokonano oceny podstawowych parametrów: masy ciała, długości oraz powierzchni ciała (BSA). Wykazano statystyczne różnice w zakresie tych parametrów w grupie dzieci z hypotrofią oraz dodatkowo z infekcją.

Nieprawidłowy wynik testu pulsooksymetrycznego stwierdzono u 80 (10%) noworodków. W badaniu fizykalnym nieprawidłowości w układzie krążenia stwierdzono: szmer nad sercem (10%), niemiarowo rytm serca (0,25%), bradykardię (0,7%) i słabe tętno udowe u jednego noworodka (0,1%).

Następnie autorka prezentuje wyniki badania echokardiograficznego oraz stwierdzone nieprawidłowości w poszczególnych podgrupach noworodków.

Ze względu, że badanie wykonywano we wczesnym okresie życia noworodków tzn: pomiędzy 2 a 14 dobą życia zrozumiały jest wysoki odsetek drożnego otworu owalnego (FO) sięgający 54,5% w grupie dzieci zdrowych, 94% noworodków z infekcją, 96% noworodków z nieprawidłowym testem pulsooksymetrycznym, 81% noworodków matek z cukrzycą i 94% noworodków z hypotrofią.

Występowanie otwartego otworu owalnego jest wyraźnie procentowo częstsze w wszystkich grupach ryzyka w porównaniu do grupy zdrowych dzieci. Wynika to prawdopodobnie z negatywnego wpływu czynników ryzyka na przechodzenie z typu krążenie płodowego na krążenie przejściowe, a następnie noworodkowe.

Kolejną pozostałością z krążenia płodowego ocenianą w badaniu był przewód tętniczy. Nie stwierdzono go u dzieci zdrowych, natomiast w grupie noworodków z infekcją u 8 (2,16%), z nieprawidłowym wynikiem testu pulsooksymetrycznego u 6 (7,5%), dzieci matek z cukrzycą u 2 (2,94%) i hypotrofią u 6 (11,53%). Autorka za cytowanym piśmiennictwem przyjęła, że przetrwały przewód tętniczy jest rozpoznawany jako wada, gdy jego drożność utrzymuje się powyżej 4-7 dni. Przyjęcie takiej definicji z pewnością zawiążyło częstość rozpoznawania tej wady. Z doświadczenia własnego, jak też literatury wiadomo, że proces zamykania się przewodu tętniczego może trwać



dłużej. Niejasne jest natomiast sformułowanie „przymykającego się” przewodu tętniczego, które autorka zauważyła u 1,08% dzieci z infekcją, 2,5% dzieci z nieprawidłowym wynikiem testu pulsooksymetrycznego, 1,47% dzieci matek z cukrzycą i 5,76% dzieci z hypotrofią. Autorka nie definiuje co rozumie pod pojęciem „przymykającego się” przewodu tętniczego i czym różni się on od rozpoznania wady pod postacią przetrwałego przewodu tętniczego. Niezrozumiałe jest też dlaczego u żadnego noworodka z grupy dzieci zdrowych nie stwierdzono drożnego, ani przymykającego się przewodu tętniczego skoro badania wykonywane były w tak wczesnych dobach życia.

W pełni natomiast jasny i zrozumiały jest trend jaki zarysował się w zwiększonej częstości drożności przewodu tętniczego u dzieci z grup ryzyka. Czynniki ryzyka wpływają na elementy fizjologicznego procesu zamykania się przewodu tętniczego (zmiana stężenia tlenu, metabolizm prostaglandyn i zmiany ciśnień w łożysku płucnym). Zgodnym z danymi z piśmiennictwa jest najwyższy odsetek drożnego przewodu tętniczego u noworodków hypotroficznymi (ponad 11%).

Zdaniem autorki zwraca uwagę duża liczebność fali zwrotnej na zastawce trójdzielnej i płucnej. W mojej ocenie jest to całkowicie normalne. Niewielkie niedomykalności tych zastawek w badaniu echokardiograficznym w zdrowej populacji uważane są za powszechne. W grupie noworodków z wyższymi ciśnieniami w krążeniu płucnym ich liczba może być jeszcze większa.

Wrodzone wady serca rozpoznano łącznie u 54 (6,4%) badanych noworodków. Do najczęstszych należał drożny przewód tętniczy (3%) oraz ubytek w przegrodzie między międzykomorowej (2,3%). Nie stwierdzono jednak statystycznie istotnej różnicy między częstością występowania wad serca w grupie noworodków zdrowych, a noworodków z grup ryzyka.

W badaniu u 80 noworodków uzyskano dodatni wynik testu pulsooksymetrycznego. Test ten jest badaniem przesiewowym dedykowanym do wykrycia sinicznych wad serca. Niska wartość saturacji na kończynie dolnej wskazuje na istnienie przewodozależnego przepływu systemowego. U żadnego z tych dzieci nie wykryto takiej wady. Częstość wyników fałszywie dodatnich wyniosła więc 9,7% czyli bardzo dużo. Stoi to w sprzeczności z przekonaniem o wysokiej czułości i specyficzności tego testu przy poziomie wyników fałszywie dodatnich wynoszącym 0,14 %

Jak trafnie zauważa autorka w dyskusji do pracy na przestrzeni lat zmieniała się częstość występowania wrodzonych wad serca. Dane wskazują na rosnącą liczbę tych wad. Wynika to zarówno z lepszych i bardziej czułych metod diagnostycznych (echokardiografia), dostępności tych badań na oddziałach neonatologicznych. Z pewnością nie bez znaczenia jest wzrost środowiskowych czynników ryzyka jak i wzrost przeżywalności wcześniaków.

Wykryta liczba wad serca (6%) jest w pewnym sensie zawyżona, gdyż jak słusznie autorka omawia to w dyskusji w związku z łatwą dostępnością do badań echokardiograficznych zwiększyła się rozpoznawalność łagodnych wad serca jak ubytek międzykomorowy mięśniowy, małe ubytki międzyprzedsionkowe typu otworu owalnego, czy niewielki przetrwałe przewody tętnicze, które ulegają samoistnemu zamknięciu około pierwszego roku życia.

Na podstawie częstości wykrytych wad serca oraz przejściowych nieprawidłowości w układzie krążenia a także faktu, że wady serca stwierdzono również w grupie noworodków zakwalifikowanych jako zdrowe autorka stwierdza, że zasadne jest wykonywanie przesiewowych badań ultrasonograficznych serca w oddziałach neonatologicznych. Twierdzenie teoretycznie poprawne, ale w praktyce trudne do zrealizowania w związku z deficytem osób przygotowanych do wykonywania takich badań oraz ich czasochłonnością i generowaniem dodatkowych kosztów.

W dalszej części omawianych wyników autorka przedstawia analizę porównawczą wyników wymiarów struktur serca w wybranych grupach noworodków w badaniu echokardiograficznym. Poszukując czynnika wpływającego na wielkość wyliczanych parametrów echokardiograficznych w statystycznej analizie wieloparametrycznej wykazała, że to masa ciała, a następnie powierzchnia ciała ma istotny wpływ na wielkość tych parametrów, a nie długość ciała.

Analiza tych parametrów wykazała, że dzieci z hypotrofią i z infekcją miały istotnie mniejsze wymiary komór niż grupa kontrolna. Natomiast lewa komora w grupie kontrolnej miała większe wymiary w skurczu i rozkurczu w porównaniu z innymi grupami. Noworodki z hypotrofią miały istotnie mniejszy wymiar grubości przegrody międzykomorowej i tylnej ściany lewej komory w rozkurczu.

Z pośród analizowanych parametrów czynnościowych zaobserwowano istotnie statystycznie niższe wartości czasu akceleracji płucnej (pulmAT) w grupie z hypotrofią i nieprawidłowym testem pulsooksymetrycznym.

Kolejnym celem pracy było na podstawie wykonanych badań echokardiograficznych i pomierzonych lub wyliczonych parametrów opracowanie norm wybranych parametrów. Do tworzenia nomogramów zakwalifikowano jedynie noworodki z grupy zdrowej i z grupy z hypotrofią z uzyskaną punktacją 8-10 w skali Apgar, u których wykluczono wrodzoną wadę serca i inne zaburzenia czynnościowe w układzie krążenia. Drożny otwór owalny i przewód tętniczy nie były kwalifikowane jako czynniki wykluczające z opracowania norm. Niestety w pracy nie dopatryłem się informacji jak duża była liczebność grupy na podstawie której opracowywano te normy.



W omówieniu wyników wymiarów badanych struktur serca w zależności od masy ciała, długości ciała i powierzchni ciała nie uzyskano istotności statystycznej. Jedynie uwzględniając płeć w tworzonych zakresach Z-score zauważalne są różnice w otrzymanych przedziałach – największe w zależności od długości ciała u płci żeńskiej w porównaniu z płcią męską. Jednak autorka wyraźnie nie podaje czy zauważalne różnice są istotne statystycznie.

Dyskusja do pracy jest bardzo ciekawa. Trafnie interpretuje i tłumaczy uzyskane wyniki. Oparta jest na aktualnym, właściwie cytowanym piśmiennictwie (142 pozycje). Zauważyłem jedynie że na stronie 95 pozycja piśmiennictwa nr 92 cytowana jest niepoprawnie. Pozycja ta to praca dotycząca „Geometric method of measuring body surface area” chyba nie powinna być cytowana w akapicie dotyczącej rosnącej na przestrzeni lat częstości występowania wrodzonych wad serca.

Wielkim atutem pracy jest liczebność badanej grupy. Autorka przeanalizowała 825 badań echokardiograficznych noworodków wykonanych przez jedną osobę w których każdy parametr mierzono trzykrotnie. Jak już wspomniałem wykonanie tych badań wymagało wielkiego nakładu pracy i czasu. Jest to jedna z największych analiz w literaturze. Niewielka jest liczba publikacji w których dokonywano analizy w grupach powyżej 200 zdrowych noworodków. W tabelach 20,21,23,24 zestawiono dane z tych badań. Szkoda tylko, że w tabelach tych dla określenia własnego, autorskiego badania autorka używa określenia „Nasze badanie” proponuję to zmienić w wersji pracy przygotowywanej do druku.

Na uwagę zasługuje biegłość lek med. Joanny Kukawczyńskiej-Noczyńskiej w doborze właściwych metod i formuł służących do obliczania nomogramów oraz ich indeksowania. W związku z faktem, że w piśmiennictwie nie ma zgodności autorów co do wyboru idealnej metody standaryzacji wymiarów struktur serca w grupie noworodków przeanalizowała wymiary struktur serca biorąc pod uwagę wszystkie parametry (BSA, masę ciała, długość ciała oraz płeć). W oparciu o własne analizy statystyczne zasugerowała wybór najbardziej optymalnych.

Praca zapisana jest bardzo starannie, poprawnym językiem, bez błędów stylistycznych i językowych. W dolnym akapicie na stronie 66 omyłkowo podano przedziały wagowe od 400g do 200g, zamiast jak sądzę do 2000g.

W pracy umieszczono 24 tabele, 23 rysunki, które wzbogacają szatę graficzną opracowania i ułatwiają zrozumienie dużej ilości analizowanych wyników i parametrów.

Pracę kończy 5 wniosków. Pierwsze trzy wnioski odpowiadają postawionym celom i tezom pracy. Wniosek 4 jest raczej ogólnym stwierdzeniem, a wniosek 5 sugestią autorki, którą jak pisałem raczej trudno zrealizować w praktyce.



Praca ma dużą wartość naukową jak i praktyczną. Wykazuje ona wpływ czynników ryzyka na układ krążenia noworodków. Ma to znaczenie dla typowania noworodków, które należy objąć dodatkową diagnostyką kardiologiczną. Wskazuje, które parametry echokardiograficzne ulegają zaburzeniom w poszczególnych grupach czynników ryzyka.

Opracowane w toku pracy normy wymiarów struktur serca i parametrów czynnościowych mogą być pomocne do wykonywania badań echokardiograficznych noworodków i wskazywania wyników przekraczających zakresy normy. Jest to jeszcze jedna praca jaka przybliżyła nas do opracowania jeszcze dokładniejszych i bardziej precyzyjnych norm echokardiograficznych dla noworodków. Istotne jest również to że są to nomogramy opracowane na podstawie aktualnych danych. Jak opisuje sama autorka zachodzące zmiany populacyjne powodują dezaktualizację poprzednich norm, które często były opracowywane 20-40 lat temu. Nie bez znaczenia jest również opracowywanie tych norm w oparciu o współczesne, zaawansowane technologicznie i dokładne echokardiografy.

Dlatego aktualizacja i opracowywanie nowych norm jest bardzo koniecznym i aktualnym zagadnieniem, w które w pełni wpisuje się ta rozprawa.

Przedstawiona do recenzji rozprawa lek med. Joanny Kukawczyńskiej-Noczyńskiej stanowi samodzielne rozwiązanie przez autorkę problemu naukowego oraz wykazuje jej ogólną wiedzę teoretyczną w danej dyscyplinie naukowej.

Uważam, że rozprawa spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim i wnoszę do Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek med. Joanny Kukawczyńskiej-Noczyńskiej do dalszych etapów postępowania na stopień doktora nauk medycznych.


dr hab. Robert Sabiniewicz
specjalista pediatra
pedagog dziecięcy
nr 9767600