

Katowice / 27-11-2023

Recenzja

Klinika Neonatologii
i Intensywnej Terapii
Noworodka

Katedra Neonatologii

Wydział Nauk
Medycznych
w Katowicach

40-752 , Katowice,
ul. Medyków 16
www.sum.edu.pl

Kierownik
prof. dr hab. n.med. i n. o zdr.
Iwona Maruniak-Chudek
tel.: (+48 32) 20715151
ichudek@sum.edu.pl

SEKRETARIAT
tel.: (+48 32) 2071780
fax: (+48 32) 2071781
kitipn@sum.edu.pl



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych w dziedzinie nauki medyczne i nauki o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne lek. Magdy Nawceniak-Balczerskiej pt. „Ocena wykrywalności zakażeń wewnątrzowodniowych na podstawie dostępnych metod diagnostycznych”

Zakażenia są jednym z kluczowych wyzwań medycyny na całym świecie, a poszukiwania optymalnych wskaźników infekcji, monitorowania leczenia, jak również sposobów skutecznej prewencji, nie ustają. W położnictwie i neonatologii trend ten jest także utrzymany, z całkowitym brakiem akceptacji dla zakażeń czy powikłań zdrowotnych z nich wynikających. Populacja położnic i noworodków to grupa pacjentów, którzy z założenia powinni być zdrowi, a opieka medyczna w ich przypadku zawiera wyłącznie elementy prewencyjne (badania przesiewowe, immunizacja, badania bilansowe) i edukacyjne. Rzeczywistość jest jednak poważniejsza niż oczekiwania, z zakażeniami i ich powikłaniami wpisanymi w historii zdrowotne matki i dziecka. Tematyka diagnostyki zakażeń, w tym zakażeń wewnątrzowodniowych oraz zakażeń wrodzonych i wczesnych jest ze wszech miar aktualna, a opracowanie rozsądnych schematów postępowania prewencyjnego, diagnostycznego i wreszcie terapeutycznego może poprawić wskaźniki przeżywalności i jakość dalszego życia pacjentów tej niezwykle wrażliwej populacji. Jest to także obszar ścisłej współpracy położnika, perinatologa i neonatologa, którzy wspólnie opracowują optymalną strategię działania wobec matki i dziecka. Działania położników w identyfikacji ciąży zagrożonych zakażeniem wewnątrzowodniowym koncentrują się na wykonywaniu badań laboratoryjnych u matki (markery stanu zapalnego), badaniu mikrobiologicznym płynu owodniowego i wymazów z dróg rodnych/odbytu oraz badaniu histopatologicznym popłodu. Nie zawsze

wszystkie te elementy diagnostyki są wykonywane, a jeśli nawet, to czas do uzyskania wyników, które mogłyby wpłynąć na decyzje terapeutyczne wobec noworodka, jest długi. Sprawą nie mniej ważną jest ocena lokalnych, wewnątrzśrodkowych możliwości diagnostycznych oraz wypracowanie modelu postępowania na bazie własnych doświadczeń. Z tego też względu podjęcie przez Panią lek. Magdę Nawceniak-Balczerską tematu „Oceny wykrywalności zakażeń wewnątrzowodniowych na podstawie dostępnych metod diagnostycznych” jest jak najbardziej zasadne i potencjalnie wnoszące nowe wartości do schematów postępowania położniczo-neonatologicznego w Jej macierzystej jednostce.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Rozprawa doktorska lek. Magdy Nawceniak-Balczerskiej liczy 86 stron i zawiera po stronie tytułowej i dedykacji, „Wykaz skrótów”, „Spis treści”, „Wstęp”, „Cel pracy”, „Materiał i metodykę”, „Wyniki”, „Dyskusję i omówienie wyników”, „Wnioski” i „Bibliografię”. „Streszczenie” w języku polskim i angielskim, „Spis tabel, rycin, wykresów oraz rysunków”, jak również „Załącznik nr 1: Informacja dla pacjentki”, kończą publikację. Rozprawa ma więc układ typowy, jest drukowana jednostronnie, bardzo starannie i czytelnie.

Wstęp wydrukowany na 19 stronach poświęcony jest omówieniu zakażeń wewnątrzmacicznych i podzielony jest na podrozdziały poświęcone epidemiologii, etiopatogenezie, objawom klinicznym, diagnostyce, leczeniu i profilaktyce. Autorka w sposób zwięzły przedstawia najważniejsze dane dotyczące tego bardzo rozległego zagadnienia. Zwraca uwagę na powikłania zakażenia wewnątrzowodniowego dla noworodka, które mają wymiar bliski i odległy, jak również „ekonomiczny, socjologiczny oraz psychologiczny”. Doktorantka celnie typuje grupy ryzyka i przytacza dane opisujące częstość tego problemu. Omawia także drogi zakażenia, czynniki patogenne oraz stosowane aktualnie kryteria rozpoznania stanów patologicznych o możliwym związku z infekcją wewnątrzowodniową, jak np. waginoza bakteryjna. Cenną i ważną uwagą jest podkreślenie związku pomiędzy kolonizacją pochwy mykoplazmami urogenitalnymi a niższą punktacją w skali Apgar, co ma znaczenie dla oceny pourodzeniowej noworodka (nie każda niska punktacja Apgar oznacza niedotlenienie okołoporodowe) i dalszego postępowania klinicznego. Autorka omawia także objawy kliniczne klasyfikowane wg dość podobnych do siebie kryteriów Gibbisa czy Lenckiego oraz najnowszych rekomendacji amerykańskich tzw. Triple I. Analizując objawy kliniczne, Doktorantka słusznie zwraca uwagę na możliwość subklinicznego, skąpoobjawowego przebiegu, co nie zmniejsza zagrożenia dla płodu, ale utrudnia wczesne rozpoznanie. Z dużymi wątpliwościami wypowiada się także o badaniu mikrobiologicznym

płynu owodniowego, którego wiarygodność obniża się istotnie w obliczu zastosowanej antybiotykoterapii. Podkreśla jednak wagę badania histopatologicznego popłodu jako najbardziej miarodajnego wskaźnika zakażenia wewnątrzowodniowego. Szeroko opisuje antybiotykoterapię prewencyjną i leczniczą, wskazując też jej słabe strony.

Doktorantka definiuje cel swojej pracy jako ocenę wykrywalności zakażeń wewnątrzowodniowych na podstawie dostępnych metod diagnostycznych, co odpowiada też tytułowi dysertacji. Zwraca uwagę na zasadność wypracowania schematu postępowania diagnostycznego, który mógłby pomóc w redukcji skutków zakażenia wewnątrzmacicznego, zwłaszcza w populacji noworodków urodzonych przedwcześnie. Wskazując na cele szczegółowe, wymienia zarówno wybrane parametry stanu zapalnego (CRP, PCT, IL6), markery biochemiczne (stężenie glukozy), diagnostykę mikrobiologiczną (klasyczną i molekularną) oraz badanie histopatologiczne popłodu. Ważnym celem szczegółowym jest ocena związku pomiędzy rozpoznaniem zakażenia wewnątrzmacicznego a rozpoznaniem zakażenia wrodzonego u noworodka.

W rozdziale Materiał i metodyka, Autorka wskazuje na populację 46 ciężarnych, których objęto badaniem, a kluczem kwalifikacji było wykonanie cięcia cesarskiego. Zmienną segregującą dla grupy badanej i kontrolnej stał się wynik badania histopatologicznego popłodu. Materiałem do badań była krew żylna matki, wydzielina z pochwy i wymaz z szyjki macicy oraz płyn owodniowy - próbki pobrane w dniu porodu. Noworodki urodzone przez matki poddane obserwacji były diagnozowane i leczone w sposób rutynowy, a prowadzone badanie nie wpływało na sposób postępowania klinicznego. Dane zawarte w dokumentacji noworodka były natomiast wykorzystane do dalszej analizy dla potrzeb odpowiedzi na ostatni cel szczegółowy. Projekt badania był oceniony przez Komisję Bioetyczną Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, uzyskując aprobatę dla jego prowadzenia.

W rozdziale Wyniki Doktorantka zamieściła ogólną charakterystykę grupy kwalifikując do grupy badanej 12 par matka-noworodek. Matki grupy badanej były młodsze oraz miały niższą masę ciała i wskaźnik BMI w stopniu istotnym statystycznie w porównaniu z matkami z grupy kontrolnej. W chwili rozwiązania wiek ciążowy grupy badanej był istotnie niższy niż w grupie kontrolnej, częściej też stosowano antybiotykoterapię i steroidoterapię prenatalną, a urodzone w grupie badanej noworodki miały niższą masę ciała i wartość punktacji Apgar 5' oraz dłuższy okres hospitalizacji w porównaniu z noworodkami grupy kontrolnej. Zakażenie wrodzone rozpoznano u prawie 92% noworodków grupy badanej i tylko u niecałych 9% w grupie kontrolnej. Stężenia IL6 i PCT oznaczane w płynie owodniowym i w wydzielinie pochwowej były istotnie wyższe w grupie badanej, a wśród markerów ocenianych w krwi żylny matek jedynie IL6 wykazała istotną statystycznie różnicę względem wartości

oznaczanych w grupie kontrolnej. Autorka w przejrzysty sposób przedstawiła uzyskane wyniki korzystając z możliwych opcji obrazowania graficznego (tabele, ryciny i wykresy). Jej obserwacje wskazały na niższe wartości glukozy w płynie owodniowym grupy badanej oraz rzadką obecność materiału genetycznego (metoda PCR) Ureaplasma spp. w płynie owodniowym przy jego obecności w wymazie z szyjki macicy w 1/3 przypadków. Ciekawą obserwacją było stwierdzenie obecności E.coli w badaniu mikrobiologicznym płynu owodniowego u pacjentki, u której zarówno badanie popłodu, jak i obserwacja noworodka pod kątem zakażenia wrodzonego dała wynik ujemny. Z drugiej strony, tylko w ¼ przypadków zakażenia wewnątrzmacicznego rozpoznanego na podstawie zmian zapalnych popłodu ujawniono także dodatni wynik badania mikrobiologicznego płynu owodniowego, a noworodki tych matek prezentowały kliniczne cechy infekcji.

W przeprowadzonej Dyskusji Autorka odniosła się do uzyskanych wyników i omówiła poszczególne badane parametry, porównując swoje obserwacje z doniesieniami innych badaczy. Zwróciła uwagę na wartości IL6 w osoczu matki nie tylko jako markera zakażenia, ale także predyktora porodu przedwczesnego, oraz na istotny wzrost stężenia IL6 w wydzielinie pochwowej i w płynie owodniowym w przypadkach rozpoznanego zakażenia wewnątrzmacicznego, co wskazywałoby na istotne znaczenie miejscowej odpowiedzi zapalnej w rozpoznawaniu zakażeń wewnątrzowodniowych. Pewnym wyzwaniem jest niemożność rozróżnienia źródła IL6 w sytuacji pPROM. Nie do końca klarowna jest też rola oznaczenia PCT w różnych płynach biologicznych w rozpoznawaniu infekcji wewnątrzmacicznej, i jej związek z pPROM na tle procesu infekcyjnego. Doktorantka wykazała także znaczenie obniżonych stężeń glukozy w płynie owodniowym w diagnostyce zakażenia wewnątrzmacicznego, co zgodne jest z obserwacjami innych badaczy. Rozczarowaniem, aczkolwiek wytłumaczalnym, jest niski odsetek dodatnich badań mikrobiologicznych płynu owodniowego w grupie badanej.

Autorka podsumowała swoje badanie formułując 6. wniosków, odpowiadających na cele szczegółowe i będących również ważnymi wskazówkami klinicznymi, o znaczeniu praktycznym w postępowaniu okołoporodowym.

Piśmiennictwo w liczbie 84 ma szeroki zakres tematyczny, a w 30% są to publikacje polskie.

Uwagi recenzenta

Doktoranta przeprowadziła szczegółowo obserwacje kliniczne w ważnym dla perinatologii i neonatologii temacie. Choć populacja poddana obserwacji nie jest duża, jednak uzyskane wyniki pozwalają na wyciągnięcie wniosków i wskazanie dalszych kierunków badań dla

poszerzenia wiedzy o zakażeniu wewnątrzrodniowym i zakażeniu wrodzonym u noworodka. Temat, jak już zaznaczono uprzednio, jest bardzo szeroki, co dla badacza stanowi nie lada wyzwanie. Doktorantka poradziła sobie z tym problemem bardzo dobrze i w zgrabny sposób nakreśliła główne założenia podjętych badań, dobrała starannie metody i czytelnie przedstawiła uzyskane wyniki. Jej praca warta jest kontynuacji, kooperacji neonatologiczno-perinatologicznej i rozważenia opcji opracowania polskich schematów diagnostyki zakażeń wrodzonych u noworodków w oparciu o rozpoznanie zakażenia wewnątrzrodniowego i dostępne powszechnie metody diagnostyczne. Uwzględniając istotne zagrożenie dla noworodka wynikające z zakażenia wrodzonego, jak i słuszną skądinąd kampanię przeciwko nadrozpoznawalności zakażeń wrodzonych i nieuzasadnionej antybiotykoterapii, prace w zakresie podjętym przez Doktorantkę stanowią nadzieję na poprawę na tym polu działalności neonatologicznej. Przedłożona rozprawa jest napisana w sposób rzeczowy, a wyniki przedstawione są bardzo klarownie. Ocena całościowa dysertacji jest jak najbardziej pozytywna, a poniższe uwagi mają na celu podniesienie jej jakości w przygotowaniu do publikacji:

- określenia „poziom CRP/IL6/PCT/glukozy” powinno być zastąpione określeniem „stężenie CRP/IL6/PCT/glukozy”; podobnie „poziom WBC” należy zastąpić „liczba WBC”
- GBS – skrót powinien być rozwinięty i dołączyć do listy skrótów; podobnie rozwinięcia i wyjaśnienia wymaga skrót „MIC”
- uwaga dotyczące gramatyki wypowiedzi (syntaktyka, fleksja) – zasadne byłoby przeczytanie treści pod tym kątem (np. str.27 ostatni wers)
- na wykresie 3. brakuje opisu
- poprawy wymaga zapis piśmiennictwa, w szczególności pozycje: 30, 42, 46, 48, 61 (istotniejszy jest rok wydania książki niż data dostępu elektronicznego), 73, 74
- warto byłoby odnieść się do publikacji o tematyce zbieżnej z dysertacją, np. Schmitz T, Sentilhes L, Lorthe E et al.: Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;236:1-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.021.; Rallis D, Lithoxopoulou M, Pervana S et al.: Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation: association with early-neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):8090-8096. doi: 10.1080/14767058.2021.1961727.; Thakur M, Lata S, Pal A et al.: Relationship between histologic chorioamnionitis and genital tract cultures in pre term labour. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(5):721-725. doi: 10.1080/01443615.2020.1789955.; Feduniw S, Pruc M, Ciebiera M et al.: Biomarkers for Pregnancy Latency Prediction after Preterm Premature Rupture of Membranes-A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023;28;24(9):8027. doi: 10.3390/ijms24098027.; Maki Y, Furukawa S, Nakayama T et al.: Clinical chorioamnionitis criteria are not sufficient for predicting intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(1):52-57. doi: 10.1080/14767058.2020.1711725.; Carter SWD, Neubronner S, Su LL et al.: Chorioamnionitis: An Update on Diagnostic Evaluation. *Biomedicines.* 2023;28;11(11):2922. doi:

10.3390/biomedicines11112922. Recenzent zdaje sobie sprawę, że mnogość publikacji w tej rozległej tematyce uniemożliwia uwzględnienie większości artykułów, a niektóre z proponowanych ukazały się już po złożeniu dysertacji; wskazanie ich ma wyłącznie na celu pomoc w opracowaniu wersji publikacyjnej.

Reasumując, stwierdzam, że przedłożona do oceny Rozprawa Doktorska Pani **lek. Magdy Nawceniak-Balczerskiej** 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 Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie wnioski o dopuszczenie ww. do dalszych etapów postępowania w sprawie o nadanie stopnia doktora w dyscyplinie nauki medyczne w dziedzinie nauki medyczne i nauki o zdrowiu.



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