



II Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger

20-090 Lublin, ul. Jaczewskiego 8; Tel.: 81-7244268; Fax: 81-7244849



Lublin, dn. 14.04.2020 r.

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

w dyscyplinie nauki medyczne

lek. med. Ewy Tondys-Kohmann

**pt.: „Ocena ryzyka zaburzeń oddychania u noworodków urodzonych przedwcześnie
w zależności od zastosowania sterydoterapii prenatalnej”**

Przedłożona mi do recenzji rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. med. Ewy Tondys-Kohmann pt.: „Ocena ryzyka zaburzeń oddychania u noworodków urodzonych przedwcześnie w zależności od zastosowania sterydoterapii prenatalnej” dotyczy bardzo istotnego problemu klinicznego, jakim jest ocena skuteczności sterydoterapii w profilaktyce średnich i ciężkich zaburzeń oddychania u noworodków urodzonych przedwcześnie.

Temat pracy uważam za trafny, którego wyniki mogą mieć nie tylko wartość poznawczą, lecz także być użyteczne w codziennej praktyce klinicznej. Dotyczy on zagrażającego porodu przedwczesnego będącego jedną z najczęstszych patologii wnikających ciążę. Rocznie rodzi się bowiem ok. kilkunastu milionów noworodków urodzonych poniżej 37 tc, a odsetek porodów przedwczesnych wahała się pomiędzy 5 a 18%.

Dysertację podzielono na typowe dla tego typu opracowań naukowych rozdziały. Na jej czytelność wpływają wykaz skrótów i wzorów oraz spisy tabel, rycin i diagramów. Manuskrypt zawiera również zgodę komisji bioetycznej na przeprowadzenie badania oraz 134 najnowsze pozycje piśmiennictwa dotyczące badanego zagadnienia.

Wstęp stanowi obszerne opracowanie poglądowe dotyczące epidemiologii porodu przedwczesnego i czynników predykcyjnych jego wystąpienia. Doktorantka bardzo szczegółowo omawia kryteria rozpoznania, metody profilaktyki i leczenia, a także najczęstsze powikłania porodu przedwczesnego. Szczególną uwagę poświęca roli sterydoterapii prenatalnej charakteryzując wykorzystywane schematy leczenia oraz ich efektywność kliniczną oraz potencjalne działania niepożądane tej farmakoterapii. Szczegółnej analizie

poddaje dane literaturowe dotyczące oceny czasu jej zastosowania w odniesieniu do uzyskiwanych efektów terapeutycznych.

Wykonana przez Doktorantkę analiza zgromadzonego piśmiennictwa uzmysławia, jak ważnym aspektem opieki perinatalnej jest prawidłowa predykcja prawdopodobieństwa dokonania się porodu przedwczesnego i w związku z tym optymalnego podania sterydoterapii jak również analiza czynników, które mogą mieć wpływ na czas dokonania porodu przedwczesnego.

Założenia i ambitny cel pracy zostały sformułowane w sposób jasny i czytelny. Istotą dysertacji była chęć odpowiedzenia na pytanie, w jaki sposób i kiedy należy wdrażyć sterydoterapię prenatalną, aby płód odniósł z niej jak największe korzyści. Przeprowadzone badania kliniczne wykazały, że maksymalny efekt terapeutyczny sterydoterapii osiągnięty zostaje po 48 godzinach od podania pierwszej dawki i utrzymuje się do 7 dni, co jednoznacznie wskazuje, że z punktu widzenia redukcji ryzyka zaburzeń oddychania u noworodków urodzonych przedwcześnie jest to najkorzystniejszy okres dokonania porodu przedwczesnego. Autorka dysertacji postanowiła przeanalizować wpływ sposobu realizacji sterydoterapii prenatalnej na ryzyko zaburzeń oddychania u noworodków, zidentyfikować czynniki mogące oddziaływać na jej skuteczność i skorelować je z sytuacją kliniczną oraz dynamiką postępu porodu przedwczesnego, co pośrednio miało umożliwić ocenę czasu jego wystąpienia warunkującego wdrożenie sterydoterapii. Głównymi punktami końcowymi było wystąpienie zaburzeń oddychania średniego lub dużego stopnia, natomiast dodatkowymi - stan ogólny przy urodzeniu, opisany przy pomocy skali Apgar, ewentualna konieczność intubacji, wylewy dokomorowe, martwicze zapalenie jelit, retinopatia, powikłania infekcyjne, neurologiczne, hiperbilirubinemia oraz niedokrwistość.

Niezwykle dokładnie zaprojektowane badanie miało charakter obserwacyjno – prospektywny i było oparte o kohortę historyczną. Objęło 524 pacjentki podzielone na 6 grup ze względu na sposób realizacji sterydoterapii prenatalnej przy uwzględnieniu jej kompletności oraz czasu, jaki upłynął od pierwszej dawki leku do porodu. Do badania włączono pacjentki w ciąży pojedynczej, które urodziły przed upływem 36 tygodnia ciąży, z wyjątkiem kobiet, u których stwierdzono wadę anatomiczną bądź genetyczną płodu wpływającą znacząco na jego przeżycie, a także matki z aktywną lub podejrzaną chorobą nowotworową. Porównano efektywność terapeutyczną dwóch preparatów: betametazonu i deksametazonu. Uwagę zwracać może różnica ilościowa obu podgrup: Celestone otrzymało 49 spośród pacjentek badanych, natomiast Dexaven – 375 ciężarnych. Bardzo precyzyjnie sformułowano kryteria włączenia i wyłączenia. Niezwykle szczegółowo przeprowadzono charakterystykę demograficzną, antropometryczną, wywiadu położniczego, wskazań do

przebytego cięcia cesarskiego, chorób wikłających ciężę, przebiegu porodu oraz stanu noworodków. Użyte w badaniu narzędzia dobrane zostały prawidłowo. Na szczególne wyróżnienie w mojej ocenie zasługują bardzo trafnie dobrane metody analizy statystycznej oraz niezwykle czytelny sposób prezentacji uzyskanych wyników.

W rozdziale „Wyniki” zaprezentowano rezultaty dysertacji przedstawione pod postacią wykresów i tabel w sposób niezwykle czytelny i estetyczny. Ilość zgromadzonego materiału badawczego przekładająca się na objętość rozdziału jest imponująca i wskazuje na niezwykle pracowitą Doktorantkę w realizacji tak ambitnego projektu badawczego.

Spośród 524 noworodków zaburzenia oddychania stwierdzono u 325 z nich, z czego zaburzenia adaptacyjne stanowiły 23,2%, niewydolność oddechowa - 27,5%, a 31,0% wymagało intubacji. Wpływ wieku ciążowego na rozwój zaburzeń oddychania był widoczny we wszystkich grupach realizacji sterydoterapii. Ryzyko RDS w 23 tc we wszystkich grupach wynosiło niemal 100%, natomiast w 35 tc – nie przekraczało 10%. Przeprowadzony rozkład prawdopodobieństwa zaburzeń oddychania w poszczególnych grupach wiekowych noworodków w zależności od sposobu realizacji sterydoterapii wykazał, że wśród dzieci urodzonych pomiędzy 24 a 25 tc zaburzenia oddychania wystąpiły w 98-99% przypadków, podczas gdy między 25 a 28 tc ryzyko to sięgało ponad 80%. Analiza porównawcza wykazała, że do 28 tc sposób realizacji sterydoterapii prenatalnej nie miał statystycznie istotnego wpływu na częstość zaburzeń oddychania pomiędzy badanymi grupami. Po ukończeniu 28 tc natomiast zanotowano liniowy spadek częstości zaburzeń oddychania oraz wykazano różnice we wpływie zastosowanych schematów leczenia. Kolejną zmianę trendu zanotowano po 34 tc, kiedy to częstość zaburzeń oddychania nie przekraczała 20 %, a wpływ zastosowanych schematów farmakoterapii ponownie zaczynał się zacierać. Okresem, w którym wpływ sposobu realizacji sterydoterapii był najbardziej widoczny był przedział między 28 a 34 tc. Statystycznie istotne różnice stwierdzono zwłaszcza pomiędzy grupą Optymalną a Szybką na korzyść Optymalnej. Natomiast porównując uzyskane wyniki między grupą Niekompletną a Przedwczesną lub Szybką wyraźny trend zauważono w odniesieniu do grupy Przedwczesnej.

Analiza ryzyka zaburzeń oddychania w zależności od wieku ciążowego przeprowadzona w grupie noworodków urodzonych drogami natury cechowała się trendem podobnym do obserwowanego w całej populacji, a uzyskane wartości były zbliżone do stwierdzonych w odniesieniu do grupy Optymalnej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w sposobie realizacji sterydoterapii prenatalnej.

Ocena wcześniaków urodzonych cięciem cesarskim wykazała, że ryzyko zaburzeń oddychania przekraczało 90% do 26 tc, po czym ulegało zmniejszeniu. W grupie Optymalnej

ryzyko zaburzeń oddychania okazało się być zbliżone do wartości obserwowanych w całej badanej populacji. Z kolei w innych podgrupach było wyższe, a różnice dla odpowiadających sobie tygodni ciąży sięgały 25%. Najgorsze prognostycznie wyniki uzyskano w grupie Szybkiej, nieco niższe – w Niekompletnej i Przedwczesnej. Najniższy odsetek zaburzeń oddychania okazały się mieć wcześniaki, które urodziły się drogą cięcia cesarskiego w okresie krótszym niż 7 dni od zastosowanej farmakoterapii.

Autorka dysertacji przeprowadziła również analizę czynników, które mogłyby mieć wpływ na optymalne pod względem czasu podanie sterydoterapii, a w związku z tym jej efektywność. Czynniki korzystnymi prognostycznie okazały się być : wiek matki (wzrost o 4% na każdy dodatkowy rok) oraz długość szyjki macicy (wzrost o 50 % na każdy dodatkowy cm). Czynniki zmniejszającymi szansę na optymalną sterydoterapię były: obecność czynności skurczowej macicy, bardziej zaawansowany wiek ciążowy oraz duża masa urodzeniowa, które te szanse zmniejszały o odpowiednio: 31 %, 12% i 7%. Wymienione czynniki oraz zaawansowany wiek matek, przeżyty poród siłami natury oraz wzrastająca szerokość kanału szyjki korelowały ze wzrostem ryzyka niepodania sterydoterapii.

W rozdziale „Dyskusja” Autorka dysertacji konfrontuje wyniki własne z rezultatami uzyskanymi przez innych autorów. Rozdział ten oceniam bardzo wysoko albowiem znamionuje on zdolność Doktorantki do wnikliwej analizy literatury przedmiotu odnoszącej się do zagadnień klinicznych oraz umiejętność obiektywnej oceny rezultatów badań własnych, a także wskazania ich ograniczeń. Szczególnie ten ostatni element niezwykle rzadko występuje w pracach naukowych na stopień doktora nauk medycznych. Dowodzi to umiejętności Doktorantki do syntezy uzyskanych wyników oraz krytycznego do nich podejścia przy jednoczesnym wyakcentowaniu ich przydatności klinicznej.

Jak dotychczas brak jest rekomendacji dotyczących wyboru preparatu do prenatalnej sterydoterapii. Zarówno betametazon jak i deksametazon posiadają cechy decydujące o ich użyteczności w przedporodowej stymulacji dojrzewania płuc u płodu, tj.: ich aktywna forma przechodzi przez łożysko, nie posiadają aktywności minaralokortykoidowej oraz jedynie słabe działanie immunosupresyjne. Ze względu na fakt, że w analizowanej w dysertacji populacji pacjentek wykorzystane były zarówno betametazon, jak i deksametazon, niezmiernie ciekawym podczas przygotowywania pracy do druku, byłoby wykonanie analizy porównawczej tych dwóch leków w odniesieniu do częstości i nasilenia RDS, poziomu kortykoliberyny oraz możliwych działań niepożądanych. Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych oraz sprzeczne wyniki dotyczące m.in. częstości krwawień dokomorowych, zaburzeń słuchu, epizodów hipoglikemii czy zaburzeń psychomotorycznych

taka analiza mogłaby być przyczynkiem do wyboru najbardziej optymalnego schematu prewencji RDS.

W literaturze brak jest jednoznacznych danych dotyczących częstości przetrwałego przewodu tętniczego po podaniu kortykosteroidów. Pojedyncze doniesienia literaturowe sugerują możliwość synergistycznego wpływu kortykosteroidów i indometacyny w odniesieniu do indukcji zwężenia przewodu tętniczego. Kontynuacja przedstawionych w dysertacji badań pomogłaby w weryfikacji istnienia takiego synergizmu hiperaddycyjnego.

Zawarte w recenzji uwagi nie wpływają na wybitnie pozytywną ocenę dysertacji. Mają one jedynie charakter redakcyjny i mogą zostać wykorzystane podczas przygotowywania pracy do publikacji w czasopiśmie o wysokim potencjale oddziaływania.

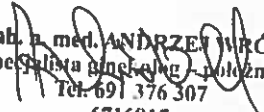
Dysertację wieńczą cztery wnioski uprawnione wynikami badania i posiadające istotne znaczenie poznawcze oraz praktyczne. Otrzymane wyniki wskazały na brak redukcji ryzyka zaburzeń oddychania w wyniku podania sterydoterapii prenatalnej (niezależnie od sposobu jej realizacji) u noworodków urodzonych siłami natury, a jedynie jego zmniejszanie wraz z wiekiem ciążowym. Z kolei wdrożenie tej farmakoterapii w odniesieniu do noworodków urodzonych przedwcześnie drogą cięcia cesarskiego okazało się istotnie redukować ryzyko zaburzeń oddychania do poziomu obserwowanego u dzieci urodzonych drogami natury. Co bardzo istotne, korzyści z zastosowanej terapii okazały się być tym większe, im bardziej optymalny był okres jej podania w odniesieniu do czasu realizacji porodu przedwczesnego. Otrzymane wyniki dobitnie podkreśliły fundamentalną rolę właściwej predykcji czasu wystąpienia porodu przedwczesnego, który warunkuje trafność decyzji dotyczącej momentu realizacji sterydoterapii prenatalnej. Wychodząc z tego założenia Doktorantka przeprowadziła precyzyjną analizę czynników zwiększających szanse na optymalne podanie sterydoterapii oraz tych, które były czynnikami predykcyjnymi jej niezastosowania.

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. med. Ewy Tondys-Kohmann spełnia moim zdaniem 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 2019; Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.)]. W związku z tym wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wnioski o dopuszczenie lek. med. Ewy Tondys-Kohmann do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Główną przyczyną zachorowalności i umieralności noworodków stanowi nadal poród przedwczesny. Obecnie stosowane metody zapobiegania przedwczesnemu ukończeniu ciąży,

a tym samym obniżeniu wspomnianych wskaźników, są w dalszym ciągu niezadowalające. W związku z powyższym słusznym postępowaniem w przypadku porodu przedwczesnego wydaje się być zapobieganie lub ewentualne ograniczenie jego szkodliwych następstw u noworodków. Główną determinantą przeżycia wcześniaków jest dojrzałość układu oddechowego. Najskuteczniejszą metodą prowadzącą do ograniczenia śmiertelności noworodków przedwcześnie urodzonych jest stymulacja dojrzewania układu oddechowego przy pomocy glikokortykosteroidów podawanych w okresie przedporodowym.

Doktorantka w przeprowadzonych przez siebie badaniach wykazała brak redukcji ryzyka zaburzeń oddychania u noworodków urodzonych przedwcześnie drogami natury. Z kolei istotnie statystycznie zmniejszenie tego powikłania stwierdziła w grupie wcześniaków urodzonych drogą cięcia cesarskiego. Przeprowadzona przez nią analiza wykazała, że skuteczność zastosowanej farmakoterapii zależy do trafnego przewidzenia drogi porodu oraz wyznaczenia odpowiedniego momentu do wdrożenia leczenia, w czym mogą być pomocne zidentyfikowane przez Doktorantkę czynniki warunkujące optymalne zastosowanie sterydoterapii prenatalnej. Fakt przeprowadzenia badań w ośrodku o najwyższym stopniu referencyjności w opiece perinatalnej, pozwala mieć nadzieję, że uzyskane przez nią wyniki zostaną upowszechnione i będą zastosowane w codziennej praktyce klinicznej.


Dr hab. h. med. ANDRZEJ WRÓBEL
Specjalista ginekolog - położnik
Tel. 691 376 307
- 6716815 -