

dr hab.n. med. Marek Szymański
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Ocena
rozprawy doktorskiej lekarza Pawła Tomasika
pt. " Ocena wpływu siarczanu magnezu na krążenie płodowe łożyskowe w zagrażającym
porodzie przedwczesnym".

W ostatnich dziesięcioleciach wraz z rozwojem opieki położniczo-neonatologicznej obserwujemy wzrost przeżywalności noworodków urodzonych przedwcześnie.

Wprowadzane są coraz to nowe procedury zarówno diagnostyczne jak i lecznicze. Przeprowadzone badania wykazały, że prenatalne zastosowanie steroidoterapii zmniejsza ryzyko powikłań u noworodków takich jak niewydolność oddechowa, krwawienia dokomorowe, martwicze zapalenie jelit, retinopatia wcześniacza, ciężkie infekcje u dziecka a także zaburzenia w jego rozwoju umysłowym i nieprawidłowy rozwój fizyczny.

Zastosowanie steroidów w zagrażającym porodzie przedwczesnym jest zalecane przez większość Towarzystw Naukowych. Przeanalizowano bezpieczeństwo tego typu terapii i uzyskane efekty terapeutyczne.

Od kilku lat do terapii zmniejszającej liczbę powikłań u noworodków urodzonych przedwcześnie włączono zastosowanie siarczanu magnezu. Metaanaliza opublikowana w bazie Cochrane w 2009 roku wykazała skuteczność siarczanu magnezu w zmniejszeniu ryzyka mózgowego porażenia dziecięcego u wcześniaków.

Szczegółowa analiza piśmiennictwa wykazała jednakże brak możliwości określenia znamiennego wpływu na krążenie płodowo-łożyskowe stosowanego siarczanu magnezu w przypadkach zagrażającego porodu przedwczesnego bez towarzyszącego stanu przedrzucawkowego. Należy podkreślić, że dotychczas nie analizowano jednoczesowego stosowania deksametazonu i siarczanu magnezu.

Dlatego bardzo zasadnym było podjęcie przez lekarza Pawła Tomasika badań nad wpływem prenatalnego zastosowania standardowego kursu steroidoterapii deksametazonem wraz z dożylnym wlewem siarczanu magnezu u ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym na wskaźniki przepływu krążenia płodowo maczynego.

Dysertacja na stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny zostało mi przedstawiona do recenzji w postaci estetycznie opracowanej 80 stronicowej pracy. Dokumentację rozprawy doktorskiej stanowi 27 tabel i 18 rycin. Piśmiennictwo obejmuje 70 pozycji literatury światowej głównie z ostatniego dziesięciolecia. Do pracy dołączono pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym oraz stronę podpisową do podjętej uchwały i listę obecności członków na posiedzeniu Komisji.

We wstępie rozprawy doktorskiej obejmującej przegląd piśmiennictwa zawartym na 8 stronach Autor dokonał omówienia zagadnień porodu przedwczesnego, zastosowania steroidów w porodzie przedwczesnym, neuroprotekcijnego zastosowania siarczanu magnezu w zagrażającym porodzie przedwczesnym oraz metod monitorowania dobrostanu płodu.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była ocena wpływu prenatalnego zastosowania 48-godzinne go cyklu z dexametazonem i dożylnego wlewu z siarczanem magnezu u ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym na wskaźniki przepływu krążenia płodowo-maczynego w ciążach z prawidłowym i ograniczonym wzrastaniem wewnątrzmacicznym płodu. W celu oceny bezpieczeństwa stosowania siarczanu magnezu zaplanowano porównanie wyników okołoporodowych oraz występowania ciężkich zaburzeń neurologicznych w drugim roku życia dzieci matek, które po cyklu steroidoterapii w zależności od randomizacji otrzymały lub nie dożylny wlew z siarczanem magnezu z powodu zagrażającego porodu przedwczesnego.

Po przedstawieniu celu pracy Doktorant bardzo dokładnie omówił materiał i metodykę pracy.

W prospektywnym randomizowanym badaniu wzięło udział 58 ciężarnych hospitalizowanych w I Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego od czerwca 2013r do lutego 2015r, które z powodu podwyższonego ryzyka porodu przedwczesnego zostały zakwalifikowane do podania cyklu steroidoterapii w celu

stymulacji dojrzałości płuc płodu.

W grupie objętej badaniem znalazły się zarówno ciężarne zagrożone samoistnym porodem przedwczesnym (przedwczesne skracanie części pochwowej), jak również jatrogennym związanym z zahamowaniem wzrastania wewnątrzmacicznego płodu.

Pacjentki zakwalifikowane do badań przydzielono losowo do jednej z dwóch grup. Grupę badaną stanowiło 25 ciężarnych pacjentek, u których oprócz standardowego kursu steroidoterapii deksametazonem w iniekcjach domięśniowych w dawce 4x6mg zastosowano, po trzeciej dawce steroidów wlew z 4g siarczanu magnezu w 50ml soli fizjologicznej z użyciem pompy infuzyjnej.

Grupę kontrolną stanowiły ciężarne, które otrzymały wyłącznie deksametazon. Badanie ultrasonograficzne wraz z oceną dopplerowską przepływów w tętnicy środkowej mózgu płodu, w tętnicy pępowinowej oraz w tętnicach macicznych wykonano przed zastosowaniem leczenia oraz po 3 godzinach po wlewie z siarczanem magnezu lub 5 godzinach po trzeciej dawce dexametazonu.

Przed włączeniem steroidoterapii oznaczano u wszystkich ciężarnych wykładniki morfologii krwi oraz białko ostrej fazy-CRP. W obu grupach przeprowadzono badanie ultrasonograficzne, w którym oceniono anatomię i biometrię płodów oraz metodą Dopplera wskaźniki przepływów (indeks pulsacji PI, indeks oporu RI) w naczyniach pępowinowych, tętnicy środkowej mózgu płodu i tętnicach macicznych. Do analizy wykorzystano indeks pulsacji oraz indeks oporu. Dodatkowo w tętnicy środkowej mózgu oceniono maksymalną prędkość skurczową (PSV) oraz wyliczono wskaźnik mózgowo-łożyskowy CPR.

Ze względu na fakt, że indeks pulsacji PI jest wskaźnikiem najbardziej powtarzalnym i najmniej podatnym na zmienności w czasie badania, szczegółowej analizie statystycznej poddano ten właśnie parametr.

W analizach dodatkowych wykorzystano również indeks oporu (RI), wskaźnik mózgowo-łożyskowy (CPR) oraz maksymalną prędkość skurczową w tętnicy środkowej mózgu (PSV).

Po zakończeniu badania ultrasonograficznego uzyskane parametry biometrii płodu oraz wskaźniki dopplerowskie wprowadzono do bazy danych ASTRAIA.

Wyniki przeprowadzonych badań i ich omówienie Doktorant przedstawił w 27 stronicowym rozdziale.

Na podstawie wykonanych badań własnych, po dokonaniu poprawnej analizy matematycznej Autor wykazał, że:

- indeks pulsacji w tętnicy środkowej mózgu wzrósł w grupie badanej o 0,06 a w grupie kontrolnej o 0,01. Zmiana nie była istotna statystycznie ani w obrębie grupy, ani w porównaniu między grupami
- indeks pulsacji w tętnicy pępowinowej obniżył się w grupie badanej o 0,04 a w grupie kontrolnej o 0,09. Dla grupy kontrolnej była to zmiana istotna statystycznie ($p=0,019$), natomiast porównanie między grupami nie wykazało istotności statystycznej
- indeks pulsacji w tętnicy macicznej lewej nie zmieniał się istotnie ani w obrębie grup, ani w porównaniu między grupą badaną i kontrolną. Indeks pulsacji w tętnicy macicznej prawej w grupie badanej obniżył się o 0,14 natomiast w grupie kontrolnej podwyższył się o 0,08. Zmiana była istotna w grupie badanej, istotność była zachowana również w porównaniu między grupami.
- w uzyskanych wynikach nie uzyskano znamiennej różnicy w wynikach okołoporodowych między grupami. Bez znaczenia okazała się również niska szacowana masa płodu na uzyskiwane parametry dopplerowskie
- ocena rozwoju motoryki dzieci w wieku 2 lat nie wykazywała różnic między grupą badaną i kontrolną.

W opinii recenzenta zwraca uwagę bardzo konsekwentny i logiczny sposób prezentowania uzyskanych wyników ich dokumentacja tabelaryczna oraz przejrzyste przedstawienie na skonstruowanych w prosty sposób rycinach.

W rozdziale "Dyskusja" obejmującym 8 stron Doktorant przedstawił wyniki innych autorów i rezultaty własnych badań oraz przeprowadził wnikliwą interpretację uzyskanych wyników.

Sposób omówienia świadczy o tym że, Autor bardzo dobrze zapoznał się z piśmiennictwem i swobodnie wypowiada się w zakresie podjętego tematu badań. Dało to podstawę do wyciągnięcia pięciu podstawowych wniosków.

W podsumowaniu oceny rozprawy doktorskiej lekarza Pawła Tomasika stwierdzam, że praca:

- wnosi istotne wartości poznawcze a w przyszłości prawdopodobnie także lecznicze poprzez jednoczesne zastosowanie deksametazonu i siarczanu magnezu u ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym w grupach z szacowaną odpowiedzią oraz zbyt małą do wieku

ciążowego masą płodu

- jest pierwszą analizą zmian w krążeniu płodowo-łożyskowym po zastosowaniu tych leków
- analiza oparta jest na dobrze udokumentowanym materiale badawczym obejmującym pacjentki leczone w Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w okresie od czerwca 2013 do lutego 2015
- została wykonana bardzo starannie, dużym nakładem pracy
- praca oparta jest na właściwie dobranym piśmiennictwie

Bardzo istotnym w pozytywnej ocenie rozprawy doktorskiej przez recenzenta jest wykonanie przez Doktoranta badania porównawczego rozwoju motorycznego dzieci w grupie badanej i kontrolnej.

Autor na podstawie danych uzyskanych drogą telefoniczną lub mailową porównał grupy w zakresie występowania ciężkich zaburzeń neurologicznych oraz zaburzeń wymagających rehabilitacji w czasie pierwszych dwóch lat życia dzieci badanych matek.

Oceniając rozprawę doktorską lekarza Pawła Tomasika chciałbym podkreślić bardzo dobre opanowanie tematu zarówno od strony teoretycznej (wstęp, omówienie wyników i dyskusja) jak i całościowego przeprowadzenia badań.

Dowodzi to, że lekarz Paweł Tomasik potrafi samodzielnie rozwiązywać zagadnienia naukowe, wytyczyć sobie cel badań i konsekwentnie analizować wyniki wykorzystując dostępne piśmiennictwo.

Uważam że praca doktorska lekarza Pawła Tomasika pt. "Ocena wpływu siarczynu magnezu na krążenie płodowo-łożyskowe w zagrożającym porodzie przedwczesnym" odpowiada kryteriom rozpraw doktorskich.

Rozprawa doktorska spełnia 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 2019r. Przepisy wprowadzające ustawę- Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.).

Przeto mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie I Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie Doktoranta do dalszego
etapu przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Marek Szymański
lekarz specjalista
położnictwa i ginekologii
ginekologii, położnictwa i perinatologii
endokrynologii ginekologicznej i prozdrowotności
9172888

Bydgoszcz, 22.08.2019

dr hab. n. med. Marek Szymański