

akceptuje
M. Dąb

Prof. dr hab. n. med. Beata Łoniewska
Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka
Pomorski Uniwersytet Medyczny
w Szczecinie

Szczecin, 15.07.2025 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej pani lek. Justyny Romańskiej
p.t.: „ Optymalizacja wykorzystania cewników centralnych do prowadzenia żywienia
pozajelitowego u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała”

wykonanej pod kierunkiem Pana profesora dr hab. Tomasza Szczapy,
w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Formalny opis rozprawy

Rozprawa doktorska lek. Justyny Romańskiej powstała w oparciu o cykl trzech prac autorskich i obejmuje 75 stron maszynopisu w języku polskim włączając skany opublikowanych artykułów. Na wstępie Autorka informuje, że wykonane przez nią badanie powstało w ramach grantu promotorskiego fundacji Nutricia. Następnie przedstawiony jest wykaz publikacji stanowiących podlegający ocenie w ramach pracy doktorskiej dorobek naukowy. Spis treści i wykaz wykorzystanych w opracowaniu skrótów poprzedza streszczenie w języku polskim i angielskim (po dwie strony każde).

W 19 stronicowym Wstępie zostało opisane w sposób ogólny zagadnienie krótko i długoterminowej chorobowości dzieci urodzonych przedwcześnie i znaczenie żywienia wcześniaków w kontekście rozwoju tych chorób. Podkreślono konieczność wczesnego rozpoczynania żywienia enteralnego i pozajelitowego. Omówiono rodzaje dostępów centralnych i możliwe powikłania wynikające z ich stosowania, ze szczególnym uwzględnieniem zakażeń odcewnikowych i sposobów minimalizacji częstości ich występowania.

Ogólny cel pracy jak i trzy cele szczegółowe służące jego realizacji, zostały jasno i zwięźle sformułowane i obejmują ocenę prób optymalizacji wykorzystania cewników centralnych do prowadzenia żywienia pozajelitowego u noworodków urodzonych przedwcześnie. Na

kolejnych 30 stronach przedstawiono skany trzech artykułów, w oparciu o które powstała praca doktorska.

Podsumowanie przedstawionych w artykułach wyników badań i dwa kluczowe wnioski zawarto na następnych czterech stronach pracy. W dwóch punktach podkreślono praktyczne znaczenie uzyskanych wyników badań.

Spis piśmiennictwa obejmuje 78 pozycji literaturowych, które są ułożone według kolejności cytowania.

Do pracy dołączono zgodę Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia współautorów poszczególnych prac o ich wkładzie w powstanie prac.

Ocena merytoryczna

Temat badania, którego podjęła się Doktorantka jest nie tylko bardzo ciekawy, ale i aktualny. Wszędzie, gdzie na świat przychodzą bardzo niedojrzałe noworodki istnieje problem zapewnienia im jak najłagodniejszego przejścia ze środowiska matczynego do zewnętrznego, z uwzględnieniem reanimacji włącznie oraz optymalnych warunków dalszego rozwoju. Zapewnienie dostępu naczyniowego już w pierwszej godzinie życia jest kluczowe dla utrzymania ich przy życiu. Zapewnienie im właściwej podaży wszelkich niezbędnych składników pokarmowych i odpowiedniej ilości kalorii jest dużym wyzwaniem, któremu nie można sprostać bez dojścia centralnego. Zazwyczaj jako pierwsze zakładane jest dojście przez żyłę pępowinową, ale w przypadku skrajnych wcześniaków, które wymagają dłuższego żywienia pozajelitowego, lub przy niepowodzeniu w umieszczeniu cewnika przez żyłę pępkową, na ogół istnieje konieczność zmiany dojścia na PICC. W dobie intensywnego rozwoju ultrasonografii w neonatologii jesteśmy w stanie coraz lepiej je zakładać i monitorować poprzez codzienną weryfikację położenia i stanu końcówki cewnika. Tak więc zakładanie cewników staje się łatwiejsze, a jego utrzymanie jest uznawane za bezpieczniejsze. Jednak mimo rosnącej świadomości o konieczności przestrzegania zasad anty i aseptyki przy wykonywaniu tego typu procedur, zakażenia odcewnikowe nadal mają miejsce. Zatem odpowiedź na pytanie czy stosować dojścia centralne u wcześniaków jest oczywista, natomiast kwestia jak długo je utrzymywać pozostaje nadal otwarta. Stąd tematyka, którą podjęła się zgłębić Doktorantka jest niezwykle interesująca.

Nadrzędnym celem badań objętych rozprawą była ocena prób optymalizacji wykorzystania cewników centralnych do prowadzenia żywienia pozajelitowego u noworodków urodzonych przedwcześnie.

W pierwszej pracy Autorka przedstawiła retrospektywną analizę częstości występowania zakażeń krwi związanych z cewnikami centralnymi (CLABSI) u noworodków hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii w 2011 roku, a więc już 14 lat temu. Należy podkreślić, że badanie przeprowadzono na dużej liczbie bardzo małych pacjentów- aż 169, u których założono łącznie 216 cewników PICC, które służyły noworodkom przez łącznie 2523 dni. Zastosowanie definicji odcewnikowych zakażeń krwi zgodnej z wytycznymi CDC, pozwoliło na stwierdzenie, że uzyskane wyniki są kilkukrotnie gorsze (częstość występowania CLABSI wyniosła od 7,44 do 12,17 na 1000 cewnikodni) niż wartości raportowane w rejestrach zagranicznych (np. NHSN – 1,52). Kolejnym ważnym wnioskiem było stwierdzenie, że w grupie opisywanych pacjentów, cewniki centralne były usuwane najczęściej kiedy żywienie enteralne osiągało wartość 138-140 ml/kg/dobę, podczas gdy w innych ośrodkach wartościami granicznymi było 100-120ml/kg/dobę. Autorka nie ograniczyła się do opisu zjawiska – przedstawiła również przegląd literatury nt. strategii prewencji, co podnosi wartość publikacji i jest zgodne z pierwszym szczegółowym celem pracy.

Publikacja stanowi logiczne i dobrze udokumentowane uzasadnienie dla zaplanowania badania interwencyjnego. Zasluguje na uznanie za połączenie rzetelnej analizy epidemiologicznej z refleksją nad praktyką kliniczną.

Kolejna publikacja przedstawia protokół badania z randomizacją, mającego na celu porównanie wpływu wcześniejszego (≥ 100 ml/kg/dobę) i standardowego (≥ 140 ml/kg/dobę) usunięcia cewnika centralnego na wzrastanie wcześniaków i jest z jednej strony odpowiedzią na wątpliwości powstałe po analizie wyników uzyskanych w pierwszej pracy i dobrze zaplanowanym badaniem interwencyjnym z drugiej. Mimo, że rozumiem intencje autorki, moją wątpliwość budzi sam zapis proponowanych wartości granicznych żywienia enteralnego: ≥ 100 ml/kg/dobę i ≥ 140 ml/kg/dobę (≥ 100 oznacza również ≥ 140), raczej powinno być 100-139ml/kg/dobę i ≥ 140 ml/kg/dobę (ta sama uwaga dotyczy również kolejnej pracy).

Celem proponowanego badania było wykazanie, że krótsze utrzymywanie cewnika nie pogarsza wzrastania wcześniaków, stąd słusznie zostało zaprojektowane jako non-inferiority trial. Na podkreślenie zasługuje fakt, że margines istotności dla średniej masy ciała dzieci w 36. tygodniu PMA został ustalony w oparciu o wcześniejszą analizę retrospektywną. Randomizacja, dobór ośrodków, definicje punktów końcowych i procedury interwencyjne zostały jasno opisane. Publikacja spełnia standardy CONSORT oraz SPIRIT i świadczy o wysokim poziomie rzetelności metodologicznej.

Trzecia publikacja przedstawia badanie, które ma charakter interwencyjny, w którym zgodnie z opisanym wcześniej protokołem porównano skutki wcześniejszego i późniejszego usunięcia

cewnika centralnego. W badaniu wzięło udział 211 noworodków z masą <1500 g. Nie stwierdzono istotnej różnicy w masie ciała wcześniaków w 36. tygodniu PMA między grupami z wcześniejszym i późniejszym usunięciem cewnika centralnego, w związku z tym hipoteza o braku przewagi dłuższego utrzymywania cewnika została potwierdzona. Nie stwierdzono również różnic w zakresie częstości występowania CLABSI, śmiertelności, czy ciężkich powikłań. Niestety w pracy pominięto kluczowe informacje na temat sposobu żywienia enteralnego dzieci- w jakim procencie, z uwzględnieniem podgrup, wcześniaki były żywione mlekiem matki, mlekiem z banku mleka kobiecego i mieszanką mleczną. Przedstawione w tabeli 4. ilości poszczególnych składników pokarmowych podawanych dzieciom w pierwszych czterech tygodniach życia są porównywalne, ale trzeba mieć na uwadze, że jedynie w przypadku dzieci karmionych mieszankami mlecznymi możliwe jest ich precyzyjne wyliczenie. W przypadku dzieci karmionych mlekiem kobiecym wartości te zostały wyliczone w oparciu o ich szacunkową zawartość w pokarmie, co jest obarczone błędem, który może być szczególnie duży w przypadku mleka bankowanego (dawczynie oddają swój pokarm przez kilka, a nawet kilkanaście miesięcy po porodzie, co ma duży wpływ na skład mleka). Czy te wątpliwości były brane pod uwagę przy porównaniu ilości podawanych składników pokarmowych i kalorii między grupami wcześniaków?

Pomijając te zastrzeżenia praca ma niewątpliwą wartość kliniczną, uzyskane wyniki mogą być podstawą do zmiany praktyki klinicznej w zakresie długości utrzymywania cewników centralnych.

W podsumowaniu Autorka w sposób klarowny łączy dane z trzech publikacji w jedną spójną narrację. Zwraca uwagę na zbyt długie utrzymywanie cewników, co może sprzyjać zakażeniom odcewnikowym (wniosek z pierwszej publikacji), chociaż trzecia publikacja nie potwierdza tej tezy. Argumentuje, że obawy przed wcześniejszym usunięciem cewnika wynikają z braku danych, co uzasadniło zaprojektowanie badania RCT. Wyniki wspomnianego badania wskazują na brak przewagi dłuższego utrzymywania cewników centralnych.

Wnioski są konkretne i jednoznaczne, nie zawierają przypuszczeń, tylko stwierdzenia wynikające z danych. Zostały sformułowane poprawnie, w języku naukowym i zgodne z charakterem badania non-inferiority, nie przeceniają efektów, wskazując wyraźnie na „brak gorszości” krótszego stosowania cewników centralnych.

W części „Znaczenie badań” Doktorantka wyraźnie wskazuje na potencjał praktycznego wdrożenia wyników w zakresie zmiany zaleceń dotyczących momentu usuwania cewnika. Trafnie zauważa, że nie ma korzyści z dalszego utrzymywania cewnika po osiągnięciu ≥ 100 ml/kg/dobę podaży enteralnej. Podkreśla, że wyniki mogą przyczynić się do zmniejszenia

ekspozycji noworodków na powikłania.

Ocena metodologiczna

Doktorantka poprawnie sformułowała problemy i założenia badawcze. Właściwy jest dobór grupy badanej, metod i narzędzi badawczych. Wyniki przeprowadzonych badań zostały przedstawione w sposób jasny. Sformułowane wnioski odpowiadają postawionym celom badawczym. Dobór pozycji piśmiennictwa jest adekwatny do omawianego problemu i został przedstawiony w uporządkowany sposób.

Ocena edytorskiej strony rozprawy

Rozprawa została napisana w języku naukowym, poprawnym gramatycznie i interpunkcyjnie. Styl jest klarowny i precyzyjny.

Podsumowanie

Rozprawa lek. Justyny Romańskiej stanowi przykład kompleksowego podejścia do rozwiązania istotnego problemu klinicznego — przez analizę wstępną, zaprojektowanie badania oraz jego przeprowadzenie i publikację. Każdy z trzech artykułów stanowi wartość naukową samą w sobie, a łącznie tworzą one silnie uargumentowaną pracę doktorską zasługującą na wyróżnienie.

Wnioski końcowe:

- Tematyka pracy mieści się w priorytetowych obszarach neonatologii i intensywnej terapii noworodka.
- Badania zostały przeprowadzone z zachowaniem najwyższych standardów metodologicznych.
- Wyniki mają zastosowanie praktyczne i potencjał wdrożeniowy.
- Autorka wykazała się bardzo wysokimi kompetencjami badawczymi i klinicznymi.

Rozprawa spełnia wszystkie wymogi określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. DZ. U. z 2018r, poz. 1668) i wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pani Justyny Romańskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o wyróżnienie pracy tytułem *summa cum laude*.