

II KLINIKA NEONATOLOGII

Dr hab. n.med. Tomasz Szczapa, Prof. UMP
GINEKOLOGICZNO-POŁOŻNICZY SZPITAL
KLINICZNY
60-535 POZNAŃ UL. POLNA 33
☎(48) 61-8419409, FAX (48) 61-8419650
e-mail:tszczapa@ump.edu.pl



II DEPARTMENT OF NEONATOLOGY

Tomasz Szczapa, MD PhD, Associate Professor
POZNAŃ UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES
60-535 POZNAŃ, UL. POLNA 33, POLAND
☎(48)61-8419409, FAX: (48)61-8419650
e-mail:tszczapa@ump.edu.pl

Recenzja pracy w przewodzie doktorskim

Lek. Joanny Marii Tousty

p.t.: „Analiza efektów realizowania programu zapobiegania zakażeniom *Streptococcus agalactiae* u noworodków w materiale Kliniki Patologii Noworodka PUM”

Paciorkowce grupy B (GBS) pozostają jedną z głównych przyczyn zakażeń noworodków. Stosunkowo często występująca kolonizacja dróg moczowo-płciowych i przewodu pokarmowego u kobiet wiąże się z ryzykiem wystąpienia sepsy o wczesnym początku (EOS), zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia płuc, zaburzeń rozwoju oraz zgonu noworodka. Okołoporodowa transmisja zakażenia może sięgać nawet 50% u matek skolonizowanych przez GBS dlatego bardzo istotną rolę odgrywa profilaktyka. Obiecujące wydają się wyniki badania nad szczepionką GBS6 podawaną ciężarnym jednak dotychczasowe strategie zapobiegania infekcjom GBS opierają się na wykonywaniu badań mikrobiologicznych, analizie czynników ryzyka oraz wdrożeniu odpowiedniej śródporodowej profilaktyki antybiotykowej. Znana jest wysoka skuteczność takiego postępowania, jednak jednocześnie zwraca się uwagę na problem nadużywania antybiotyków i niekorzystnych konsekwencji ich stosowania, w tym wpływu na mikrobiom noworodków i powstawanie antybiotykoporności. Istotne znaczenie kliniczne tego zagadnienia w pełni uzasadnia wybór tematu rozprawy doktorskiej Pani lek. Joanny Marii Tousty, którym jest *analiza efektów realizowania programu zapobiegania zakażeniom *Streptococcus agalactiae* u noworodków w materiale Kliniki Patologii Noworodka PUM.*

Rozprawa doktorska Pani Tousty rozpoczyna się od spisu treści i wykazu skrótów. Od pierwszych stron rozprawy zwraca uwagę pewna niestaranność redakcyjna. Czytelnik może odnieść wrażenie, że praca była przygotowana w dużym pośpiechu. Zamiast spisu treści mamy „sis treści”. Część podrozdziałów jest w tym spisie nierówno sformatowana (punkty 1.6.1-1.6.3, 3.2.1 i 3.2.2), w innych dodatkowo brakuje numeracji („założenia i cele pracy”, „materiał i metodyka”, „wyniki badań”, „omówienie wyników i dyskusja”, „wnioski”, „streszczenie” w języku polskim i angielskim, „piśmiennictwo”, „spis tabel i rycin” oraz „wykaz załączników”). Niezrozumiałą jest klucza stosowania dużych i małych liter w spisie treści.

W wykazie umieszczonym na stronie 5 część anglojęzycznych skrótów posiada swoje rozwinięcia, inne nie. Ponadto można znaleźć nieścisłości w niektórych skrótach i tłumaczeniach: BE rozwinięte jako „*base deficiency*” zamiast „*base excess*”, EOS i LOS tłumaczone jako „zakażenie” zamiast „*sepsa*”, „CDC” (ang. *Centers for Disease Control and Prevention*) jako „Centrum Kontroli Zakażeń” (podczas gdy ta instytucja zajmuje się również wieloma innymi zagadnieniami – nowotworami, cukrzycą, chorobami układu krążenia etc.), GBS jako „*Streptococcus*” zamiast paciorkowiec grupy B, NHS (*National Health Service*) jako „Narodowy Instytut Zdrowia”. Ponadto, niezależnie od wykazu, brakuje rozwinięć i tłumaczeń części skrótów w tekście pracy (np. „CONS” i „zum” na str. 55, „*p-value*” w tabelach). Strona 61 pracy została zdublowana.

Po spisie treści i wykazie skrótów kontynuowany jest typowy układ pracy obejmujący wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie wyników i dyskusję, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, spis tabel i rycin oraz wykaz załączników. Praca liczy 141 stron; wyniki przedstawiono w 17 tabelach i na 9 rycinach. Piśmiennictwo obejmuje 143 pozycje.

Wobec obowiązków recenzenta nie mogę pominąć problemu języka stosowanego w pracy, który powoduje, że jej części są niezrozumiałe i trudne w lekturze. Pomijając niedociągnięcia w pisowni (np. brakujące litery – tak jak w spisie treści i innych miejscach) uwagę zwracają niekiedy potoczne lub żargonowe, a niekiedy nietypowe lub wręcz nieprawidłowe terminy i składnia; wybrane przykłady, w których zastosowano oryginalną pisownię poniżej.

Przykłady: „zakazenia te mogą wynikać z ciągłości stanów zapalnych w obrębie miednicy, wynikających z jatrogennych czynników”, „zapalenie zawartości jamy macicy” (str. 19), „dolny układ rozrodczy” (str. 20), „nieodżywcza pożywka transportowa” (str. 25), „Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami śródporodowa profilaktyka nie jest wymagana, gdy: - kolonizacja podczas poprzedniej ciąży, - bakteriomocz podczas poprzedniej ciąży [...]” (rec. - we wszystkich podpunktach brak orzeczenia; str. 28), „nienaruszony stan błon owodniowych” (str. 29), „W przypadku ampicyliny przenika dobrze do moczu, żółci, płynu mózgowo-rdzeniowym, płynu owodniowym, a także w płynach z ropnym stanem zapalnym” (str. 31), „odchodzenie płynu owodniowego” (zamiast odpływanie; m.in. str. 32, 40, 84; lub „odchodzenie wód płodowych” w innych miejscach rozprawy np. na str 42, 46, 84, 85), „Oprócz IL-6, prokalcytonina (PCT) przewyższa CRP jako biomarkery diagnostyczne EOS.”, „Sepsa [...] była diagnozowana na podstawie obecności co najmniej trzech z pięciu kategorii poniższych objawów [...]”, „dzieci urodzone z cięcia nagłego” (str. 45), „ilość noworodków” (str. 55), „Antybiotykami stosowanymi w leczeniu zakażeń połogowych podczas hospitalizacji należały do beta-laktamów”, „koniczność” (2x w odstępie czterech wierszy, str. 50), „Tabela 6 przedstawia zależność wyniku nosicielstwa GBS na występowanie zakażeń”, „preindukcja Foleyem” (str. 65), „niska masa urodzeniowa” (rec. - zamiast mała masa urodzeniowa; wielokrotnie w całej pracy), „[...] były głównymi czynnikami związane z kolonizacją GBS”, „Istnieje mnogość publikacji dotyczących identyfikacji noworodków z wysokim ryzykiem wczesnej infekcji [...]. W zaktualizowanych wytycznych [...] podsumowali te przyczyny Dhudasia i wsp.” (rec. - jakie przyczyny? str. 77), „50% kobiet przenosi bakterie na swoje noworodki” (str. 78), „nadal istnieją rozbieżności w praktyczne pobierania badań przesiewowych” (str. 78), „[...] wytyczne dotyczące prewencji GBS [...] kładą nacisk na ograniczenie przenoszenie GBS poprzez prace nad rozwojem szczepionki” (str. 82), „Uniwersalne prenatalne badania przesiewowe” (rec. - można domyślać się, że chodzi o powszechne badania, str. 83), „nabycie choroby GBS w macicy” (str. 93), „w skali Agar” (m.in. str. 94, 100, 105), „Zgodnie z wynikami innych autorów istotną zależność w mojej populacji notowano także między wystąpieniem EOS, a niższą masą ciała [...]” str. 94, „ważne jest zgłębianie dalsze tematu” (str. 99).

Ponadto Autorka pracy w niektórych zdaniach niepotrzebnie zmieniała stosowany czas. (np. na stronie 61).

Wstęp pracy obejmuje 30 stron. Opisano w nim klasyfikację i charakterystykę epidemiologiczną paciorkowców, osobny podrozdział poświęcając *Streptococcus agalactiae*. Dalej przedstawiono zagadnienia dotyczące układu odpornościowego, zakażeń okresu noworodkowego oraz zapobiegania zakażeniom GBS. Autorka we wstępie napisała „w chwili obecnej obowiązujące są wytyczne CDC z roku 2010”. Trudno się z tym zgodzić, pomimo tego, że dalej napisano o aktualizacji z 2018 roku, ponieważ ostatnia wersja wytycznych amerykańskich została opublikowana w 2019 roku – zarówno przez ACOG (Obstetrics and Gynecology, Vol. 135, No 2, February 2020) jak i przez AAP (Pediatrics 2019 144 (2): e20191881) i zastępuje ona wcześniejsze wydanie. Wzmianka o aktualnych wytycznych znajduje się dopiero na 29 stronie. Doktorantka wskazuje także na rozporządzenie Ministra Zdrowia dotyczące standardów opieki okołoporodowej z 2011 roku, cytując jednocześnie dokument z roku 2018. Brakuje cytowania wymienionych w tekście wytycznych PTG (można je natomiast znaleźć jako załącznik (!)). Zalecenia dotyczące postępowania ewoluują dlatego precyzyjne wskazanie ich bieżących źródeł jest istotne nie tylko ze względu na oczekiwaną naukową skrupulatność, ale i konieczność aktualizacji wiedzy wykorzystywanej klinicznie. W niektórych miejscach wstępu brakuje odpowiednich cytowań – np. w drugim i ostatnim akapicie na stronie 8. Cytowanie byłoby również bardzo przydatne w pierwszym akapicie podrozdziału „charakterystyka paciorkowców”, np. w zdaniu z informacją o kolonizacji układu nerwowego przez paciorkowce. Podobnie w podrozdziale poświęconym układowi odpornościowemu, w którym można przeczytać m.in., że „wiele funkcji układu odpornościowego jest upośledzonych u noworodków”. W dalszej części tego rozdziału napisano „Najistotniejszymi czynnikami wpływającymi na wzrost ryzyka zakażenia poprzez zaburzenia układu odpornościowego mają: poród przedwczesny, urodzenie dziecka z niską masą urodzeniową, ciąża u młodocianej oraz poród drogą cięcia cesarskiego.” Wydaje się, że należałoby rozróżnić niedojrzałość układu odpornościowego od zaburzeń jego funkcji. Pani Joanna Tousty przedstawia ważne z klinicznego punktu widzenia objawy wskazujące na „możliwość wystąpienia sepsy”. Wśród nich doprecyzowania wymagałyby sformułowania

„zaburzona szybkość reakcji” oraz „nadmierne krwawienie”. W podrozdziale poświęconym diagnostyce zakażeń na stronie 36 znajdują się sprzeczne tezy dotyczące zastosowania oznaczeń stężenia interleukiny 6. Z jednej strony mowa jest o ograniczonym zastosowaniu klinicznym, z drugiej, w bezpośrednio następującym zdaniu napisano, że jest to „najlepszy obecnie dostępny komercyjnie wskaźnik rozpoznania wczesnej sepsy”. Ten wątek mógłby zostać szerzej opisany, z uzupełnieniem informacji o korzyściach płynących z jednoczesnego oznaczania stężeń kilku biomarkerów o różnej charakterystyce np. połączonego zastosowania IL-6 i CRP. We wstępie nie ujęto uzasadnienia podjęcia badań. Dość ogólną jego namiastkę umieszczono przed celami pracy. Doktorantka napisała, że temat podjętych badań jest „konsekwencją obserwacji dokonywanych podczas codziennej pracy klinicznej” oraz że „znacząca liczba przypadków antybiotykoterapii prenatalnej wzbudziła chęć zbadania zasadności i efektów takich działań”. Poddawanie pod wątpliwość zasadności antybiotykoterapii stosowanej w celu zapobiegania zakażeniom wywołanym przez GBS wydaje się odważną tezą, ale Autorka ma do niej oczywiście prawo.

Piśmiennictwo obejmujące niemal wyłącznie publikacje w języku angielskim jest prawidłowo dobrane i zestawione. Powinno być jednak przedstawione w języku polskim, a nie angielskim (np. źródła opisane jako „available from”, „et al.” zamiast „i wsp.”). Ponadto zawiera zbędne elementy np. opisane w języku angielskim daty cytowania i dodatkowe komentarze np. „Request PDF”. Dość nietypowe jest zamieszczenie w formie załączników rekomendacji PTG z 2008 roku oraz algorytmów CDC z 2010 roku.

Doktorantka sformułowała cztery cele: 1) „analiza zgodności postępowania profilaktycznego z założeniami programu zapobiegania zakażeniom GBS u noworodków w materiale własnym Kliniki Patologii Noworodka”, 2) „ocena częstości występowania zakażeń GBS i ich charakterystyka kliniczna”, 3) „charakterystyka kliniczna zakażeń wczesnych w materiale własnym”, 4) „wstępna ocena kliniczna i analiza efektów stosowania programu zapobiegania zakażeniom GBS u noworodków”.

Z rozdziału „materiał i metodyka” wynika, że źródłem danych była retrospektywna analiza dokumentacji z pierwszego półrocza 2017 roku, przy czym nie podano, dlaczego wybrano akurat 6 miesięcy. Nie jest jasne co konkretnie w kryteriach rozpoznania zakażenia oznaczają *„wyniki powtarzanej oceny przedmiotowej i obserwacji klinicznych w kolejnych godzinach i dobach życia dziecka uwzględniających dynamikę procesów chorobowych”*. Pewne wątpliwości wzbudza kilka punktów dotyczących diagnostyki. Wśród nich badanie popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych. Czy u pacjentów objętych analizą faktycznie wykonywano badanie popłuczyn (BAL, ang. *bronchoalveolar lavage*) z wykonaniem płukania, czy może były to aspiraty z tchawicy? Uwagę zwraca przydatna w kontekście prowadzonych analiz (ale nie rekomendowana zazwyczaj rutynowo w postępowaniu klinicznym) praktyka pobierania wymazów z ucha oraz zabezpieczania krwi pępowinowej na posiew od wszystkich noworodków z czynnikami ryzyka zakażenia. Przydatnym postępowaniem opisanym przez Doktorantkę jest również rutynowe oznaczanie stężeń antybiotyków – szkoda, że ich wartości oraz informacje dotyczące konieczności modyfikacji dawek nie zostały przedstawione w wynikach pracy. W opisie metod statystycznych warto byłoby doprecyzować czy stosowano tylko testy nieparametryczne oraz jak należy rozumieć sformułowanie *„[...] zastosowano [...] test rang Wilcoxon dla ilościowych danych sparowanych, jeśli zaszła taka potrzeba”*. Jako podrozdziały „materiałów i metodyki” uwzględniono *„charakterystykę populacji matek”* oraz *„charakterystykę populacji noworodków”*, które zdaniem recenzenta powinny być przedstawione jako wyniki przeprowadzonych analiz w kolejnym rozdziale. Dla większości analizowanych zmiennych wystarczające byłoby przedstawienie wyników z dokładnością do pierwszego miejsca po przecinku.

Analiza obejmowała 967 noworodków urodzonych między styczniem i czerwcem 2017 roku w Katedrze Położnictwa, Ginekologii i Neonatologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. W rozdziale „materiał i metodyka” zamieszczono 4 tabele i 8 rycin. Pozostałe tabele są częścią rozdziału „wyniki”, w którym dość nietypowo nie umieszczono żadnej ryciny (!). Tabele 2 i 3 są czytelne, z prawidłowo opisaną legendą. Warto byłoby doprecyzować co w tabeli 3 oznacza

termin „zakażenie wrodzone narządowe”. W tabeli 4, z niepotrzebnie zmienionym układem graficznym (niewyraźne ramki), pomocne byłby bardziej wyraźne wskazanie jakich porównań (których zmiennych) dotyczy informacja o istotności statystycznej. Dane przedstawione w tabelach przedstawiane są dodatkowo (drugi raz) w tekście. W ramach obowiązków recenzenta muszą też wskazać, że nie wszystkie odsetki sumują się do 100% (np. % badań w kierunku GBS). Ryciny są kolorowe i czytelne, jednak nie opisano na nich skal.

W kontekście tematu i celów pracy, wątpliwości budzi łączna analiza wyników profilaktyki u pacjentów urodzonych pomiędzy 31 i 42 tygodniem ciąży. Cennym uzupełnieniem, potencjalnie ułatwiającym wyciąganie wniosków byłaby analiza w podgrupach. W badanej grupie rozpoznano 2 przypadki sepsy o etiologii GBS, przedstawione w formie krótkich opisów przypadków, ponownie dość nietypowo w ramach rozdziału „materiał i metodyka”. W krótkim akapicie dotyczącym pacjentów z dodatnimi posiewami krwi znajduje się informacja o 20 pacjentach, u których rozpoznano EOS „o ustalonej lokalizacji narządowej”. Z tabeli 5 wynika, że były to w większości zapalenia płuc, rozpoznane na podstawie badania RTG i USG. Przydatna byłaby szersza charakterystyka tej podgrupy, uwzględniająca m.in. dojrzałość pacjentów. Ważnym wynikiem, który przedstawiono były istotne różnice w odsetku EOS pomiędzy grupą wcześniaków i noworodków donoszonych (można byłoby podać ich dojrzałość).

Pozostałe analizy znajdują się już zgodnie z typowym układem rozpraw doktorskich w rozdziale „wyniki badań”. Na stronie 61 wynik $p=0,039$ w analizie występowania EOS w kontekście kolonizacji GBS zinterpretowano jako „na granicy istotności statystycznej”. Jest to niezrozumiałe, skoro w rozdziale poświęconym metodom statystycznym podano, że wartość $p<0,05$ została przyjęta jako istotna. Tabele w tej części pracy zostały przygotowane w czytelny sposób, jednak brakuje w nich opisów zastosowanych skrótów. Wśród przedstawionych wyników ważne jest wykazanie istotnie wyższego odsetka wczesnych zakażeń w grupie z PROM > 18 godzin oraz wyższego odsetka zakażeń wśród dzieci pacjentek bez IAP. W części poświęconej parametrom biochemicznym wykazano istotnie wyższe wartości CRP, IL-6, PCT u noworodków z EOS. Wyniki przedstawione w tabelach 15 i 16 jako mediana („Med.”) opisane są w tekście jako średnie, co może utrudniać ich interpretację.

Dyskusję, przedstawioną na 24 stronach, Doktorantka rozpoczęła od wątków historycznych dotyczących badań nad paciorkowcami grupy B. W dalszej części rozdziału część informacji jest powtórzeniem elementów ze wstępu. W rozdziale można znaleźć z jednej strony sprawne omówienie uzyskanych wyników skonfrontowanych z danymi z odpowiednio dobranego piśmiennictwa, których mogłoby być więcej, z drugiej nieco chaotyczne, rwane wątki opisywane niekiedy w jednozdaniowych akapitach. Szersze rozwijanie niektórych myśli ułatwiłoby ich zrozumienie czytelnikowi. Np. intrygująca jest sugestia uwzględnienia poradnictwa psychologicznego w ramach „strategii zapobiegawczej” u ciężarnych z dodatnim wynikiem GBS, natomiast nie wyjaśniono w jakim mechanizmie miałyby to działać.

Wnioski odpowiadają zasadniczo celom pracy, jednak nie wszystkie bezpośrednio. Ostatni wniosek wykracza nieco poza założone cele. Doktorantka nie odniosła się we wnioskach do założonego celu oceny częstości występowania zakażeń GBS i ich charakterystyki klinicznej.

Po dokładnej analizie przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej lek. Joanny Marii Tousty stwierdzam, że spełnia ona wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk o zdrowiu. W związku z powyższym zgłaszam do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie wniosek o dopuszczenie lek. Joanny Marii Tousty do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr hab. n. med. Tomasz Szczapa, Prof. UMP