

Katowice / 29-06-2020

Recenzja

Klinika Neonatologii
Patologii i Intensywnej
Terapii Noworodka

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

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

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

**rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Doroty Bulsiewicz pt. „Czynniki ryzyka a efekty leczenia
ciężkich postaci retinopatii wcześniaków”**

Neonatologia – młoda, lecz dynamicznie rozwijająca się dziedzina, obejmuje opieką najmłodszych pacjentów, umożliwiając im przeżycie i ratując zdrowie. Szczególną uwagę otacza noworodki urodzone przed terminem porodu, systematycznie przesuwając granicę przeżycia dla skrajnie niedojrzałych wcześniaków. Uwaga neonatologów skupiona jest nie tylko na utrzymaniu przy życiu organizmu, który nie dokończył swojego rozwoju w łonie matki, ale i na wspieraniu rozwoju „ex utero” w sposób jak najmniej zaburzający wzorce wzrastania i dojrzewania narządów oraz układów. Niestety, współczesna nauka nie jest w stanie w pełni odtworzyć środowiska wewnątrzmacicznego, chociaż dzięki wiedzy i technologii jest ono coraz lepiej naśladowane. W części przypadków stworzenie pozamacicznych warunków umożliwiających funkcjonowanie kilkusetgramowych organizmów noworodków płodowych pozwala na wyeliminowanie negatywnych czynników, które przyczyniły się do przedwczesnego urodzenia czy pogarszały dobrostan wewnątrzłonowy płodu, jak np. oddziaływanie czynników prozapalnych. Z drugiej jednak strony, dojrzewanie i rozwój poza organizmem matki, naraża wcześniaka na schorzenia i ich konsekwencje, których nie obserwuje się u zdrowych noworodków donoszonych, co wskazuje na istniejący związek pomiędzy niedojrzałością, rozwojem pozamacicznym i chorobą.

Przed neonatologią wciąż stoi wielkie zadanie zbadania zagrożeń czyhających na wrażliwy organizm wcześniaka, rozpoznania przyczyn i mechanizmów ich działania oraz opracowania optymalnych metod nie tylko terapii, ale i zapobiegania długoterminowym konsekwencjom zdrowotnym. Jest to zadanie o tyleż ważne, o ile trudne, mozolne i wymagające szczególnej dokładności i delikatności postępowania, uwzględniając wrażliwość obiektu obserwacji.

Przedwcześnie urodzony noworodek narażony jest na cały szereg zaburzeń i chorób, które często cechują się współwystępowaniem czy promowaniem wystąpienia kolejnych zjawisk patologicznych. Dla neonatologów wynika z tego konieczność całościowego spojrzenia na pacjenta i uwzględniania w jego ocenie wszystkich oddziałujących elementów. Wielkim sukcesem byłoby osiągnięcie umiejętności utrzymania zdrowej ciąży do terminu porodu i wyeliminowanie działających w jej okresie negatywnych czynników, które zaburzają rozwój płodu. Drogą ku temu mogą być aktualnie podejmowane badania nad czynnikami ryzyka czy jednostkami chorobowymi, które w największym stopniu wpływają na stan zdrowia populacji skrajnych wcześniaków.

Retinopatia wcześniaków (ROP) jest jedną z „flagowych” chorób, których lepsze poznanie i zrozumienie przyczyni się realnie do poprawy stanu zdrowia wcześniaków, w tym także ich wieloletniego komfortu życia. Rozpoznawana od lat, budzi nieodmiennie grozę w rodzicach najmniejszych pacjentów, niosąc ze sobą ryzyko bezpowrotnej utraty widzenia. Wprowadzenie systematycznych kontroli okulistycznych od pierwszych tygodni życia, jak również udoskonalanie metod leczenia, daje nadzieję na zażegnanie niebezpieczeństwa poważnego kalectwa. Nie jest to jednak sytuacja, która pozwala na całkowite uspokojenie i zwolnienie z dalszych działań, a wręcz przeciwnie – dotychczasowe osiągnięcia powinny mobilizować do jeszcze lepszego poznania zagrożenia i poszukiwania sposobów na jego eliminację.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska pani Doroty Bulsiewicz stanowi wzór kompleksowego podejścia do problemu medycznego, w oparciu o dobre poznanie dostępnych już faktów, postawienie istotnego pytania, zgromadzenie i opracowanie reprezentatywnego materiału i sformułowanie wniosków o znaczeniu praktycznym. Doktorantka skupiła się w swojej pracy na ciężkich postaciach retinopatii wcześniaków, analizując czynniki ryzyka jej wystąpienia oraz badając efekty stosowanego leczenia. Praca dotyczy zjawiska bliskiego neonatologom, w szczególności pracującym na oddziałach intensywnej terapii noworodka, ale także pediatrom, którzy sprawują dalszą opiekę nad

dzieckiem, i okulistom zajmującym się leczeniem schorzenia. Opracowanie to ma więc charakter interdyscyplinarny, co podkreśla znaczenie wielospecjalistycznego podejścia do chorób i zaburzeń diagnozowanych u noworodków.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Przedstawiona do oceny rozprawa zawiera łącznie 143 strony, w tym bibliografię obejmującą 274 pozycji oraz 10 diagramów, 2 schematy, 2 wykresy i 13 tabel. Praca obejmuje: spis treści, obszernie streszczenie w języku polskim i angielskim, słowa kluczowe, wykaz stosowanych skrótów, wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki i dyskusję. Rozprawę Doktorantka kończy prezentacją wniosków, spisem diagramów, schematów, tabeli i wykresów oraz spisem piśmiennictwa.

Wstęp jest imponującym przeglądem współczesnej wiedzy o retinopatii wcześniaków, przedstawionej w sposób ciekawy, wskazujący na duże zacięcie dydaktyczne Doktorantki. Poszczególne podrozdziały omawiają rozwój oka z uwzględnieniem kształtujących ten proces czynników wewnętrznych i zewnętrznych oraz patogenezę retinopatii wcześniaków z wyszczególnieniem trzech faz i regulacji naczyniotworzenia. Poznanie szczególnie tego ostatniego procesu jest kluczowe w zrozumieniu patogenezы choroby. Dr Bulsiewicz omawia epidemiologię schorzenia i czynniki ryzyka, które już zostały zidentyfikowane i były przedmiotem dotychczas podejmowanych obserwacji. Zwraca uwagę zwłaszcza na te czynniki ryzyka, które mogą być modyfikowane działaniem medycznym. Podłoże genetyczne może sprzyjać rozwojowi choroby czy wpływać na jej nasilenie, jednak modyfikacja tego faktora nie jest aktualnie możliwa, i nie wiadomo czy kiedykolwiek będzie to osiągalne w sposób skuteczny i bezpieczny. Istnieje jednak kilka innych czynników, które mogą podlegać ingerencji medycznej, takich jak sposób odżywiania, utrzymanie optymalnego poziomu nośnika tlenu (erytrocyty, stężenie hemoglobiny) czy utlenowania organizmu. Autorka opisuje powiązania pomiędzy poszczególnymi elementami tej patofizjologicznej układanki a rozwojem ROP, wskazując na ich skomplikowaną współzależność, co sprawia, że ingerencja medyczna musi być ostrożna. Ważnym czynnikiem etiologicznym są zakażenia, które odpowiadają za liczne zaburzenia w homeostazie organizmu, a ich wpływ na nieprawidłowe naczyniotworzenie siatkówkowe jest znaczący. Autorka bardzo klarownie omawia klasyfikację ROP, opisując pojawiające się w kolejnych sekwencjach zmiany w sposób pozwalający czytelnikowi na wyobrażenie ich sobie w trójwymiarowej bryle, jaką jest gałka

oczna. Podkreśla szczególnie zaburzenia zachodzące w ciężkich postaciach ROP (ROP typu I, AP-ROP). Zrozumienie na czym polega patologia w retinopatii wcześniaków, w jakich strukturach oka zachodzi, i jak przebiega, jest konieczne dla nadania odpowiedniej wagi procesom diagnostycznym, uwrażliwienie na ważkość przestrzegania ścisłych czasokresów badań i niezwłoczności w podejmowaniu leczenia. Poznanie nomenklatury stosowanej w opisie ROP pomaga w komunikacji pomiędzy okulistą a neonatologiem, angażując obie specjalności we wspólnym celu ochrony wzroku najmniejszych pacjentów.

Autorka przedstawia różne schematy działań skriningowych stosowane na świecie i wskazuje na ogólnościowy trend w kierunku wypracowania algorytmów, które pozwoliłyby na identyfikację grupy szczególnego ryzyka ciężkiej postaci ROP, chroniąc jednocześnie pozostałą populację przed nadmierną interwencją diagnostyczną. Ciekawą informacją jest opisanie roli optycznej koherentnej tomografii siatkówki, która stosowana jest w okulistyce dorosłych, ale słabo wdrożona w badaniach neonatologicznych, chociaż wielu badaczy tego tematu podkreśla, że przy jej zastosowaniu możliwa jest obiektywizacja oceny zmian ocznych i poszerzenie wiedzy o ROP. Doktorantka kończy rozdział omówieniem metod profilaktyki i leczenia ROP, kładąc nacisk na konieczność wczesnego wykrywania zmian naczyniowych i optymalizację leczenia poprzez właściwy dobór terapii lub łączenie kilku metod. Całość opracowania wstępu daje nawet słabo zorientowanemu w temacie czytelnikowi możliwość poznania problemu, zrozumienia jego przyczyny i sposobów leczenia. Jest to rozdział napisany przejrzyście, ale bazujący na naukowych podstawach, z szerokim przeglądem publikacji naukowych. Można wywnioskować, że Doktorantka nie tylko rzetelnie podchodzi do zagadnienia porządkując wiedzę i dostępne dane, ale ma szczerą chęć podzielenia się swoją wiedzą w sposób wciągający w temat, co zresztą doskonale Jej się udaje.

W rozdziale poświęconym celom pracy Autorka omawia cele szczegółowe swojej analizy, wymieniając zarówno identyfikację czynników ryzyka wystąpienia ciężkich postaci ROP, w typ AP-ROP, jak również identyfikację czynników ryzyka niepomyślnego rokowania. Celem badania była również analiza metod leczenia ROP, z uwzględnieniem konieczności reoperacji, powikłań miejscowych i inwazyjności prowadzonych zabiegów. Wymienione cele szczegółowe składają się na cel zasadniczy pracy, jakim jest neonatologiczna ocena czynników ryzyka rozwoju ciężkich postaci ROP i wyników ich leczenia. Takie sformułowanie celów ma uzasadnienie merytoryczne, pozwalające na opisanie populacji wcześniaków polskich w aspekcie ich narażenia na ciężką postać choroby. Zważając na opisywane różnice w rozpoznawalności i przebiegu ROP u pacjentów w innych krajach i w różnych

przedziałach czasowych, które Doktorantka przytoczyła obszernie we Wstępie, wydaje się jak najbardziej zasadne określenie aktualnej sytuacji populacji polskich pacjentów. Opisanie stanu obecnego będzie punktem wyjścia dla porównania wyników leczenia po wprowadzeniu ewentualnych działań korygujących schemat postępowania medycznego.

Autorka w swojej obserwacji objęła badaniem liczną grupę wcześniaków hospitalizowanych w Klinice Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka IP-CZD w latach 2007-2014. Przeprowadzając krytyczną ocenę dostępnej dokumentacji i danych podlegających analizie, ostatecznie włączyła do badania 475 pacjentów. Proces kwalifikacji przedstawiła czytelnie w postaci diagramu. Obserwowana przez Doktorantkę populacja została podzielona na podgrupy wynikające ze stopnia ciężkości ROP, jak i z uwagi na stosowaną terapię i jej wyniki. Dokonała również podziału czynników ryzyka, grupując je jako: matczyne, noworodkowe i ciążowe. Diagram podsumowujący ten podział obrazuje złożoność problemu i mnogość czynników, które są powiązane z występowaniem ROP. Autorka definiuje poszczególne czynniki ryzyka, co ma znaczenie wobec niejednokrotnie szerokich zakresów zjawisk i ich różnorodności, kryjących się pod analizowanymi pojęciami. Doktorantka z dużą dokładnością opisuje przebieg badania okulistycznego wcześniaka, jak i wykonywanych zabiegów leczniczych: laseroterapii i iniekcji doszklistkowej preparatu anti-VEGF. Rozdział kończy opis metod statystycznych użytych w opracowaniu, ze wskazaniem analizy wieloczynnikowej regresji logistycznej jako narzędzia pozwalającego, wraz z wyznaczoną krzywą ROC, na opisanie siły wpływu badanych czynników na wystąpienie ciężkich postaci retinopatii wcześniaków.

Wyniki opisane zostały na 25 stronach z zastosowaniem diagramów, wykresów i tabeli. Grupa wcześniaków z ciężką postacią ROP w liczbie 330 pacjentów, została porównana z grupą 145 pacjentów, u których rozpoznano retinopatię wcześniaków nie wymagającą leczenia. W kolejnych podrozdziałach Autorka analizuje poszczególne grupy czynników ryzyka, osobnej ocenie poddając pacjentów z rozpoznaniem AP-ROP. Ciekawym spostrzeżeniem jest brak wpływu płci na rozwój AP-ROP, podczas, gdy w grupie z ciężkim przebiegiem retinopatii płeć męska jest rozpoznawalnym predyktorem schorzenia. Gwałtowność przebiegu AP-ROP, procesu rozpoczynającego się jeszcze w okresie waskulogenezy, stymuluje do poszukiwania przyczyn kluczowych dla jej rozwoju, w nadziei na poprawę wyników leczenia. Autorka wskazuje na młodszy wiek ciążowy i konieczność częstszych transfuzji krwi, jak również dłuższe i bardziej intensywne leczenie, częstsze poważne krwawienia wewnątrzczaszkowe i dysplazję oskrzelowo-płucną, diagnozowaną niedoczynność tarczycy i zachorowania na sepsę jako istotnie częściej pojawiające się

schorzenia u wcześniaków z AP-ROP. Oczywiście część z tych patologii może wynikać z istotnie młodszego wieku ciążowego, co wskazuje na grupę ILBW (noworodków płodowych) jako najbardziej zagrożonych rozwojem AP-ROP. Również niepomyślne rokowanie w postaci ślepoty ma miejsce istotnie częściej u noworodków urodzonych poniżej 28 tygodnia ciąży i z masą ciała poniżej 750 gramów. O ile w grupie pacjentów z najcięższym rokowaniem częściej istniała konieczność długiej respiratoroterapii i podaży surfaktantu, co wynikało z głębokiej niedojrzałości organizmu dziecka i było raczej czynnikiem współistniejącym i nie podlegającym modyfikacji, o tyle zaburzenia gospodarki węglowodanowej i niedoczynność tarczycy były czynnikami potencjalnie modyfikowalnymi poprzez właściwą terapię. Chociaż niedojrzałość organizmu zaburza działanie wielu narządów i układów, to można jednak pokusić się o przypuszczenie, że wcześniejsze podejmowanie suplementacji (np. hormonu tarczycy) czy terapii (dążenie do utrzymania euglikemii i unikania gwałtownych wahań stężenia glukozy we krwi) może wpłynąć korzystnie na przebieg schorzenia okulistycznego, i jeśli nie całkowicie go wyeliminować (co obecnie wydaje się raczej mało prawdopodobne) to złagodzić jego przebieg. Porównanie metod leczenia dokonane przez Doktorantkę nie wykazało znaczących różnic, co może wynikać z różnego mechanizmu działania terapeutycznego. Podaż preparatu anti-VEGF rekomendowana jest zwłaszcza u najmniej dojrzałych pacjentów, z rozpoznaniem AP-ROP, kiedy warunki miejscowe w gałce ocznej nie pozwalają na bezpieczne i skuteczne leczenie za pomocą lasera. Wynika z tego konieczność utrzymania dużej czułości diagnostycznej w kolejnych tygodniach i miesiącach, gdyż jednorazowa podaż preparatu anti-VEGF nie jest terapią o bezterminowym zakresie działania. Skutki uboczne terapii są charakterystyczne dla poszczególnych sposobów leczenia, jednak ich częstość występowania i nasilenie są nieporównywalne z obrazem nieleczzonej ciężkiej postaci ROP, a zwłaszcza AP-ROP. Świadczą o tym na szczęście tylko incydentalne przypadki późnego rozpoznania choroby i nieoptymalnego wykorzystania możliwości terapeutycznych. Wydaje się, że intensyfikacja działań w kierunku wydłużenia ciąży i leczenie schorzeń współistniejących jest jednym ze sposobów redukcji liczby przypadków ciężkich postaci ROP.

Uzyskane wyniki Autorka poddaje szerokiej analizie w rozdziale Dyskusja. Omawiając je w kolejnych podrozdziałach i dzieląc na czynniki matczyne oraz noworodkowe, odnosi się do dostępnych w piśmiennictwie danych. Osobnej dyskusji poddaje czynniki ryzyka niekorzystnego rokowania i zbadanych przez Nią efektów leczenia ciężkich postaci ROP. Ta część pracy charakteryzuje się dużym, i bardzo wskazanym obiektywizmem i umiejętnością porównania niejednokrotnie sprzecznych doniesień. Dyskusja jest obszernym rozdziałem, w którym Doktorantka wykazuje swoją szeroką wiedzę w temacie, podkreśla istotne dla

praktyki medycznej spostrzeżenia i podsumowuje najistotniejsze wnioski wynikające z badań. Autorka odnosi się również do zalet i ograniczeń swojej pracy, co jest ważne w działalności naukowej i pozwala na identyfikację tych wątków, które wymagają dalszych badań.

Doktorantka kończy rozprawę siedmioma Wnioskami, które odpowiadają na cele badania. Wnioski są rozbudowane i mogą stanowić wskazówki postępowania dla neonatologów i okulistów opiekujących się skrajnymi wcześniakami. Naświetlają też kluczowe zagadnienia w problematyce leczenia retinopatii wcześniaków.

Piśmiennictwo w znamienitej większości jest zagraniczne. Autorka posiłkowała się zarówno najnowszymi doniesieniami, jak i klasycznymi już publikacjami w tym temacie. Odniosła się do najważniejszych dużych badań wieloośrodkowych, ale uwzględniła też doniesienia bazujące na mniejszych grupach badanych, które dają niejednokrotnie ciekawy wgląd w analizowaną tematykę.

Streszczenia w języku polskim i angielskim są obszerne i oddają treść całego przeprowadzonego badania.

Rozprawa jest napisana w sposób jasny, z użyciem nomenklatury właściwej dla poruszanego tematu okulistycznego, jednak w sposób pozwalający na dobre zrozumienie przez lekarza nie-okulistę. Dysertacja cechuje się staranną grafiką, klarownie ilustrującą uzyskane wyniki.

Uwagi recenzenta

Przedłożona do recenzji dysertacja została przygotowana bardzo starannie, z dobrym rozpoznaniem tematu i przeglądem dotychczasowych publikacji, postawieniem praktycznych pytań ukierunkowanych na rozpoznanie sytuacji medycznej w populacji polskich pacjentów leczonych w ostatnich latach, a uzyskane wyniki mają wartość poznawczą.

Wartości pracy nie umniejszają drobne pomyłki w postaci ominiętych pojedynczych słów w szyku wypowiedzi czy drobnych błędów stylistycznych.

Niewątpliwie zasadne byłoby przeprowadzenie dłuższej obserwacji pacjentów i bardziej szczegółowa analiza czynników potencjalnie wpływających na stan narządu wzroku działających poza okresem noworodkowym. Uzyskane doświadczenie ze

zrealizowanego projektu może posłużyć Doktorantce w dalszych badaniach, które z perspektywy neonatologicznej byłyby bardzo cenne.

Reasumując stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Doroty Bulsiewicz spełnia wszystkie ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim i w związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Pomnika-Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie wniosek o dopuszczenie ww. do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK

Kliniki Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Iwona Maruniak-Chudek
dr hab. n. med. Iwona Maruniak-Chudek
prof. nadzw. SUM

Dr hab. n. med. Iwona Maruniak-Chudek, prof. nadzw. SUM