



60-535 Poznań
ul. Polna 33

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Katedra Medycyny Perinatalnej

Klinika Perinatologii

Karol Marcinkowski University of Medical Sciences
Department of Perinatal Medicine

Division of Perinatology

tel: +48 (61) 8419-223

e-mail: a.mrozikiewicz@ump.edu.pl

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz

18.08.2024

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

**PT.: ZNACZENIE KOLONIZACJI CIĘŻARNYCH PACIORKOWCEM STREPTOCOCCUS AGALACTIAE TYPU B
W KONTEKŚCIE STANU POPORODOWEGO ORAZ RYZYKA WCZESNEGO ZAKAŻENIA PACIORKOWCEM
NOWORODKÓW. BADANIE WŁASNE PRZEPROWADZONE WŚRÓD KOBIET RODZĄCYCH W LATACH
2019-2022 W KLINICE POŁOŻNICTWA I GINEKOLOGII WOJEWÓDZKIEGO SZPITALA
ZESPOLONEGO W KIELCACH
LEK. ANNY ZMELONEK-ZNAMIROWSKIEJ**

Zakażenia spowodowane *Streptococcus agalactiae*, komensalnym drobnoustrojem bytującym w przewodzie pokarmowym człowieka, rzadko występują u dorosłych zdrowych osób. Niestety mogą być zagrożeniem w grupach z zaburzeniami odporności, chorobami przewlekłymi oraz u osób starszych. Grupą narażoną na wystąpienie zakażeń wywołanych przez *Streptococcus agalactiae* są również noworodki, szczególnie urodzone przedwcześnie. Zarażenie najczęściej następuje poprzez transmisję wertykalną przy przejściowej kolonizacji pochwy matki. U noworodków bakterie te mogą być przyczyną zapalenia płuc i sepsy o wczesnym początku (EOGBS) rozwijających się w pierwszym tygodniu życia lub choroby o późnym początku (LOGBS), rozwijającej się od 7 do 90 dnia życia, prowadząc do zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia dróg moczowych, choroby układu oddechowego, choroby zwyrodnieniowej stawów i zapalenia tkanki łącznej. Podkreślić należy, że choroba o wczesnym początku wiąże się z wysokim wskaźnikiem śmiertelności (około 5-7% w krajach rozwiniętych). Stąd uważam, że temat podjęty przez Doktorantkę dotyka jak najbardziej aktualnego i ważnego problemu w medycynie perinatalnej.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska ma układ typowy i obejmuje kolejno omówienie problemów w zakresie poruszanej tematyki, Cel pracy, Materiał i metodykę, Dyskusję i Wnioski. Dodatkowo praca uzupełniona jest o streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo oraz wykaz tabel i rycin.

Wstęp został bardzo starannie opracowany i przedstawia po kolei ogólną charakterystykę *Streptococcus agalactiae* typu B, klasyfikację serologiczną bakterii, znaczenie interakcji gospodarz-patogen oraz znaczenie mechanizmów obronnych i barier tkankowych w patogenezie zakażeń. Co ważne wskazano również na czynniki warunkujące przejście GBS z fazy komensalnej do patogennej oraz czynniki zjadliwości tych bakterii. Dokładnie skomentowano epidemiologię

zakażeń *Streptococcus agalactiae*, w tym wskaźniki kolonizacji. Jednym z istotnych fragmentów jest wskazanie na chorobowość i śmiertelność noworodków związaną z tym zakażeniem.

W jednym z obszernych podrozdziałów Autorka przedstawia przebieg zakażeń *Streptococcus agalactiae* w ciąży i u noworodków, jak również streszcza metody stosowane w ich diagnostyce. Nie mniej ważnym wątkiem jest omówienie przez Doktorantkę zasad i skuteczności profilaktyki antybiotykowej, rodzaju stosowanej antybiotykoterapii oraz zaleceń w tym zakresie Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. Ciekawym fragmentem jest wskazanie na metody alternatywne w profilaktyce i leczeniu zakażenia *Streptococcus agalactiae*. Istotnym fragmentem Wstępu również zwrócenie uwagi na właściwe schematy postępowania z noworodkiem przy podejrzeniu zakażenia lub rozpoznania sepsy o wczesnym początku.

Celem przeprowadzonego badania była ocena stanu poporodowego noworodków oraz analiza ryzyka wczesnego zakażenia paciorkowcowego w zależności od wyniku badania przesiewowego kolonizacji paciorkowcem *Streptococcus agalactiae* typu B przedsiionka pochwy oraz dolnego odcinka przewodu pokarmowego ciężarnych. Cel pracy został jasno sprecyzowany i zrealizowany poprzez wytyczenie kilku celi szczegółowych (ocena kliniczna stanu poporodowego noworodków, ocena wpływu kolonizacji *Streptococcus agalactiae* na częstość zakażeń wrodzonych, wpływu rodzaju zastosowanej profilaktyki na stan poporodowy noworodka, wpływu rodzaju zastosowanej profilaktyki na ryzyko wczesnego zakażenia paciorkowcowego noworodków).

W badaniu zastosowano prawidłowe kryteria włączenia i wyłączenia, przejrzyste opisanie organizacji badania oraz postawiono właściwą hipotezę badawczą, którą sformułowano w postaci krótkich zagadnień problemowych. Opis zastosowanych metod statystycznych nie budzi zastrzeżeń. Podkreślić należy, że badaniem objęto bardzo dużą grupę 2010 pacjentek podzielonych na dwie podgrupy zgodnie ze stanem kolonizacji *Streptococcus agalactiae* typu B (grupa: GBS dodatnia, GBS ujemna). W obydwu podgrupach analizowano liczne parametry kliniczne matek i noworodków, rodzaj profilaktyki antybiotykowej, wystąpienie powikłań u noworodków oraz zastosowanie antybiotykoterapii poporodowej u noworodków.

Wyniki przedstawiono w sposób bardzo klarowny, szczegółowo porównując podgrupy GBS dodatnią i ujemną z uwzględnieniem dużej liczby zmiennych (wiek matki, tydzień zakończenia ciąży, sposób zakończenia ciąży, wskaźnik masy ciała (BMI), występowanie infekcji u ciężarnych w okresie okołoporodowym, wskazania i planowość cięcia cesarskiego, przebieg ciąży, choroby współistniejące, wskazania do preindukcji porodu, zastosowanie próżniociągu). Kolejna grupa analizowanych parametrów dotyczyła noworodków, jak masa urodzeniowa noworodka, punktacja w skali Apgar, wartość pH krwi pępowinowej, a przede wszystkim możliwe powikłania u noworodków (zespół zaburzeń oddychania, częstość hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii, długość pobytu w szpitalu, rodzaje wrodzonych zakażeń, wartości CRP/PCT bez cech infekcji, zastosowanie antybiotyków tak/nie). Istotnym podrozdziałem Wyników jest analiza wpływu rodzaju profilaktyki oraz zastosowanego antybiotyku w grupie ciężarnych skolonizowanych GBS na stan noworodka po porodzie oraz ryzyko wystąpienia w tej grupie zakażenia spowodowanego *Streptococcus agalactiae* typu B. Niewątpliwie taki właśnie dobór analizowanych zmiennych pozwolił na determinację czynników wpływających na częstość kolonizacji ciężarnych *Streptococcus agalactiae* typu B oraz ocenę wpływu kolonizacji na stan noworodków.

Najważniejszymi wynikami w pracy było pokazanie, że częstość zakażeń wrodzonych u noworodków jest porównywalna w grupie matek skolonizowanych oraz nieskolonizowanych *Streptococcus agalactiae* typu B. W przypadku natomiast zastosowania pełnej profilaktyki

antybiotykowej obserwowano mniejszy odsetek noworodków bez cech infekcji z podwyższonymi wartościami CRP/PCT. Autorka pokazała również, że wskaźnik kolonizacji ciężarnych w badanej grupie wynosi 20% i jest zgodny z wcześniejszymi danymi dla populacji polskiej.

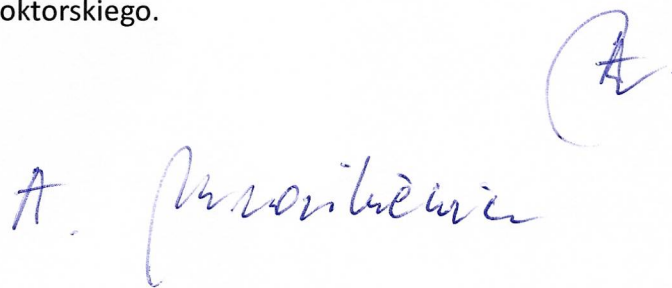
W zakresie analiz dotyczących parametrów w grupie noworodków Doktorantka wskazała, że kolonizacja matek *Streptococcus agalactiae* typu B nie była związana z większą częstością zaburzeń oddychania oraz większą częstością stosowania antybiotyków u noworodków. Dodatkowo ważną obserwacją było wskazanie, że noworodki w tej grupie nie wymagały częściej hospitalizacji oraz nie obserwowano u nich niższej punktacji w skali Apgar i obniżonej wartości pH krwi pępowinowej.

Bardzo dobrze opracowanym rozdziałem pod względem merytorycznym jest Dyskusja. W tym fragmencie Autorka zwróciła uwagę na problemy związane z częstością kolonizacji ciężarnych, strategię identyfikacji kobiet rodzących pod względem nosicielstwa *Streptococcus agalactiae* oraz polskie i światowe rekomendacje w tym względzie. Wskazano również na czynniki ryzyka kolonizacji ciężarnych paciorkowcem typu B. Doktorantka przedstawiła swoich rezultaty badań porównując je skrupulatnie do innych tego typu doniesień. Co ważne podkreśliła również wpływ kolonizacji ciężarnych *Streptococcus agalactiae* typu B na stan poporodowy noworodka. Szczegółowo Autorka odnosi się także do wpływu śródporodowej profilaktyki antybiotykowej (IAP) na częstość zakażeń u noworodków oraz omawia czułość i swoistość wskaźników takich jak CRP i PCT w diagnostyce zakażeń, jak sepsa o wczesnym początku (EOS).

Wnioski w liczbie 9 są naturalną i logiczną konsekwencją przeprowadzonych badań i odpowiadają na postawione wcześniej cele rozprawy. W opinii recenzenta Wnioski te mają dużą wartość kliniczną.

W rozprawie przedstawiono 137 pozycji piśmiennictwa z literatury polskiej i zagranicznej w znakomitej większości z ostatnich lat. Podkreśla to przede wszystkim aktualność przedstawianego problemu i świadczy o dokładności Autorki w zbieraniu materiałów merytorycznych. Wszystkie pozycje pozostają w ścisłym związku z tematyką pracy.

Podsumowując, należy podkreślić, że w dysertacji podjęto bardzo aktualny problem o dużej wartości klinicznej. Przedstawiona dysertacja pozostaje bez zarzutu pod względem merytorycznym, przedstawienia wyników i ich opracowania statystycznego oraz szaty graficznej, stanowiąc oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. W przedstawionej rozprawie Doktorantka bez wątplenia wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Rozprawa doktorska odpowiada wymaganiom określonym w przepisach (art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce t.j. Dz.U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.). W związku z powyższym mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi o dopuszczenie lek. Anny Zmelonek-Znamirowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



WNIOSEK O WYRÓŻNIENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

**PT.: ZNACZENIE KOLONIZACJI CIĘŻARNYCH PACIORKOWCEM *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* TYPU B
W KONTEKŚCIE STANU POPORODOWEGO ORAZ RYZYKA Wczesnego ZAKAŻENIA PACIORKOWCEM
NOWORODKÓW. BADANIE WŁASNE PRZEPROWADZONE WŚRÓD KOBIET RODZĄCYCH W LATACH
2019-2022 W KLINICE POŁOŻNICTWA I GINEKOLOGII WOJEWÓDZKIEGO SZPITALA
ZESPOLONEGO W KIELCACH
LEK. ANNY ZMELONEK-ZNAMIROWSKIEJ**

Jednocześnie zgodnie z prawem recenzenta, pragnę podkreślić, że w rozprawie podjęto ciągle aktualny, istotny klinicznie problem będący przedmiotem rozważań wielu towarzystw naukowych polskich i zagranicznych. Badaniami objęto bardzo dużą grupę kobiet z populacji polskiej (ponad 2 tysiące kobiet), która została bardzo dokładnie przeanalizowana z zastosowaniem dużej liczby zmiennych mających wpływ na stan poporodowy noworodka ze szczególnym zwróceniem uwagi na kobiety skolonizowane *Streptococcus agalactiae* typu B.

Niewątpliwie badanie ma dużą wartość kliniczną, a wyciągnięte wnioski mogą być przydatne w praktyce klinicznej. Dużym atutem przedstawionej dysertacji jest wstępne omówienie poruszanego zagadnienia, które przedstawia charakterystykę *Streptococcus agalactiae* typu B, zastosowanie profilaktyki antybiotykowej oraz możliwości rozwoju zakażeń spowodowanych tymi drobnoustrojami u noworodków. Wiele uwagi Autorka skupia na właściwym skринningu kobiet ciężarnych w kierunku nosicielstwa *Streptococcus agalactiae* typu B. Całość omówienia została bardzo starannie przygotowana i ma dużą wartość poznawczą, świadczy też o dużej wiedzy Doktorantki w zakresie poruszanej tematyki. Uważam, że przeprowadzone badanie może służyć do analiz porównawczych oraz w przyszłości optymalizacji postępowania klinicznego.

Ze względu na powyższe zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi o wyróżnienie przedstawionej rozprawy doktorskiej

A. Zmiloniuk