



Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka

Kierownik Kliniki

Dr hab. n. med. i n. o zdr. Paweł Krajewski

Tel. 22 32 77 406, fax 22 32 77 409, sekretariat.neonatologii@imid.med.pl

Oceniana przeze mnie rozprawa doktorska lekarza Anny Zmelonek-Znamirowskiej pod tytułem „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”, to interesująca i ważna publikacja.

Paciorkowiec z grupy B jest gram-dodatnim mikroorganizmem katalazującym bytującym w ludzkim przewodzie pokarmowym, układzie moczowym i narządach płciowych. Kolonizacja pochwy występuje przejściowo u około 18% kobiet w ciąży na całym świecie z rozpiętością od 11 do 30% zależności od regionu. Bakterie o charakterze oportunistycznym rzadko powodują chorobę u zdrowych dorosłych. Paciorkowiec z grupy B u matki w większości przypadków nie wywołuje objawów chorobowych, choć zdarzają się przypadki infekcji układu moczowego, zapalenie błony śluzowej macicy czy błon płodowych i łożyska. Może on jednak być przyczyną poważnego zagrożenia dla życia i zdrowia u osób z deficytami układu odpornościowego, taką grupą pacjentów są między innymi noworodki. Do zakażenia wertykalnego (z matki na dziecko) dochodzi wskutek migracji bakterii z pochwy do płynu owodniowego po rozpoczęciu się porodu lub po odejściu płynu obwodowego oraz w czasie kontaktu dziecka z bakterią bytującą w pochwie. Już ponad 50 lat temu *Streptococcus agalactiae* typu B został uznany za główną bakteryjną przyczynę wczesnej sepsy okołoporodowej. Zakażenie GBS stanowi około 45% wszystkich przypadków potwierdzonego mikrobiologicznie EOS wśród noworodków urodzonych w terminie i około



20% wszystkich przypadków EOS występujących w grupie niemowląt z bardzo niską urodzeniową masą ciała.

W przypadku kolonizacji dróg rodnych paciorkowcem typu B ryzyko transmisji patogenu na płód i noworodka wynosić może nawet 40-60%. Częstość rozpoznania posocznicy o wczesnym początku potwierdzonej dodatnim posiewem krwi pobranym przed 72 godziną życia u noworodków powyżej 34 tygodnia ciąży wynosi około 1%, natomiast ryzyko EOS u wcześniaków urodzonych przed 34 tygodniem trwania ciąży jest istotnie wyższe i wynosi od 4 do 16%.

Posocznica o wczesnym początku jest poważnym powikłaniem okresu okołoporodowego niosącym w sobie wiele poważnych konsekwencji ze zgonem noworodka włącznie.

Przedstawiona do recenzji praca liczy 150 stron i ma typowy układ dysertacji doktorskich. Zawiera wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusje, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo oraz spis tabel i rycin. Praca jest napisana w przejrzystej formie, a 26 tabel oraz 36 rycin w istotny sposób wpłynęły na lepsze zobrazowanie tematu. Autorka cytuje 137 pozycji właściwie dobranego piśmiennictwa. Prawidłowa forma edytorska wskazuje na dochowanie staranności przez Autora. Przedstawioną do oceny pracę czyta się dobrze i nie budzi ona zastrzeżeń, a jedynie mało znaczące uwagi.

We wstępie pracy Doktorantka szczegółowo przedstawiła charakterystykę *Streptococcus agalactiae* typu B, aspekty epidemiologiczne, kliniczne i diagnostyczne nosicielstwa paciorkowca z grupy B. Autorka podkreśliła istotnie znaczenie profilaktyki w ograniczeniu ryzyka rozwoju wczesnych zakażeń u noworodków.

Kolejne rozdziały pracy zostały poświęcone omówieniu znaczenia mikrobiomu oraz metod alternatywnych stosowanych w profilaktyce zakażenia *Streptococcus agalactiae* typu B. Dużo miejsca Doktorantka poświęciła postępowaniu z noworodkiem narażonym na ryzyko rozwoju posocznicy o wczesnym początku, wskazując na istotny problem kliniczny i diagnostyczny. Autorka słusznie zwróciła uwagę na brak jednolitych schematów



postępowania oraz zapobiegania zakażeniu w różnych krajach co w istotny sposób utrudnia analizy doprowadzające do poprawy wyników profilaktyki i leczenia infekcji związanych z paciorkowcem z grupy B. Zawarte we wstępie wyczerpujące informacje świadczą o dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktorantki i stanowią dobry punkt wyjścia do badań własnych oraz ich interpretacji podjętej w dalszej części rozprawy.

Rozdział „Cele pracy” Doktorantka podzieliła, wskazując cel główny jakim jest ocena stanu poporodowego noworodków oraz analiza ryzyka wczesnego zakażenia paciorkowcowego w zależności od wyniku badania przesiewowego kolonizacji *Streptococcus agalactiae* typu B przedsionka pochwy oraz dolnego odcinka przewodu pokarmowego ciężarnych oraz cele szczegółowe:

1. ocena kliniczna stanu poporodowego noworodków z zastosowaniem dostępnych skal oraz wyników badań dodatkowych z uwzględnieniem nosicielstwa GBSU matek,
2. ocena wpływu kolonizacji na częstość zakażeń wrodzonych,
3. ocena wpływu rodzaju zastosowanej profilaktyki na stan poporodowy noworodka,
4. ocena wpływu rodzaju została zachowanej profilaktyki na ryzyko wczesnego zakażenia paciorkowcem owego noworodków.

W rozdziale „Materiał i metody” Autorka przedstawia grupę badaną, do której włączono 2010 ciężarnych, które w okresie od czerwca 2019 do sierpnia 2022 urodziły w Klinice Położnictwa i Ginekologii Wojewódzkiego Szpitala Zespólnego w Kielcach oraz w ciąży przeszły badania prenatalne w Pracowni Badań Prenatalnych. Badana populacja została podzielona na podgrupy ze stwierdzonym brakiem kolonizacji 1607 pacjentek oraz kolonizacją *Streptococcus agalactiae* typu B 403 pacjentki.

Analizę zmiennych ilościowych wykonano wyliczając statystyki opisowe takie jak średnia, odchylenia standardowe, mediana, kwartyle oraz minimum i maksimum. Analizę zmiennych jakościowych przeprowadzono wyliczając częstości bezwzględne i procentowe wystąpienia wszystkich wartości, jakie zmienne te mogły przyjmować. Porównania wartości zmiennych jakościowych w grupach Doktorantka wykonała za pomocą testu chi-kwadrat lub



dokładnego testu Fishera, natomiast zmiennych ilościowych przy użyciu testu Manna-Whitney'a i Kruskala-Wallisa. W analizie Autorka przyjęła poziom istotności 0,05. Analizę wykonano w programie R wersja 4.3.1.

Szczegółowo przedstawiony plan badania oraz opis metod diagnostycznych i opracowanie statystyczne uzyskanych wyników nie burzą żadnych zastrzeżeń.

Wyniki pracy zostały w bardzo przejrzysty sposób zebrane w podrozdziały i zobrazowane graficznie, co ułatwia czytelnikowi odbiór.

W dyskusji Doktorantka szeroko omawia i porównuje uzyskane wyniki własne z danymi z piśmiennictwa, co świadczy o Jej ugruntowanej wiedzy w tej tematyce. Analiza porównawcza obu grup pozwoliła określić czynniki wpływające na częstość kolonizacji GBS oraz jej znaczenie w ocenie stanu poporodowego noworodka.

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka wysunęła dziewięć wniosków, które są zgodne z celami pracy:

1. Częstość występowania zakażeń wrodzonych u noworodków matek skolonizowanych GBS nie różni się od częstości ich występowania w grupie GBS ujemnej.
2. Nie zaobserwowano związku między nosicielstwem *Streptococcus agalactiae* typu B przez ciężarne a podwyższonymi parametrami stanu zapalnego bez cech infekcji u noworodków.
3. Zaburzenia oddychania po porodzie nie występowały częściej u noworodków urodzonych przez kobiety z dodatnim wynikiem badania przesiewowego w kierunku GBS.
4. Noworodki matek skolonizowanych paciorkowcem z grupy B nie wymagały części hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii noworodka.
5. Kolonizacja matek GBS nie była związana ze zwiększoną częstością stosowania antybiotyków u noworodków.



6. Noworodki urodzone przez matki z dodatnim badaniem przesiewowym w kierunku GBS nie uzyskały niższej punktacji w skali Apgar.
7. Wartość pH krwi pępowinowej nie była obniżona w przypadku kolonizacji matki GBS.
8. Rodzaj zastosowanej profilaktyki wpływa na wybrane parametry. Odsetek noworodków bez cech infekcji z podwyższonymi wartościami CRP i/lub prokalcytoniny był największy przy braku profilaktyki, a najmniejszy przy pełnej profilaktyce.
9. W badanym materiale nie można jednoznacznie ocenić wpływu zastosowanego antybiotyku na oceniane po porodowo parametry ze względu na różnicę w liczbie przypadków uniemożliwiającą wiarygodną statystycznie analizę.

Podsumowując, oceniam pracę doktorską lekarz Anny Zmelonek-Znamirowskiej pod tytułem „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 Zespólnego w Kielcach” pod głównym kierunkiem dr hab. n. med. Piotra Kaczmarka i dr n. med. Grzegorza Świercza wysoko z uwagi na wartość poznawczą i praktyczną uzyskanych wyników. Realizacja założonych celów badawczych, poprawne zastosowane metody diagnostyczne i statystyczne, a także dojrzała interpretacja wskazują, że Doktorantka jest osobą umiejącą zaplanować i rzetelnie przeprowadzić badanie naukowe, prawidłowo wyciągnąć wnioski i krytycznie omówić uzyskane wyniki.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska odpowiada wymaganiom określonym w przepisach w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.).

INSTYTUT MATKI I DZIECKA
Kierownik Kliniki
Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka

dr hab. n. med. i n. o. zdr. Paweł Krajewski