



Warszawa 4.09.2024 r.

Recenzja

pracy na stopień doktora

lekarz Anny Zmelonek-Znamiorskiej

pt. „Znaczenie kolonizacji ciężarnych paciorkowcem *Streptococcus agalactiae* typu B w kontekście stanu poporodowego oraz ryzyka wczesnego zakażenia paciorkowcowego noworodków. Badanie własne przeprowadzone wśród kobiet rodzących w latach 2019-2022 w Klinice Położnictwa i Ginekologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach.”

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska stanowi bardzo interesujące opracowanie zagadnienia związanego z istotnymi problemami klinicznymi w perinatologii. Dotyczy problemu kolonizacji ciężarnych paciorkowcem *Streptococcus agalactiae* typu B w kontekście stanu poporodowego oraz ryzyka wczesnego zakażenia paciorkowcowego noworodków.

Recenzowana dysertacja stanowi spójną monografię, która liczy 150 stron i ma typowy układ, który obejmuje: *Wykaz skrótów, Wstęp, Cel pracy, Materiał i metodyka, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Streszczenie, Summary, Piśmiennictwo, Wykaz tabel oraz Wykaz rycin.*

Wstęp liczy 50 stron, jest bardzo starannie opracowanym wprowadzeniem do badanych zagadnień. Świadczy o dużym wysiłku włożonym w staranne przygotowanie teoretyczne do przeprowadzonych badań. Doktorantka w sposób zwięzły i klarowny wprowadza w tematykę, której dotyczy dysertacja. Omawia zarówno zagadnienia kliniczne dotyczące ciąży, jak również kwestie związane z problemami zdrowotnymi noworodków. Na uznanie zasługuje zwłaszcza przedstawienie w przystępny sposób zagadnień mikrobiologicznych. Redakcyjnie jest podzielony na podrozdziały dotyczące: charakterystyki *Streptococcus agalactiae* typu B, mechanizmów



Klinika Położnictwa, Perinatologii,
Ginekologii i Rozrodczości

gospodarza ograniczających inwazyjność GBS, epidemiologii, diagnostyki, profilaktyka, znaczenia mikrobiomu oraz metod alternatywnych.

Autorka opisuje ogólną charakterystykę *Streptococcus agalactiae*, biologię i czynniki wirulencji, podwójny tryb życia *Streptococcus agalactiae*, czynniki zjadliwości i klasyfikację serologiczną *Streptococcus agalactiae*. Następnie przechodzi do znaczenia mechanizmów, obronnych i barier tkankowych w tym interakcji gospodarz-patogen w patogenezie zakażeń. Omawia wskaźniki kolonizacji *Streptococcus agalactiae* ciężarnych, chorobowość i śmiertelność noworodków związaną z paciorkowcem z grupy B, czynniki ryzyka kolonizacji ciężarnych, czynniki ryzyka wczesnego zakażenia paciorkowcowego u noworodków, drogi transmisji oraz konsekwencje zakażenia *Streptococcus agalactiae* w ciąży i u noworodków. Następnie Doktorantka przedstawia wyzwania i kontrowersje dotyczące badań przesiewowych u ciężarnych w kierunku *Streptococcus agalactiae*, aktualne stanowisko i światowe zróżnicowanie praktyk medycznych, techniki pobierania materiału podczas powszechnego badania przesiewowego, kwestie przejściowej kolonizacji *Streptococcus agalactiae* i bezobjawowej bakteriurii, kluczowe czynniki ryzyka w diagnostyce GBS u ciężarnych, nowoczesne metody testowania i ich znaczenie w okresie okołoporodowym oraz znaczenie diagnostyki dla dalszego przebiegu ciąży i możliwości postępowania,

W kolejnym podrozdziale koncentruje się na zastosowaniu i skuteczności profilaktyki antybiotykowej, kryteriach i procedurach profilaktyki antybiotykowej, rodzajach antybiotyków w profilaktyce śródporodowej, zaleceniach dotyczących antybiotykoterapii według Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, skuteczności profilaktyki antybiotykowej w zmniejszaniu chorobowości u noworodków, procedurach związanych z porodem u pacjentek skolonizowanych paciorkowcem z grupy B, powikłaniach śródporodowej profilaktyki antybiotykowej oraz kwestiach związanych ze wzrostem lekooporności i zaburzeniami mikrobioty jelitowej noworodka. Doktorantka następnie opisuje terapię mikrobiologiczną w profilaktyce i leczeniu w tym probiotyki, terapię fagową i przeszczep mikrobiomu pochwowego, a także wpływ



Klinika Położnictwa, Perinatologii,
Ginekologii i Rozrodczości

chlorku dequalinium na profilaktykę zakażenia w okresie, okołoporodowym, omawia potencjał terapeutyczny czosnku w zwalczaniu infekcji GBS, jak również kwestię szczepionek przeciwko *Streptococcus agalactiae*.

Pod koniec tej części Dysertacji Doktorantka omawia wyzwania w leczeniu i opiece zdrowotnej nad noworodkiem, schematy postępowania, zasady oceny stanu poporodowego noworodka, w tym skalę Apgar i gazometrię krwi pępowinowej jako narzędzia diagnostyczne, aż dochodzi do predyktorów infekcji i problemów dotyczących rozpoznania sepsy o wczesnym początku u noworodków.

W dysertacji zdefiniowano 1 cel główny i 4 cele szczegółowe:

Cel główny:

1) Ocena stanu poporodowego noworodków oraz analiza ryzyka wczesnego zakażenia paciorkowcowego w zależności od wyniku badania przesiewowego kolonizacji paciorkowcem *Streptococcus agalactiae* typu B przedścionka pochwy oraz dolnego odcinka przewodu pokarmowego ciężarnych.

Cele szczegółowe:

- 1) Ocena kliniczna stanu poporodowego noworodków z zastosowaniem dostępnych skal oraz wyników badań dodatkowych z uwzględnieniem nosicielstwa GBS u matek.
- 2) Ocena wpływu kolonizacji *S. agalactiae* na częstość zakażeń wrodzonych.
- 3) Ocena wpływu rodzaju zastosowanej profilaktyki na stan poporodowy noworodka.
- 4) Ocena wpływu rodzaju zastosowanej profilaktyki na ryzyko wczesnego zakażenia paciorkowcowego noworodków.

Grupę badaną stanowiło 2010 ciężarnych, które w okresie od czerwca 2019 roku do sierpnia 2022 roku urodziły w Klinice Położnictwa i Ginekologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach, i u których uprzednio przeprowadzono diagnostykę prenatalną w I i II trymestrze ciąży w Pracowni Badań Prenatalnych.



Klinika Położnictwa, Perinatologii,
Ginekologii i Rozrodczości

Zatem kryteria włączenia do badania to poród w Klinice Położnictwa i Ginekologii oraz wcześniejsze wykonanie badań prenatalnych w Pracowni Badań Prenatalnych. Natomiast kryteria wyłączenia to nieznany wynik posiewu w kierunku paciorkowca *Streptococcus agalactiae* typu B, skrajne wcześniactwo (noworodek w wieku < 28 tygodnia), ciąża wielopłodowa, nieprawidłowy wynik badań genetycznych, uzyskany prenatalnie lub poporodowo oraz stwierdzenie u noworodka wad mogących stanowić przyczynę zaburzeń oddychania.

Wyniki zostały starannie przedstawione na 31 stronach rozprawy w postaci opisowej wzbogaconej 35 rycinami i 34 tabelami.

Zastosowane metody statystyczne są poprawne. Wnioskowanie i sposób prezentacji wyników świadczą o tym, że Doktorantka dobrze orientuje się w zasadach doboru zastosowanych metod statystycznych i potrafi interpretować uzyskane wyniki.

Dyskusja stanowi właściwie omówienie wyników wykonanych badań w odniesieniu do danych literaturowych. Doktorantka wykazała się zdolnością do krytycznego analizowania własnych wyników w kontekście danych z piśmiennictwa.

Wnioski odpowiadają *Celom* postawionym w pracy. Zostały przedstawione w 9 punktach:

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 *S. 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 częściej hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii noworodka.



Klinika Położnictwa, Perinatologii,
Ginekologii i Rozrodczości

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 poporodowo parametry ze względu na różnice w liczbie przypadków uniemożliwiające wiarygodną statystycznie analizę.

Na uznanie, zdaniem Recenzenta, zasługuje potwierdzenie w wyniku przeprowadzonych badań (wniosek nr 8), że odsetek noworodków bez cech infekcji z podwyższonymi wartościami CRP i/lub prokalcytoniny był największy przy braku profilaktyki, a najmniejszy przy pełnej profilaktyce, co potwierdza zasadność stosowania profilaktyki. Pewien niedosyt budzi fakt, że potwierdziła się tylko jedna z wielu postawionych hipotez badawczych. Warto to przemyśleć, wyciągnąć wnioski i wykorzystać w planowaniu kolejnych projektów badawczych.

Piśmiennictwo obejmuje 137 pozycji, które ułożone są w kolejności cytowania. Doktorantka cytuje przede wszystkim literaturę anglojęzyczną, co świadczy o dobrym rozeznaniu w publikacjach o zasięgu ogólnościowym, a także publikacje polskojęzyczne.

Rozprawa przygotowana przez lekarz **Annę Zmelonek-Znamirowską**, której Promotorem jest dr hab. n. med. Piotr Kaczmarek, prof. ICZMP, Kierownik Kliniki Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodów oraz Diagnostyki i Leczenia Niepłodności ICZMP, a Promotorem pomocniczym dr n. med. Grzegorz Świercz, Kierownik Kliniki Położnictwa i Ginekologii WSZZ w Kielcach, stanowi samodzielne rozwiązanie postawionego problemu naukowego i potwierdza jej ogólną wiedzę teoretyczną w



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW



Klinika Położnictwa, Perinatologii,
Ginekologii i Rozrodczości

dyscyplinie naukowej, której dotyczy. Drobne błędy redakcyjne i stylistyczne nie umniejszają jej wartości merytorycznej, jednakże warto dołożyć starań, aby się ich ustrzec w przyszłości.

Dysertację przedstawioną przez lekarz Annę Zmelonek-Znamirowską, oceniam pozytywnie, pod względem merytorycznym spełnia ona ustawowe warunki, którym powinna odpowiadać praca doktorska, stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, potwierdza ogólną teoretyczną wiedzę Kandydatki i jej umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Doktorantka wykazała się samodzielną zdolnością planowania i realizacji badań naukowych oraz analiz statystycznych. Rozprawa doktorska odpowiada wymaganiom określonym w art. 187. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2023 r., poz. 742).

KIEROWNIK
Kliniki Położnictwa, Perinatologii, Ginekologii
i Rozrodczości
prof. dr. hab. n.-med. Piotr Węgrzyn