



KK-23/2024/AR

Warszawa, dnia 31.07.2024 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Przemysław Szadoka pt. „Zastosowanie amniotomii ciągłej w przypadkach ciąży powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego”.

Urodzenia przedwczesne, a szczególnie te znacznie przedwczesne przed ukończeniem 28 tygodni ciąży, są istotnym zagrożeniem dla możliwości przeżycia i prawidłowego rozwoju tych dzieci. Częstość urodzeń przed ukończeniem 28 t.c. wynosi w polskiej populacji ok. 0,5% wszystkich urodzeń, czyli obecnie ok. 1300 – 1400 urodzeń rocznie. Przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego jest jedną z najczęstszych przyczyn wystąpienia porodu przedwczesnego. Jeśli założyć, że $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$ tych przedwczesnych porodów związanych jest z pPROM, to jest to ok. 300 – 400 porodów rocznie.

Brak jest możliwości leczenia przyczynowego pPROM. Jak zminimalizować ryzyko porodu przedwczesnego, co naraża noworodka na liczne powikłania? Jak wydłużyć czas od odpłynięcia płynu owodniowego do porodu? Są to pytania domagające się odpowiedzi, a sam problem jest ważnym zagadnieniem zdrowia publicznego, szczególnie w obecnym czasie niepokojącego spadku liczby urodzeń w Polsce.

Autor zdecydował się na utworzenie grupy badanej charakteryzującej się przerwaniem ciągłości błon płodowych przed ukończeniem 23/24 tygodni, czyli przed minimalnym czasem uzyskania zdolności do życia poza organizmem matki.

Przeżywalność noworodków po pPROM przed 24 t.c. wynosi wg. Autora 20-70%. Należy sądzić, że zależy to od szeregu czynników, z których najważniejszą rolę pełni wymiar okresu latencji, liczonego od odpłynięcia płynu owodniowego do porodu, dojrzałość noworodka przy urodzeniu i obecności lub braku zakażenia płodu związanego z pPROM. Autor podaje, że w 14% przypadków, gdy pęknięcie błon płodowych miało miejsce w II trymestrze ciąży, dochodzi do samoistnego zamknięcia ubytku w błonach płodowych i dalszy przebieg ciąży jest prawidłowy. Długo trwające małowodzie/bezwodzie prowadzi do hipoplazji płuc płodu, dotyczącej zarówno rozwoju pęcherzyków, jak i tętniczek płucnych. Prawidłowy rozwój i dojrzewanie płuc płodu wymaga środowiska płynu owodniowego, a jego brak powoduje obkurczanie się macicy na płodzie, co zaburza wzrastanie płuc i ich wewnątrzmaciczne ruchy oddechowe. Po urodzeniu dochodzi do hipoksji i kwasicy, które mogą prowadzić do przetrwałego krążenia płodowego i nadciśnienia płucnego. Praca doktorska lekarza Przemysław Szadoka ma na celu podjęcie analizy porównawczej dotyczącej ciąży, porodów i stanu pourodzeniowego noworodków, w których zastosowano amniotomię ciągłą, w porównaniu do tych przypadków pPROM, które leczone były zachowawczo. Leczenie zachowawcze obejmowało antybiotykoterapię, sterydoterapię



prenatalną, tokolizę i ewentualnie neuroprotekcję siarczanem magnezu. Do celów pośrednich dysertacji, które Autor określa mianem pytań badawczych, włączonych zostało 7 zagadnień, z czego 3 dotyczą przebiegu ciąży, a 4 stanu noworodka po urodzeniu.

Materiał badany pochodził z 2 dużych ośrodków położniczych III stopnia referencji. Do badania włączono 45 pacjentek, u których zastosowano procedurę terapii w/maciczej, jaką jest infuzja ciągła sztucznego płynu owodniowego i 50 pacjentek leczonych zachowawczo. Prowadzona analiza miała charakter retrospektywny, a z dostępnego materiału Autor wybrał parametry mogące stanowić podstawę do wykonania analizy porównawczej. Krytycznie oceniam dobór najczęstszych powikłań u noworodków, gdzie w pkt.7 znajduje się zapis: hipoplazja płuc(rozumiana jako bronchopulmonary dysplasia – zahamowanie procesu tworzenia pęcherzyków płucnych, stwierdzana w badaniu klinicznym, obrazowym lub autopsyjnym). Autor wymienił tu i utożsamiał 2 różne choroby: hipoplazję płuc, która jest chorobą wrodzoną, charakteryzującą się zmniejszoną objętością płuc oraz dysplazję oskrzelowo-płucną w skrócie nazywaną BPD, która jest chorobą nabytą, o wieloczynnikowej patogenezie, w której istotne znaczenie ma toksyczne działanie tlenu podawanego po urodzeniu w mieszaninie oddechowej oraz stosowane wsparcie oddechowe. Każda z tych chorób ma swój charakterystyczny, choć różny, obraz kliniczny, obrazowy i autopsyjny. W ocenie pourodzeniowej noworodka znaczenie ma jedynie stwierdzenie hipoplazji płuc, gdyż BPD rozpoznawana jest dopiero w 36. tygodniu wieku postmenstruacyjnego, czyli w grupie badanej u noworodków żywo urodzonych dopiero po przeżyciu przynajmniej 12 tygodni.

W analizie parametrów położniczych wzięto pod uwagę wiek ciążowy w momencie odpłynięcia płynu owodniowego, wiek ciążowy w momencie porodu i czas trwania ciąży po odpłynięciu płynu owodniowego do czasu porodu, czyli t.zw. okres latencji. Średni wiek ciążowy w momencie odpłynięcia płynu owodniowego w grupie badanej wynosił 19 tygodni, a w grupie kontrolnej 20 tygodni, co przy liczebności próby jest nieznamienne statystycznie. Średni wiek ciążowy w momencie porodu w grupie badanej wynosił 25 tygodni, podczas gdy w grupie kontrolnej 23 tygodnie, a różnica jest istotna statystycznie. Rzecz jasna każde wydłużenie tak niedojrzalej ciąży poprawia szanse dziecka na przeżycie i uniknięcie najcięższych powikłań. Średni czas trwania ciąży po odpłynięciu płynu owodniowego wynosił w grupie badanej 7 tygodni, podczas gdy w grupie kontrolnej tylko 3 tygodnie. Różnica między grupami na korzyść grupy badanej jest istotna, skąd wynika, że terapia wpływa na wydłużenie czasu trwania ciąży.

W analizie parametrów noworodkowych wzięto pod uwagę wartość punktacji Apgar w pierwszej i piątej minucie życia noworodka - nie wykazały one różnic między grupą badaną i kontrolną. Wynik ten nie budzi mojego zdziwienia, gdyż stosowana powszechnie do oceny stanu urodzeniowego noworodków skala wg. Apgar jest dobrze przystosowana do oceny noworodków urodzonych o czasie, a znacznie gorzej do tych urodzonych znacznie



przedwcześnie. Zastosowanie innych skal oceny, rekomendowanych dla skrajnie niedojrzałych noworodków nie wchodziło w grę w przypadku analizy retrospektywnej.

W analizie efektów leczenia istotne znaczenie ma porównanie grupy badanej i kontrolnej pod względem niepowodzeń położniczych, tj. zgonu wewnątrzmacicznego lub okołoporodowego. Stwierdzono istotną statystycznie mniejszą liczbę zgonów w grupie leczonej amniotomiami.

W ocenie częstości najczęściej występujących powikłań u noworodków Autor zdecydował się na wybór 4 patologii: zespół zaburzeń oddychania, hipoplazję płuc, martwicze zapalenie jelit oraz deformacje układu kostno-szkieletowego. Deformacje układu kostno-szkieletowego i hipoplazja płuc mają charakter wrodzony, a więc mogą być rozpoznawane także u noworodków zmarłych wewnątrzmacicznie albo wkrótce po urodzeniu. Pozostałe jednostki chorobowe mają charakter nabyty, a więc mogą być rozpoznawane jedynie u noworodków, które przeżyły. Deformacje kostno-szkieletowe, w tym hipoplazja płuc towarzysząca dzwonowatej klatce piersiowej stanowią bezpośrednie następstwo małowodzia lub bezwodzia. Zespół zaburzeń oddychania i martwicze zapalenie jelit są częstym powikłaniem skrajnie przedwczesnego urodzenia i najogólniej mówiąc wynikają z niedojrzałości narządowej oraz zaburzeń ich funkcji, ale nie mają bezpośredniego związku z małowodziem. Analiza wykazała, że w tych przypadkach brak jest różnic statystycznie istotnych między grupami badaną i kontrolną.

Prezentację wyników Autor podsumowuje odpowiedzią na pytanie, czy zastosowanie terapii wewnątrzmacicznej poprawia późniejsze wyniki noworodkowe? Zestawienie powikłań w grupie kontrolnej z wyłączeniem zgonów jest mniej korzystne niż w przypadku grupy badanej, w której stosowano procedurę amniotomii, choć wyniki te nie różnią się w sposób istotny statystycznie. Wydaje się prawdopodobne, że w przypadku większej liczby badanych pacjentek różnice zyskałyby wymiar istotny statystycznie. Ostateczna konkluzja Autora brzmi: Zastosowanie terapii wewnątrzmacicznej w przypadku przedwczesnego odpływania płynu owodniowego może wpływać na lepszy późniejszy rozwój przeżywających noworodków. Uważam, że została sformułowana w sposób rozważny i przemyślany, a także zachęcający do dalszych badań.

Dyskusja obejmuje 40 stron maszynopisu i jest najdłuższym rozdziałem rozprawy. Znajduję w niej wiele ciekawych wątków, wśród których moją uwagę jako neonatologa zwróciło kilka:

- w wielu pracach, na które powołuje się autor brak jest badań sekcyjnych
- trudności w uzyskaniu wyników odległych, dotyczących rozwoju dzieci, co ogranicza możliwości badawcze



- badanie ruchów oddechowych płodu po amnioinfuzji (pojedyncza praca)
- podkreślenie znaczenia sterydoterapii prenatalnej dla uzyskania lepszych wyników bezpośrednich i odległych
- możliwość korzystnego działania ciągłej długotrwałej amnioinfuzji na wypłukiwanie czynników infekcyjnych w zapobieganiu płodowemu zespołowi zapalnemu FIRS

Przedstawiona w dyskusji analiza piśmiennictwa przedmiotu wskazuje na umiarkowane korzyści stosowania amnioinfuzji ciągłej, co jest zgodne z wnioskami wynikającymi z recenzowanej pracy doktorskiej.

Na podstawie przeprowadzonych przez siebie badań Doktorant wysunął 8 wniosków, które nie zostały ponumerowane. Wnioski odpowiadają na pytania badawcze sformułowane w celu pracy. Lekarz Przemysław Szadok wykazał się znajomością podjętego tematu, który ma znaczenie poznawcze i praktyczne. Rozwiązał postawione sobie zadania, choć nie miał dużego oparcia w istniejącym już piśmiennictwie.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska lek. Przemysława Szadoka pt. „Zastosowanie amnioinfuzji ciągłej w przypadkach ciąży powikłanych przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego ma znaczenie w rozwiązywaniu złożonego i trudnego zagadnienia, jakim jest postępowanie w przedwczesnym, prowadzącym do małowodzia, odpływaniu płynu owodniowego. Oceniam ją pozytywnie i stwierdzam, że odpowiada wymaganiom określonym w przepisach, tj. art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późniejszymi zmianami). Uważam, że po wprowadzeniu niezbędnych poprawek w postaci oddzielenia przypadków hipoplazji płuc od dysplazji oskrzelowo-płucnej oraz poprawek semantycznych (noworodek jest po urodzeniu, a nie po porodzie; po porodzie jest jego mama, a umieralność znaczy co innego, niż śmiertelność) praca powinna zostać opublikowana. Mam nadzieję, że prowadzone w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi wieloletnie badania na temat możliwości i ewentualnych korzyści leczenia małowodzia będą kontynuowane.

KONSULTANT KRAJOWY
w dziedzinie neonatologii
Prof. dr hab. med. Ewa Helwich