



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Klinika Neonatologii

Kierownik; prof. dr hab. med. Barbara Królak-Olejnik

Wasze pismo z dnia:

Wasz znak:

Nasz znak:

Data

WL-30/ /24

Wrocław 23.04.2024

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Jacka Lipy, pt.:

**„Ocena skuteczności działań prewencyjnych celem redukcji częstotliwości sepsy
o późnym początku oraz kolonizacji szczepami alarmowymi w oddziale
intensywnej terapii noworodka”**

Której promotorem jest prof. dr hab. n.med. Mirosław Wielgoś

1). Ocena merytoryczna

a) Trafność podjętej tematyki badawczej i jej oryginalność

Sepsa jest jedną z głównych przyczyn zachorowalności, ale również zgonów wśród noworodków urodzonych przedwcześnie na całym świecie. Częstość występowania późnej sepsy wynosi do 20% wśród noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała, przy czym 40% noworodków z ekstremalnie małą masą przechorowuje więcej niż jedną sepsę w trakcie hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii. Postęp jaki dokonał się w ostatnim dwudziestolecu zarówno w perinatologii, jak i neonatologii umożliwia przeżycie, również w Polsce, najmniejszym i najbardziej niedojrzałym wcześniakom. Konieczna jest jednak długotrwała hospitalizacja, często kilkumiesięczna, co związane jest także z kolonizacją bakteryjną florą szpitalną, cechującą się znaczną lekoopornością. Pomimo szeroko wdrażanych działań profilaktycznych wiele wcześniaków nie wraca do zdrowia, rozwija ciężkie zaburzenia neurorozwojowe.

Dane z kontroli NIK wskazują, iż problem zakażeń szpitalnych dotyczy co najmniej 400 tys. pacjentów rocznie, a związane z tym koszty szacuje się na ok. 5 mld PLN rocznie. Mimo, iż problem dotyczy jedynie części pacjentów, koszty leczenia z tym związane są ogromne i najczęściej są one zawarte w łącznych kosztach ponoszonych przez szpital. Nadzór nad zakażeniami szpitalnymi, określenie czynników etiologicznych zakażeń oraz ich wrażliwości na leki, jest nieodłącznym elementem pracy współczesnego szpitala. Polskie Towarzystwo Zakażeń Szpitalnych od wielu lat ocenia parametry mikrobiologiczne, wprowadza nowe programy nadzoru poprzez systemy rejestracji zakażeń w polskich szpitalach. Skuteczna

redukcja zakażeń, to mniejsze koszty działania placówek ochrony zdrowia oraz większe bezpieczeństwo epidemiologiczne personelu medycznego oraz pacjentów. Szczególnie istotne jest opracowanie standardów postępowania aseptycznego, które umożliwiłyby redukcję zakażeń wewnątrzszpitalnych w placówkach hospitalizujących najmniejszych pacjentów. Opracowanie procedur zapobiegawczych i edukacja personelu ale również rodziców jest bardzo ważna w oddziałach patologii i intensywnej terapii noworodka. Wybór tematu rozprawy doktorskiej lek. Jacka Lipy uważam zatem za zasadny i szczególnie istotny dla prewencji zakażeń, ale również kolonizacji bakteryjnej noworodków urodzonych hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii.

b) Ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla praktyki i nauki

Badaniem obserwacyjnym objęto noworodki urodzone w Uniwersyteckim Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (UCZKiN WUM). Grupę kontrolną stanowiły noworodki urodzone w latach 2017-2018 (przed wprowadzeniem procedur i szkoleniem personelu), a grupę badaną noworodki urodzone w latach 2021-2022 (po opracowaniu stosownych procedur i działań prewencyjnych). Szkolenie ANTT dla lekarzy, pielęgniarek i położnych prowadził certyfikowany trener z Wielkiej Brytanii. Dotyczyło przeprowadzenia najczęstszych procedur wykonywanych na OITN techniką ANTT - www.antt.org. Procedura „Strefy Pacjenta” została opracowana celem ograniczenia transmisji bakterii między pacjentami. Warto omówić szerzej wdrożone procedury oraz formę i szkolenia personelu, a także czas jaki był konieczny do wdrożenia procedur. Oceniano częstość występowania sepsy późnej oraz kolonizacji bakteryjnej noworodków urodzonych przed 32 tygodniem ciąży. Analiza danych miała na celu identyfikację grup ryzyka rozwinięcia sepsy późnej - określenie wieku ciążowego poniżej którego ryzyko wzrasta, oraz ustalenie czasu hospitalizacji stanowiącego ryzyko kolonizacji patogenną florą bakteryjną.

Analizując dane z lat 2021-2022 stwierdzono niższy wskaźnik sepsy późnej niż w latach 2017-2018. Podjęte działania prewencyjne miały również wpływ na redukcję występowania innych zakażeń i stwierdzanych patogenów alarmowych. Wykazano, że grupą ryzyka sepsy późnej są noworodki urodzone przed ukończeniem 32 tygodnia ciąży. Hospitalizacja w oddziale intensywnej terapii trwająca dłużej niż 21 dni, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem kolonizacji bakteryjnej.

Uzyskane wyniki są bardzo interesujące, dotyczą bowiem dwóch populacji najmniejszych pacjentów urodzonych w odstępie 5-letnim, w jednym ośrodku klinicznym po wprowadzeniu korzystnych procedur i szkoleniu personelu w tym zakresie. Zaprezentowane zostały również dane demograficzne i kliniczne obu grup pacjentów. Przede wszystkim więcej porodów odbywało się za pomocą cięcia cesarskiego (82,7% vs. 77,4%) , niższy był odsetek ciąż pojedynczych (51,5% vs. 62,3%). Znacznie rzadziej zakładano u noworodków hospitalizowanych w OITN wkłucia centralne, również czas ich utrzymania/stosowania był krótszy. W grupie badanej obserwowano niższy odsetek *K. Pneumoniae* (47,5% vs. 71,4% w grupie kontrolnej) i wyższy odsetek *E.Coli* (35,0% vs. 28,6% w grupie kontrolnej). W grupie badanej wykryto również: *P.Aeruginosa* (n = 2), *E.Cloacae* (n = 4) i *S.Aureus* (n = 1), które nie były rozpoznane w grupie kontrolnej. W grupie badanej dominującym patogenem wywołującym LOS był *S.Agalactiae* (n = 5 / 55.6%), mimo częściej zastosowanej pełnej profilaktyki antybiotykowej GBS w tej grupie (p < 001). Odsetek dzieci, u których stosowano antybiotykoterapię był o 54% niższy w grupie badanej, RR = 0,46, CI95 [0,32;0,64], p < 0,001; również niższy o 45% był odsetek dzieci, u których stosowano antybiotykoterapię empiryczną, RR = 0,55, CI95 [0,47;0,66], p < 0,001. Ponad połowa dzieci była karmiona w sposób mieszany (65,8%). Mniej liczna była grupa noworodków karmionych pokarmem naturalnym i wzmocniaczem pokarmu (20,6%), a jeszcze mniej noworodków było karmionych wyłącznie pokarmem

naturalnym (11,4%). Niestety wykazano stosunkowo niski odsetek kobiet, które otrzymały pełny kurs steroidoterapii prenatalnej - w latach 2017-18 (88.1%) w stosunku do 2021-22 (60.1%). Warto zastanowić się nad mniejszą grupą w ciągu 5 lat kobiet objętych opieką perinatalną.

c) Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Przedstawiona rozprawa doktorska jest napisana poprawnie pod względem formalno-językowym, wymaga jednak szeregu korekt stylistycznych. Doktorant nie ustrzegł się przed błędami literowymi, typograficznymi i interpunkcyjnymi, o których wspominam z obowiązku recenzenta, jednak nie wpływają one na ocenę merytoryczną pracy.

2). Ocena metodologiczna pracy

a) Dobór literatury, umiejętność wykorzystania źródeł

Wszystkie publikacje cytowane w rozprawie doktorskiej zostały prawidłowo dobrane i świadczą o dużych umiejętnościach Doktoranta w korzystaniu ze źródeł naukowych. Konieczne jest jednak ujednolicenie formatu cytowań zgodnie z systemem vancouverskim - NLM (National Library of Medicine) i uzupełnienie danych dotyczących numeru czasopisma i stron.

b) Poprawność formułowania problemów i hipotez (założeń badawczych)

Lek. Jacek Lipa we wstępie rozprawy doktorskiej właściwie przedstawił założenia badawcze. Przedstawił bardzo szczegółowo sepsę późną u noworodków, przyczyny i czynniki ryzyka. Omówił zakażenie krwi związane z obecnością centralnego cewnika żylnego (CLABSI - central line associated bloodstream infection) u noworodków. Przedstawił możliwe dostępy centralne konieczne podczas leczenia dla podaży leków i żywienia pozajelitowego. Zwrócił uwagę na rekomendacje dotyczące usunięcia lub zmiany cewnika w celu minimalizacji powikłań infekcyjnych. Patogeny alarmowe i ich oporność na antybiotyki uznana została przez CDC za zagrożenie dla zdrowia publicznego. Szczególnego znaczenia nabierają te dane w OITN, zwłaszcza w grupie pacjentów urodzonych przedwcześnie. Noworodki charakteryzuje niedojrzałość układu odpornościowego, a jednocześnie długotrwała konieczność hospitalizacji i stosowania licznych inwazyjnych procedur medycznych. Szczególnie istotne są metody prewencji zakażeń szpitalnych i transmisji patogennej flory bakteryjnej. Przedstawił zalecenia WHO dotyczące higieny rąk i znaczenia dla ograniczania zakażeń. Omówił zasady promowane przez ASAP - Association for Safe Aseptic Practice - dotyczące wiedzy na temat aseptyki. Korzystne efekty wprowadzenia zasad ANTT - Aseptic Non-Touch Technique obserwuje się nawet do 4 lat od wdrożenia wybranych schematów postępowania. Zwrócił uwagę na konieczność stosowania racjonalnej antybiotykoterapii, probiotyki i wczesne żywienie enteralne mlekiem własnej matki jako czynniki redukujące ryzyko zakażeń wśród noworodków urodzonych przedwcześnie. Natomiast wdrożenie „strefy pacjenta” ma na celu ograniczenia transmisji bakterii i ryzyka zakażeń wewnątrzszpitalnych.

Cel główny oraz cele szczegółowe zostały w dysertacji jasno sformułowane. Wnioski w pełni odpowiadają postawionym celom pracy, znajdując podparcie w zaprezentowanych wynikach.

c) Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania

Dobór metod i narzędzi badawczych jest prawidłowy. Zostały również opisane bardzo szczegółowo w rozdziale Materiał i metody. Badaniami objęto noworodki urodzone w Uniwersyteckim Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (UCZKiN WUM). Grupę kontrolną stanowiły pacjenci urodzone w latach 2017-2018 (przed wprowadzeniem procedur i szkoleniem personelu), a grupę badaną - urodzone w latach 2021-2022 (po opracowaniu stosownych procedur i działań prewencyjnych). Czas obserwacji obejmował okres od porodu do wypisu ze szpitala, przekazania na stałe do innego szpitala lub zgonu. Kryterium wyłączenia z badania był poród lub przekazanie z innego szpitala, transport do innego ośrodka referencyjnego celem konsultacji, diagnostyki lub leczenia, a następnie ponowne przyjęcie do pierwotnego oddziału. Brakuje jednak danych dotyczących wszystkich noworodków hospitalizowanych w OITN w badanym okresie, uwzględniających masę ciała i wiek urodzeniowy oraz problemy kliniczne, a na podstawie kryteriów wyłączenia prezentacji pacjentów nie objętych badaniem. Metody statystyczne w pracy zostały dobrane właściwie.

d) Poprawność układu pracy i struktury podziału treści

Układ pracy i struktura podziału treści odpowiada standardom prac doktorskich mających formę monografii prezentującej oryginalne wyniki pracy własnej. Rozprawa liczy 98 stron, składa się ze spisu treści, wykazu skrótów, wykazu tabel i rycin, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstępu, założeń i celu pracy, materiału i metodyki badań, opisu uzyskanych wyników, dyskusji i wniosków końcowych.

Wstęp podzielono na kilka podrozdziałów, w których omówione zostały definicja sepsy późnej, czynniki ryzyka zakażeń u noworodków oraz patogeny najczęściej będące przyczyną zakażeń szpitalnych. Warto byłoby poszerzyć podrozdział dotyczący diagnostyki, która zwłaszcza u noworodków urodzonych przedwcześnie stanowi szczególnie istotny problem i wymaga różnicowania ze schorzeniami nieinfekcyjnymi ze względu na mało specyficzne objawy kliniczne i nie zawsze dodatni posiew krwi. Doktorant zwrócił uwagę, że wśród czynników ryzyka ważne miejsce zajmują cewniki centralne konieczne dla prawidłowego leczenia w OITN, a jednocześnie stanowiące istotny czynnik zakażeń krwi (CLASBI). Bardzo szczegółowo omówił metody prewencji zakażeń szpitalnych i transmisji patogennej flory bakteryjnej w oddziałach neonatologicznych. Warto by uzupełnić znaczeniem szpitalnych zespołów epidemiologicznych i rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Zakażeń Szpitalnych. W następnej części rozprawy Doktorant bardzo ogólnie opisał grupę badaną, ale charakterystykę umieścił we wstępnej części wyników. Warto przedstawić ją w opisie grupy badanej w trakcie publicznej obrony.

Całość pracy podsumowują dobrze sformułowane wnioski, w których Doktorant odpowiedział na przedstawione cele pracy badawczej.

Następną część pracy stanowi cytowane piśmiennictwo w ilości 111 pozycji. Kolejnymi elementami rozprawy są załączniki - procedura obowiązująca w Uniwersyteckim Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka WUM - Strefa pacjenta w OITN, 5 momentów higieny rąk według WHO – warto byłoby jednak przedstawić wersję polskojęzyczną i CRF - formularz oceny działań prewencyjnych z danymi dotyczącymi zarówno matki jak i noworodka. Ostatnią częścią dysertacji jest opinia Komisji Bioetycznej (Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym uznała badanie za zgodne z zasadami etyki badań naukowych, wyrażając pozytywną opinię o numerze AKBE/59/2023).

e) Uwagi i propozycje

Z obowiązku Recenzenta muszę zwrócić uwagę na niedociągnięcia dotyczące głównie potocznych określeń medycznych oraz błędów stylistycznych:

str. 13. Zakażenie opon mózgowo-rdzeniowych wika 5% LOS, podczas których wykonano punkcję lędźwiową. LOS wpływa również niekorzystnie na postnatalne zaburzenia wzrastania, wywołane przez stan zapalny oraz modyfikację żywienia u noworodków w stanie ciężkim w przebiegu zakażenia.

Str. 15. Mimo powszechnej wiedzy na temat aseptyki i zasad jej przestrzegania, odnotowywany jest wciąż niski *compliance* wśród pracowników ochrony zdrowia.

Str. 20 Badania wykonano w Uniwersyteckim Centrum Zdrowia i Kobiety

Str. 25 (Tab. 1.) Charakterystyka grupy kontrolnej pod względem płci dziecka oraz w zakresie przebiegu ciąży

Str. 28 Leczenie LOS trwała średnio...

Str. 30 i 37 (Tab. 3. i 6.) Karmienie parenteralne i żywienie parenteralne, wymaz z odbytu - patogeny *Pneumoniae*

Str. 36. wkłucia centralnego stosowano łącznie u 21,9% dzieci

Str. 46 karmienie parenteralne - wielokrotnie powtarzane na kolejnych stronach (medyczne określenia dotyczące żywienia w oitn - terapią żywieniową, obejmującą żywienie enteralne i parenteralne)

Wielokrotnie powtarzane sepsa LOS (skrót LOS oznacza sepsę późną)

Str. 68 czas spędzony na OIT/PN - korzystniej napisać czas hospitalizacji w OIT

Str. 70 długość pobytu raczej czas hospitalizacji (w opisie ryc. 17.)

Str. 75 ...rodziły się dzieci z niższą punkcją w skali Apgar, niż te niż w grupie kontrolnej w: pierwszej, trzeciej i piątej minucie życia...

Str. 76 ...można było to również zaobserwować w niniejszym badaniu obserwacyjnym.

Str. 77. Opisane podjęte działania prewencyjne uzyskały pozytywny efekt w redukcji LOS, jednak nie wyeliminowały problemu całkowicie.

Str. 79. ...pacjenci OITN są wyeksponowani na bardzo dużą liczbę kontaktu fizycznego z rękami personelu medycznego ...

Str. 81. Miało to odbicie pod postacią zmiany stopnia zabezpieczenia ochrony osobistej personelu.

Liczne błędy dotyczącą formy cytowania publikacji, dwukrotnie powtórzono pozycje piśmiennictwa 2. i 28. (Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection HE INCREASED SURVIVAL OF EX [Internet]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>) oraz 66. i 82. (Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human Milk Feedings and Infection Among Very Low Birth Weight Infants [Internet]. 1998. Available from: <http://www.>)

3. Wniosek końcowy

Rozprawa doktorska lek. J. Lipy stanowi oryginalny dorobek naukowy oraz porusza istotne i aktualne problemy zarówno kliniczne, jak i epidemiologiczne. Doktorant wykazał się gruntowną znajomością piśmiennictwa z zakresu tematyki pracy. W sposób umiędzynaplanował część

oryginalną swoich badań, poprawnie formułując cele oraz dokumentując wnioski. Przedstawiona dyskusja dowodzi umiejętności krytycznej interpretacji wyników oraz zdolności prezentacji racjonalnych wniosków na podstawie przeprowadzonych analiz. Rozprawa doktorska lek. J.Lipy to wartościowe opracowanie naukowe, dostarczające nowych dla wiedzy klinicznej danych, które uzasadniają konieczność kontynuacji badań w tym zakresie. Prezentuje zarówno walory poznawcze, praktyczne, jak również świadczy o dobrej umiejętności formułowania zadań badawczych i organizacji warsztatu naukowego. Uwagi krytyczne i pytania nie mają wpływu na ocenę przedstawionej do recenzji pracy.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Jacka Lipy, pt.: „Ocena skuteczności działań prewencyjnych celem redukcji częstotliwości sepsy o późnym początku oraz kolonizacji szczepami alarmowymi w oddziale intensywnej terapii noworodka” spełnia merytoryczne i formalne wymogi i stawiane na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu oraz spełnia warunki określone w art.187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj.Dz.U. 2018 poz.1668).

Mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Jacka Lipę do dalszych etapów przewodu doktorskiego.