



Instytut Matki i Dziecka

Dr hab. n med. Magdalena Rutkowska, prof. IMiD
Kierownik Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii
Noworodka

Institute of Mother and Child
L'Institut de la Mère et de l'Enfant

Warszawa 20/09/2022

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. med. Marty Młodawskiej stanowiąca cykl publikacji pt. „Wpływ wybranych procedur i powikłań okołoporodowych na stan kliniczny noworodka oraz na wartości gazometryczne krwi pępowinowej”

W ostatnich 20 latach dzięki ogromnym postępom w perinatologii umieralność okołoporodowa (5,3 promila w 2020 roku) i noworodkowa (2,3 promila w 2020 roku) uległy obniżeniu i obecnie stawiają Polskę wśród dobrze rozwiniętych krajów europejskich. Od tej pory bardzo zwraca się uwagę na poprawę jakości standardów obejmujących okres ciąży (m. innymi monitorowanie w tym KTG, podaż steroidów oraz siarczanu magnezu matce w przypadku zagrażającego porodu przedwczesnego) oraz stan noworodka po urodzeniu w tym tzw. „złota godzina” rozpoczynającą się na sali porodowej. Pierwsza godzina w życiu noworodka to okres, podczas którego dochodzi do wielu przemian fizjologicznych niosących ryzyko powikłań, a nawet zgonu. Czynności wykonywane podczas pierwszych minut po urodzeniu w przypadku zidentyfikowania problemów z adaptacją do życia pozałonowego obejmują stabilizację i utrzymanie temperatury, zapewnienie drożności dróg oddechowych, prawidłowego oddychania i krążenia. Istotne jest też uzyskanie w razie potrzeby szybkiego dostępu naczyniowego. Jednocześnie monitoruje się stan pacjenta, w tym czynność serca, saturację, temperaturę i odpowiedź na czynności stabilizacyjne i ewentualnie podjętą resuscytację. Podkreśla się konieczność ostrożnej rekrutacji płuc i kontroli stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej.

Do oceny noworodka w pierwszych minutach po urodzeniu służy do dziś punktowa skala Apgar opracowana w 1952 roku przez doktor Virginię Apgar. Ma ona na celu wykrycie dzieci wymagających specjalnego postępowania dla zachowania życia. Skala ta powstała w proteście przeciwko postępowaniu personelu oddziałów położniczych z noworodkami, które arbitralnie zostały uznane za nie rokujące przeżycia. Mimo, że od tamtej pory minęło już 70 lat jest ona nadal używana na salach porodowych w całym świecie, a w niektórych sytuacjach klinicznych



Instytut Matki i Dziecka

Dr hab. n med. Magdalena Rutkowska, prof. IMiD
Kierownik Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii
Noworodka

Institute of Mother and Child
L'Institut de la Mère et de l'Enfant

jest jedną z podstaw decyzji terapeutycznych (np. wskazanie do zastosowania hipotermii leczniczej u noworodka w przypadku ciężkiego niedotlenienia po urodzeniu). Jednocześnie, mając już tak długoletnie doświadczenie w jej stosowaniu wiele publikacji światowych wskazuje, że jest ona niewystarczającym narzędziem prognostycznym w stosunku do rozwoju neurologicznego dziecka w przyszłości.

Za obiektywny wskaźnik dobrostanu noworodka uznawany jest wynik badania gazometrycznego pobranego z krwi pępowinowej bezpośrednio po urodzeniu. Dlatego większość Towarzystw Naukowych wymienia listę patologii przy stwierdzeniu których wskazane jest wykonanie tego badania. Zaleca się pobieranie krwi z tętnicy pępowinowej, bo to ona najbardziej odzwierciedla stan utlenowania noworodka i podawanie wartości pH oraz niedoboru zasad (BE). Biorąc pod uwagę trudności techniczne w pobieraniu gazometrii z tętnicy pępowinowej oraz wymaganego specjalnego aparatu do jej oceny, w rekomendacjach podawane są także wartości dla krwi żyłnej, choć dowiedzonym jest, że są one bardziej odzwierciedleniem stanu matki niż noworodka po urodzeniu.

Połączenie obu tych metod (ocena punktacji Apgar i pH z krwi pępowinowej) w celu dogłębniejszej oceny stanu noworodka po urodzeniu, a przede wszystkim ewentualnego niedotlenienia wewnątrzmacicznego i/lub okołoporodowego było już nie raz badane. Temat natomiast jaki podjęła doktorantka dotyczący wpływu wybranych procedur wykonywanych u kobiety ciężarnej (preindukcja porodu) oraz patologii w postaci występowania konfliktu pępowinowego na stan kliniczny noworodka oraz na wartości gazometryczne krwi pępowinowej wydaje się ciekawy. W ostatniej pracy poszukiwano korelacji uzyskanej punktacji Apgar w 1,5 i 10 min życia z wartościami gazometrycznymi krwi pępowinowej u noworodków urodzonych w stanie średnim i ciężkim.

Przedstawiona do recenzji praca zawiera 87 stron maszynopisu i składają się na nią 3 publikacje w języku angielskim wraz z dołączonym tłumaczeniem na język polski, komentarz do cyklu publikacji oraz streszczenie w języku polskim i angielskim. Doktorantka dołączyła też zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań oraz zgodę autorów poszczególnych prac



Instytut Matki i Dziecka

Dr hab. n med. Magdalena Rutkowska, prof. IMiD
Kierownik Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii
Noworodka

Institute of Mother and Child
L'Institut de la Mère et de l'Enfant

na wykorzystanie publikacji w rozprawie doktorskiej. Piśmiennictwo zbiorcze jest skąpe, zawiera tylko 33 pozycje w tym tylko 6 pozycji opublikowanych po 2020 roku (w tym 3 artykuły autorki). Brak jest także tabeli skrótów.

Prace miały charakter jednoosobowy, obserwacyjny, retrospektywny. Dane do publikacji zostały pozyskane z dokumentacji medycznej Kliniki Położnictwa i Ginekologii oraz Kliniki Neonatologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach. Zwraca uwagę, że krew pobierana do oceny równowagi kwasowo-zasadowej była pobierana z żyły pępowinowej, jako obowiązujący standard w tutejszym ośrodku. Na przeprowadzenie badań wyraziła zgodę Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Jana Kochanowskiego w Kielcach.

Pierwsza praca zatytułowana „*Dinoprosone vaginal insert vs Foley catheter in labor induction. Observational study*” została opublikowana w *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology* (2021;48,3:665-69) (IF-0,146), a Doktorantka jest jej drugim autorem. Celem tej pracy było wyjaśnienie, czy na stan kliniczny noworodka i/lub wartości gazometryczne krwi pępowinowej może mieć wpływ sposób preindukcji porodu u pacjentek mających do niej medyczne wskazania. Do badania włączono 456 pacjentek (u 100 z nich -preindukcja przez podaż dopochwową dinoprostinu; u 356 z nich-stosowano wewnętrzny cewnik Foleya). Na podkreślenie zasługuje, że w przedstawionej pracy udanej analizie poddano 99,7% pobranych próbek z krwi pępowinowej. Wykazano, że liczba noworodków urodzonych w stanie średnim i ciężkim (pkt Apgar<8 pkt) w obu grupach nie różniła się istotnie statystycznie. Ważnym podkreślenia jest fakt, że żadne z dzieci nie urodziło się z pH<7,0 oraz nie było poddane hipotermii leczniczej. W dyskusji Doktorantka zwraca uwagę, że ważnym aspektem, który należy brać pod uwagę przy ocenie metody preindukcji jest zadowolenie pacjentki ze stosowanej metody, a w dotychczasowym piśmiennictwie jest mało informacji na ten temat. Niestety ze względu na retrospektywny charakter przedstawionej pracy nie było możliwości zbadania tego problemu.

Druga praca zatytułowana „*The Relationship between Nuchal Cord and Adverse Obstetric and Neonatal Outcomes: Retrospective Cohort Study*” została opublikowana



Instytut Matki i Dziecka

Dr hab. n med. Magdalena Rutkowska, prof. IMiD
Kierownik Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii
Noworodka

Institute of Mother and Child
L'Institut de la Mère et de l'Enfant

w *Pediatric Reports* 2022,14:40-47 (IF-0,96), a Doktorantka jest jej pierwszą autorką. Celem pracy była ocena prewalencji konfliktu pępowinowego (nuchal cord – NC) oraz jego wpływu na wyniki okołoporodowe i postępowanie położnicze. Do grupy badanej włączono 1467 pacjentek, NC odnotowano u 353 z nich (24%), co nie odbiega od danych wynikających z piśmiennictwa (19-24%). Wyniki badania dowodzą, że wystąpienie NC wiąże się ze zwiększonym ryzykiem obniżonej punktacji Apgar (0-7 pkt) w 1 min życia, ale nie zwiększa ryzyka wystąpienia obniżonej wartości pH z krwi pępowinowej. Porównując to z innymi badaniami Doktorantka zwraca uwagę, że dane na ten temat są sprzeczne. Schaffer i wsp. wykazali znacząco częstsze występowanie wyników tętnicznej gazometrii pępowinowej w grupie noworodków z NC. Wydaje się, że wniosek dotyczący pH z krwi pępowinowej pobieranej z żyły w prowadzonym przez Doktorantkę badaniu należy więc interpretować z dużą ostrożnością. W ciekawie prowadzonej dyskusji Doktorantka cytuje bardzo dużą pracę z 2020 roku (na niespełna ćwierć miliona pacjentek), w której nie wykazano różnic w śmiertelności dzieci pomiędzy pacjentami ze zdiagnozowanym NC i bez NC. A metaanaliza obejmująca 145 badań wykazała zwiększone ryzyko obumarcia w/macicznego w przypadku wystąpienia wężła prawdziwego na pępowinie.

Trzecia praca zatytułowana „*Relationship between Apgar score and umbilical cord blood acid-base balance in full-term and late preterm newborns born in medium and severe conditions*” została opublikowana w *Ginekologii Polskiej* 2022;1:57-62 (IF-1,21), a Doktorantka jest jej pierwszą autorką. Celem pracy była ocena czy u noworodków urodzonych w średnim i ciężkim stanie klinicznym widoczne są również odchylenia w wartościach biochemicznych gazometrii pobranej z krwi pępowinowej. Do badania włączono 141 noworodków urodzonych z ciąży pojedynczej w wieku ciążowym 35 tygodni i powyżej z punktacją Apgar <7 w 1 min życia, bez wad rozwojowych. Następnie noworodki podzielono na 4 podgrupy w zależności od stopnia inwazyjności postępowania wspomagającego oddychanie w ciągu 15 min od urodzenia. Liczebności uległy więc znacznemu zmniejszeniu, a w grupie IV (noworodki wymagające resuscytacji) znalazło się jedynie 2 dzieci. Z pracy wyciągnięto 3 wnioski, które omówię wraz z uwagami z mojej strony.



Instytut Matki i Dziecka

Dr hab. n med. Magdalena Rutkowska, prof. IMiD
Kierownik Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii
Noworodka

Institute of Mother and Child
L'Institut de la Mère et de l'Enfant

Ogólnie tę pracę oceniam najniżej z przedstawionych przez Doktorantkę. Liczebność populacji jest niewielka, w szczególności, gdy podzielono noworodki na poszczególne podgrupy. Po drugie widać w niej najbardziej, jak pobieranie badań z żyły pępowinowej, może być trudne do interpretacji, a być może i zafałszowywać wyniki, bo jak słusznie podkreśla w dyskusji Doktorantka ...” krew płynąca żyłą pępowinową odzwierciedla stan mieszany/wydajność łożyska tj. równowagę kwasowo-zasadową matki i dziecka”. Jednocześnie Doktorantka tłumaczy, że “w naszym ośrodku standardem jest pobieranie krwi do badań gazometrycznych z żyły pępowinowej ze względu na łatwość identyfikacji naczynia i pobrania”. W badaniach naukowych powinniśmy starać się przestrzegać najwyższych standardów, a więc w tym przypadku pobierać badania gazometryczne z tętnicy pępowinowej, choć zdaję sobie sprawę, że ze względu na fakt, że było to badanie retrospektywne, było to niemożliwe.

Wniosek nr 2 w pracy brzmi: „Istnieje niska korelacja pomiędzy stanem klinicznym noworodka po porodzie z większością parametrów równowagi kwasowo-zasadowej pobranej z żyły pępowinowej”. Następnie w dyskusji Doktorantka pisze: „Niska korelacja podkreśla, że obie te metody nie są substytutami, a wspólna interpretacja w skali Apgar oraz wyników gazometrii żylną krwi pępowinowej jest bardziej przydatna w ocenie stanu noworodka po urodzeniu niż interpretacja wyników tych testów oddzielnie”. Nie mogę się do końca zgodzić z tym zdaniem. To, że wspólna interpretacja obu wyników jest bardziej przydatna – wiele prac wskazywało już na to, natomiast niska korelacja między stanem klinicznym noworodka po urodzeniu a większością parametrów równowagi kwasowo-zasadowej może wynikać z faktu, że pobierana była krew żylna a nie tętnicza.

Mam też uwagę co do ostatniego wniosku w tej pracy. „Ocena stanu noworodka za pomocą skali Apgar jest głównym czynnikiem, który determinuje stopień inwazyjności działań w zakresie wsparcia oddechowego u noworodka po porodzie”. Obecnie, już od 2015 roku, zgodnie z zaleceniami Europejskiej Rady ds. Resuscytacji o decyzji wsparcia oddechowego, w tym dodatkowej podaży tlenu, należy wziąć pod uwagę także wskazania poziomu saturacji po



Instytut Matki i Dziecka

Dr hab. n med. Magdalena Rutkowska, prof. IMiD
Kierownik Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii
Noworodka

Institute of Mother and Child
L'Institut de la Mère et de l'Enfant

założeniu pulsoksymetru na dłoń (stopę) noworodka, a nie tylko ocenę zabarwienie skóry wynikająca z pkt Apgar. Szkoda, że Doktorantka nic nie pisze w swojej pracy na ten temat.

W końcu, jak słusznie zauważa Doktorantka pisząc o ograniczeniach tej pracy, brak jest oznaczenia laktatów w pobieranych próbkach, które byłyby bardzo dobrym dodatkowym wskaźnikiem dobrostanu płodu.

Wydaje mi się, że ciekawą propozycją na dalsze prace naukowe w tym temacie byłoby wykonanie badania prospektywnego na dużo większej populacji noworodków, z pobraniem gazometrii z tętnicy pępowinowej i oceną kwasu mlekowego. Jednocześnie do oceny punktacji Apgar, brano by także także pod uwagę wskazania poziomu saturacji po założeniu pulsoksymetru na dłoń (stopę) noworodka.

Na koniec ważna uwaga stylistyczna: w wielu miejscach pracy, w tym cytowanych przeze mnie wnioskach, pisze Pani „noworodek po porodzie”. Prawidłowo powinno być „noworodek po urodzeniu”, bo po porodzie to jest jego matka.

Biorąc pod uwagę analizę bibliometryczną publikacji autorstwa lek. Marty Młodawskiej (łączna liczba publikacji - 22, łączna punktacja Impact Factor – 19.017, MEiN - 1520, indeks Hirscha-3) oraz przedstawiony mi do oceny cykl publikacji pt. „Wpływ wybranych procedur i powikłań okołoporodowych na stan kliniczny noworodka oraz na wartości gazometryczne krwi pępowinowej”, mimo kilku uwag krytycznych, stwierdzam, że spełnia kryteria stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych.

Dlatego proszę więc Wysoką Radę Naukową Instytutu Nauk Medycznych CM UJK w Kielcach o dopuszczenie lekarz medycyny Marty Młodawskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n med. Magdalena Rutkowska, prof. IMiD