

Katowice / 17-11-2021

Recenzja

Klinika Neonatologii
i Intensywnej Terapii
Noworodka

40-752, Katowice,
ul. Medyków 16
www.sum.edu.pl

Kierownik
prof. dr hab. n.med. i n. o zdr.
Iwona Maruniak-Chudek
tel.: (+48 32) 20715151
ichudek@sum.edu.pl

SEKRETARIAT
tel.: (+48 32) 2071780
fax: (+48 32) 2071781
kitipn@sum.edu.pl

**rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Róży Boreckiej**

**pt. „*Profilaktyka zakażeń wirusem syncytium nabłonka
oddechowego w populacji dzieci urodzonych
przedwcześnie, zakwalifikowanych do programu
terapeutycznego z użyciem paliwizumabu w Polsce.*”**

Współczesna neonatologia i pediatria to dwie ważne specjalności medyczne, które w opiece nad noworodkiem i dzieckiem w istotnej mierze opierają się na działaniach profilaktycznych. Nie bez powodu Hipokrates, Ojciec medycyny, napisał: „*Morbum evitare quam curare facilius est*”. Słowa te, chociaż wypowiedziane ponad dwa tysiące lat temu, nie straciły na aktualności. Doświadczenie tysięcy medyków na przestrzeni wieków mówi, że profilaktyka była i jest istotnym orężem w walce o zdrowie populacji ludzkiej, niestety nie zawsze docenianym, a przez wielu potencjalnych beneficjentów – wręcz ignorowanym. Jednym z ważnych narzędzi profilaktyki są szczepienia i immunizacja. Możliwość oddziaływania na układ immunologiczny i dostarczanie organizmowi środków do ochrony przed patogenami odgrywa rolę nie do przecenienia we współczesnej medycynie wieku rozwojowego. Szczególną grupą pacjentów są noworodki urodzone przedwcześnie, które obarczone są nie tylko niedokończonym wewnątrzłonowo procesem fizjologicznego dojrzewania, ale szeregiem chorób i zaburzeń typowych dla okresu noworodkowego, pozostawiających – czasem trwale - piętno na zdrowiu wcześniaków. Wszelkie więc działania medyczne, które zmniejszają ryzyko zachorowania czy łagodzą przebieg dolegliwości warte są rozważenia

i wdrożenia, w trosce o dobry rozwój tych dzieci i redukcję ryzyka kolejnych hospitalizacji, intensyfikacji farmakoterapii czy wykonywania inwazyjnych procedur medycznych.

W ostatnich latach kalendarz szczepień ochronnych wzbogacił się o zalecenie wakcynacji przeciwko pneumokokom, a ostatni rok przyniósł kolejną modyfikację i szczepienie przeciwko rotawirusom. Niestety, nie zawsze ochrona może polegać na stymulacji produkcji własnych przeciwciał. Wielokrotnie w obliczu ciężko przebiegającego zakażenia lekarze uciekają się do podaży immunoglobulin licząc na ich protekcyjne działanie. Nieswoistość podawanych substancji nie w każdym jednak przypadku daje oczekiwane efekty, a rozwinięta reakcja zapalna w organizmie przynosi niejednokrotnie poważne straty. Ponownie, powołując się na maksymę Hipokratesa, można założyć, że zapobiegawcze dostarczenie małemu pacjentowi odpowiedniej ochrony, odpowiednio przygotowuje go do walki z patogenem. Przykładem takiej sytuacji jest zakażenie wirusem nabłonka oddechowego (syncytium), czyli wirusem RS (ang. respiratory syncytium virus, RSV). Wytworzenie odpowiedniego preparatu, który zachowując obronne właściwości przeciwko wirusowi RS, byłby jednocześnie bezpieczny dla organizmu dziecka, zajęło wiele lat badań, a produkcja przeciwciała monoklonalnego o nazwie palivizumab stała się kamieniem milowym w walce przeciwko zakażeniom u noworodków i niemowląt. Szczególną grupą beneficjentów została populacja noworodków urodzonych przedwcześnie i/lub obciążonych rozpoznaniem dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD). Lata badań klinicznych udostępniły części ich uczestników przeciwciało, a w konsekwencji – możliwość obrony przed wirusem RS, a uzyskane wyniki stworzyły nadzieję dla kolejnych pacjentów na pozyskanie ochrony w okresie życia najbardziej obciążonym ciężkim przebieg zakażenia RSV. Kolejnym zadaniem neonatologii na świecie i w Polsce, stało się stworzenie dostępu do profilaktyki RSV dla niemątej populacji najbardziej potrzebujących. Rejestracja w Polsce preparatu Synagis i ustanowienie Programu Lekowego celem zapobiegania zakażeniom RS w populacji niemowląt urodzonych przedwcześnie i/lub obciążonych BPD była ważnym krokiem w profilaktyce i stworzyła szanse dla wielu małych pacjentów na przeżycie ich pierwszego roku w lepszym zdrowiu i mniejszym zagrożeniu ciężką chorobą.

Cykl publikacji autorstwa Pani lek. Róży Boreckiej wpisuje się w tematykę walki o zdrowie najmniejszych pacjentów i stanowi obraz dokonań polskiej medycyny o historycznym wymiarze.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Przedstawiona do oceny rozprawa zawiera monotematyczny cykl trzech publikacji, w których lek. Róża Borecka jest pierwszym autorem. Pierwsza publikacja pt. ***Factors related to compliance with palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV) infection – data from Poland***, została opublikowana w czasopiśmie *Developmental Period Medicine* w 2016 roku. Kolejna publikacja w tym samym czasopiśmie w 2018 roku, to ***Compliance with the RSV immunoprophylaxis dosing schedule in the Polish registry for palivizumab (2008-2014)***. Trzecia, pod tytułem: ***The incidence and risk factors of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants included in the Polish National Program for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis***, ukazała się w 2021 roku w *Archives of Medical Science*. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) cyklu wynosi 2,807, a w punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego – 96 pkt. Dwie pierwsze prace były już cytowane, każda po cztery razy.

Prezentowana Rozprawa, po wymienieniu prac składających się na cykl, zawiera także: wykaz skrótów, omówienie celu naukowego i uzyskanych wyników, streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz piśmiennictwa, przedruk publikacji składających się na cykl prac, wykaz pozostałego dorobku naukowego oraz oświadczenia współautorów.

Rozdział ***Omówienie celu naukowego i uzyskanych wyników*** jest istotnym elementem Rozprawy, złożonym z kilku logicznie przedstawionych podrozdziałów. We ***Wstępie*** Autorka przedstawia w zwięzły sposób problem zakażeń wirusem RS u niemowląt i małych dzieci podkreślając, że do końca drugiego roku życia zakażeniu tym patogenem ulega prawie 100% dzieci. Zaznacza także, jakie konsekwencje niesie ze sobą wysoka zapadalność w tej grupie wiekowej, a w szczególności jak poważne jest rokowanie w grupie niemowląt z BPD.

Jako ***Cel*** główny pracy Doktorantka wskazuje ocenę realizacji programu profilaktyki zakażeń spowodowanych RSV w okresie sześciu sezonów stosowania paliwizumabu w Polsce. Dla lepszej realizacji tego celu wyznacza cztery zakresy oceny, które stanowią cele pomocnicze: 1/ określenie zgodności pomiędzy immunoprofilaktyką a obowiązującymi kryteriami, 2/ ocenę wyników zdrowotnych i tolerancji preparatu, 3/ ocenę jak realizowane były zalecenia i jakie czynniki wpłynęły na przestrzeganie zasad podawania preparatu przez rodziców, i wreszcie 4/ ewaluację problemu dysplazji oskrzelowo-płucnej u dzieci urodzonych przed 28 tygodniem ciąży w wybranym roku 2013 i zakwalifikowanych do programu profilaktyki zakażenia RSV.

W kolejnym podrozdziale zatytułowanym **Materiał i metoda**, lek. R. Borecka szczegółowo opisuje zasady funkcjonowania w Polsce programu lekowego profilaktyki zakażeń wirusem RS. Wyjaśnienia wymagały w szczególności zmieniane w kolejnych latach kryteria włączenia do programu, określone przez Ministerstwo Zdrowia i Narodowy Fundusz Zdrowia. Autorka zamieściła definicję dysplazji oskrzelowo-płucnej, kryteria wykluczenia, oraz sposób określenia zgodności realizacji programu z zaleceniami. Podrozdział kończy opis zastosowanej analizy statystycznej.

W podrozdziale **Wyniki**, Doktorantka wskazuje, że analizą objętą istotną liczbę 1021 dzieci z 29 ośrodków prowadzących w Polsce program profilaktyki. Przedstawia szczegółowe dane opisujące realizację programu, z opisem działań niepożądanych i występujących niezgodności. Te ostatnie zainspirowały Autorkę do kontynuacji badań w celu identyfikacji czynników wpływających na sposób realizacji programu. Wyniki tych obserwacji Doktorantka opisała w drugiej publikacji, koncentrując się na przestrzeganiu zaleceń i wynikach zdrowotnych oraz porównując je z programami profilaktyki prowadzonymi w innych krajach. Jej obserwacje wykazały znaczne podobieństwo z wynikami obserwacji innych badaczy i pozwoliły na sprecyzowanie grupy największego ryzyka odstępstwa od obowiązującego schematu profilaktyki. Od roku 2013 wszystkie niemowlęta z rozpoznaną BPD mogły zostać zakwalifikowane do programu, co zainspirowało lek. R. Borecką do analizy problemu BPD w populacji polskiej.

W ostatniej części Omówienia – **Podsumowaniu i implikacjach praktycznych**, Doktorantka syntetycznie opisała treść cyklu swoich publikacji i uzyskane wyniki, jak również podkreśliła praktyczne wnioski. Za bardzo istotne można uznać spostrzeżenie dokonane przez lek. Borecką odnoszące się do skuteczności profilaktyki i ryzyka płynącego z naruszenia reżimu schematu podaży przeciwciała. Powołując się na wnioski wypływające z raportu WHO, Doktorantka podkreśla wagę przestrzegania zaleceń i monitorowania zgodności realizacji programu z przyjętym harmonogramem. Kolejną korzyścią praktyczną jest wykorzystanie danych płynących z obserwacji do uaktualniania zaleceń Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego w zakresie opieki nad wcześniakami i niemowlętami obciążonymi BPD. Wnioski płynące z obserwacji i zawarte w trzeciej publikacji dostarczyły wskazówek zmieniających sposób raportowania danych o dysplazji oskrzelowo-płucnej, co w przyszłości pogłębi naszą wiedzę o tej ciężkiej jednostce chorobowej i pozwoli ocenić wpływ zmieniającego się schematu leczenia wcześniaków na ich późniejszy stan zdrowia.

Autorka kończy rozdział sześcioma **Wnioskami końcowymi**, które odpowiadają na cel główny i cele pomocnicze, w tym na pytanie o czynniki wpływające na realizację programu, identyfikując subpopulację dzieci płci męskiej jako częściej zagrożonych odstępstwem od schematu profilaktyki i wskazując na dalszą potrzebę edukacji zarówno personelu medycznego, jak i rodziców w temacie przestrzegania reżimu podaży przeciwciała dla osiągnięcia oczekiwanych efektów zdrowotnych.

Streszczenia zarówno w języku polskim, jak i angielskim, zawierają zwięzłe przedstawienie treści dysertacji.

Piśmiennictwo składające się z 29 pozycji, w znamienitej większości pochodzi z ostatnich dziesięciu lat, a autorami są głównie zachodni badacze. Wybór artykułów jest zasadny i świadczy o dobrym zapoznaniu się przez Doktorantkę z tematyką badania.

W końcowej części przedstawionej dysertacji Autorka zamieszcza **Wykaz pozostałego dorobku naukowego**, na które składa się 5 publikacji dotyczących profilaktyki RSV, lecz nie wchodzących w skład cyklu prac uznanych za osiągnięcie naukowe oraz tematy dwóch doniesień zjazdowych, również w tematyce programu profilaktyki zakażeń RS. Wskazują one na szerokie zainteresowanie Doktorantki badanym przez Nią zagadnieniem, wykraczające istotnie poza cele nakreślone przez Nią w tezach doktorskich. Lekarka Róża Borecka jest od wielu lat mocno zaangażowana w realizację programu profilaktyki zakażeń RSV wśród polskich niemowląt, ma dużą wiedzę teoretyczną i ogromne praktyczne doświadczenie. Wykorzystanie tej wiedzy i doświadczenia w przygotowaniu publikacji oraz opracowaniu dysertacji jest naturalną konsekwencją Jej aktywności naukowej, dociekliwości jako badaczki oraz pracowitości i oddaniu małym pacjentom jako lekarz-praktyk.

Oświadczenia współautorów potwierdzają wiodącą rolę Doktorantki w pozyskaniu materiału badawczego i jego analizie, sankcjonując Jej znaczący wkład w ich powstanie.

Uwagi recenzenta

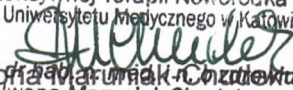
Rozprawa przygotowana według modelu omówienia cyklu publikacji spełnia kryteria dla tej postaci Dysertacji. Publikacje uzyskały pozytywne opinie recenzentów i zostały wydrukowane w recenzowanych czasopismach medycznych o współczynniku oddziaływania (IF) i znajdujących się na liście MNiSW. Omówienie cyklu publikacji jest klarowne,

wykazujące biegłość Doktorantki w poruszanej przez Nią tematyce, umiejętność opisanie problemu badawczego i samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, oraz Jej duże zaangażowanie w działalność badawczą w wybranym obszarze. Załączona lista innych publikacji udowadnia zainteresowania Doktorantki i jej aktywność naukową, oprócz czynnej, bieżącej pracy przy łóżku pacjenta. Jako pediatra lek. Róża Borecka ma okazję na co dzień obserwować małych pacjentów w stanie choroby i zdrowia, co niewątpliwie wpływa na Jej postrzeganie problemów neonatologii i pediatrii w tak ważnym aspekcie jakim są zakażenia w populacji dziecięcej.

Wartość merytoryczną przedstawionej do oceny rozprawy oceniam wysoko, a na szczególne wyróżnienie zasługuje jej istotny aspekt praktyczny.

Reasumując stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Róży Boreckiej spełnia wszystkie ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim i w związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego wniosek o dopuszczenie ww. do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Klinika Neonatologii, Patologii
i Intensywnej Terapii Noworodka
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. 
Iwona Maruniak-Chudek