

Dr hab. n. med. Justyna Czech-Kowalska, prof. IPCZD
Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka
Instytut „Pomnik- Centrum Zdrowia Dziecka”
Al. Dzieci Polskich 20; 04-730 Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Iwony Rzewnickiej pt. „Analiza parametrów wentylacyjnych, hemodynamicznych i zapalnych u noworodków z podejrzeniem perforacji przewodu pokarmowego leczonych przezskórnym drenażem otrzewnej.”

Promotor: prof. dr hab. Andrzej Kamiński

Klinika Chirurgii I Urologii Dziecięcej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska dotyczy niezmiernie ważkiego problemu zarówno z punktu widzenia neonatologa, jak i chirurga. Perforacja przewodu pokarmowego u noworodków jest bowiem stanem bezpośredniego zagrożenia życia, obarczonym wysoką śmiertelnością. Perforacja przewodu pokarmowego w okresie noworodkowym najczęściej powstaje w przebiegu martwiczego zapalenia jelit (NEC), rzadziej dochodzi do samoistnej perforacji jelita (SIP). Problem ten dotyczy przede wszystkim noworodków urodzonych przedwcześnie, szczególnie skrajnie niedojrzałych, co potwierdzają również dane doktorantki – połowa z badanych pacjentów urodziła się poniżej 26 tygodnia ciąży, z masą ciała poniżej 935g. Wcześnieiki z ekstremalnie małą masą ciała (ELBW, <100g) z powodu niedojrzałości układu oddechowego, przewodu pokarmowego, czy też problemów z układem krążenia (m.in istotny hemodynamicznie PDA) wymagają hospitalizacji w Oddziałach Intensywnej Terapii Noworodka i zastosowania szeregu procedur inwazyjnych takich jak: wsparcie oddechu (mechaniczna wentylacja, CPAP), żywienie pozajelitowe, wsparcia układu krążenia katecholaminami, czy też farmakologicznego (ibuprofen, indometacyna) lub chirurgicznego leczenia PDA. Ciężki stan noworodka po urodzenie, konieczność stosowania intensywnej terapii oraz znaczna niedojrzałość dziecka zwiększają ryzyko wystąpienia ciężkich postaci NEC z perforacją przewodu pokarmowego oraz SIP, wymagających interwencji chirurgicznej. W leczeniu chirurgicznym najczęściej wykonywana jest laparotomia, podczas której przeprowadzana jest resekcja martwiczo zmienionego jelita i/lub fragmentu perforowanego jelita. Natomiast przezskórny drenaż jamy otrzewnej (poddany analizie przez doktorantkę), choć stosowany już od lat 70-tych XX wieku, to nadal przez większość chirurgów w Europie uznawany jest jedynie jako leczenie wstępne. Ta metoda lecznicza stosowana jest głównie u wcześniaków bardzo

niedojrzałych, z masą ciała poniżej 1000 g, w skrajnie ciężkim stanie. Odbarczenie jamy brzusznej pozwala na ewakuację wolnego powietrza i treści smółkowej z otrzewnej, co w konsekwencji wpływa na stabilizację stanu pacjenta poprzez istotną poprawę warunków wentylacji, warunków hemodynamicznych, w tym ukrwienia nerek, przed ewentualnym transportem czy też laparotomią.

Rozprawa została przygotowana jako monografia, licząca sobie 89 stron. Tytuł pracy trafnie oddaje jej treść, a praca została napisana niezwykle starannie. Rozprawa ma klasyczny układ redakcyjny ze wstępem, wydzielonym opisem założeń i celem pracy, szczegółowym opisem materiału i metod badawczych, prezentacją wyników badania wraz z ich omówieniem i dyskusją zakończonych jasno sprecyzowanymi wnioskami. Praca zawiera również streszczenie w języku polskim i angielskim, spis treści oraz spis tabel i rycin oraz wykaz licznych zastosowanych w pracy skrótów (niestety nie alfabetyczny). Piśmiennictwo uporządkowane w kolejności cytowania składa się z właściwie zacytowanych 104 pozycji, w tym 45 z ostatnich 10 lat. Autorka załączyła również pozytywną opinię Komisji Bioetycznej WUM na przeprowadzenie badań, które stały się podstawą prospektywnej części przygotowanej rozprawy doktorskiej.

Wstęp zredagowany na 14 stronach został podzielony na logicznie zaplanowane podrozdziały. Doktorantka szczegółowo odniosła się do problemu perforacji przewodu pokarmowego w przebiegu NEC i SIP, wykazując się przy tym znajomością tematu. Analizując etiopatogenezę oraz leczenie perforacji przewodu pokarmowego drenażem otrzewnowym, zwróciła uwagę na zagadnienie odpowiedzi zapalnej i rolę uwalnianych cytokin prozapalnych w przebiegu NEC, nie tylko miejscowo, ale również ich działanie ogólnoustrojowe. Podkreśliła również, iż dokładny mechanizm działania przezskórnego drenażu otrzewnej nie jest do końca wyjaśniony, a w dostępnym piśmiennictwie brak jest danych na temat profilu cytokin prozapalnych w płynie otrzewnowym. Dlatego też uważam, iż Doktorantka postawiła sobie ambitny cel odpowiedzi na pytanie: czy korzystny wpływ drenażu otrzewnej na poprawę stanu ogólnego noworodków (w tym parametrów wentylacyjnych, hemodynamicznych) wynika jedynie ze zmniejszenia ciśnienia wewnątrzbrzusznego; czy istotna jest również ewakuacja z płynem otrzewnowym silnie działających mediatorów stanu zapalnego?

Materiał badawczy obejmuje 32 noworodki rekrutowane do badania w okresie 2007-2016. Niestety Autorka opisuje w jednym krótkim zdaniu, jakie noworodki zostały zakwalifikowane do badania, nie precyzując jednocześnie określenia „niestabilne hemodynamicznie” oraz „z podejrzeniem perforacji przewodu pokarmowego”. Wydaje się właściwym, aby w tej części znalazły się precyzyjne kryteria włączenia, jak również jasno określone kryteria wykluczenia z badania.

Ponieważ badanie obejmuje materiał Kliniki z okresu 10 lat, warto byłoby dodać informacje o całkowitej liczbie noworodków leczonych w tym czasie z powodu NEC/SIP, w tym noworodków poddanych interwencji chirurgicznej.

Praca w swej części opiera się na analizie retrospektywnej, a w części dotyczącej pomiarów stężenia cytokin prozapalnych w płynie otrzewnowym jest badaniem prospektywnym. Dlatego też słusznym jest wprowadzony przez Doktorantkę podział opisu metod badawczych w zależności od charakteru analizy. Retrospektywna analiza dotyczyła danych demograficznych, parametrów wentylacyjnych, hemodynamicznych i zapalnych w momencie zakładania drenażu oraz wyników leczenia. Autorka zaplanowała porównanie tych danych w podgrupach (pacjenci, którzy zmarli vs. pacjenci, którzy przeżyli; pacjenci z SIP vs. pacjenci z NEC). U pacjentów, którzy po leczeniu drenażem, zostali poddani laparotomii Doktorantka porównała w/w parametry w momencie założenia drenażu do tych w pierwszej godzinie laparotomii. Natomiast badanie prospektywne zostało przeprowadzone w grupie noworodków z masą urodzeniową <1500g, z potwierdzoną radiologicznie perforacją przewodu pokarmowego, podczas którego oznaczano stężenia cytokin prozapalnych (TNF, IL-1 oraz IL-6) w płynie otrzewnowym pobieranym w czasie leczenia drenażem. Warto by dodać informację o dacie rozpoczęcia prospektywnej części badania i dlaczego zastosowano inne kryteria włączenia oraz uzupełnić kryteria wykluczenia z badania. Analiza prospektywna obejmowała: oznaczenie profilu cytokin, porównanie średnich stężeń cytokin w grupie pacjentów z SIP z grupą pacjentów z NEC oraz porównanie średnich stężeń cytokin w podgrupie pacjentów, którzy przeżyli z podgrupą pacjentów, którzy zmarli w trakcie leczenia drenażem. Stężenia wybranych cytokin prozapalnych (TNF, IL-1 oraz IL-6) oznaczono z użyciem testów immunoenzymatycznych. Brakuje jednak danych dotyczących producenta testu i dokładnego opisu metody oraz Pracowni/Zakładu w którym było wykonywane oznaczenie. Na koniec tej części pracy Doktorantka skrótowo przedstawiła użyte testy statystyczne.

Wyniki Doktorantka przedstawiała na 24 stronach zarówno w zwartej formie opisowej, jak i z wykorzystaniem czytelnych, dobrze opisanych 8 tabel i 19 rycin. Umieszczenie tabel i rycin w bezpośrednim, logicznym związku z tekstem ułatwia zapoznanie się ze szczegółowymi wynikami. Przedstawiona charakterystyka grupy badanej, obejmującej 32 noworodki, wskazuje na znaczny odsetek noworodków skrajnie niedojrzałych (50% <26Hbd). Większość badanych miała potwierdzoną obecność powietrza w jamie otrzewnej w rtg. jamy brzusznej (60%). Niespełna połowa badanych (47%) miała założony drenaż do jamy otrzewnej już w Oddziale Noworodkowym, średnio w 14 dobie życia, a czas utrzymywania drenażu wynosił od 3 godzin do 11 dni (śr. 3 doby).

Co ciekawe analizowane dane demograficzne, parametry wentylacji, wydolności układu krążenia oraz parametry zapalne w momencie zakładania drenażu były porównywalne u pacjentów którzy zmarli i tych, którzy przeżyli. Natomiast rozpoznanie zasadnicze (NEC vs. SIP) miało istotny wpływ. W grupie dzieci z NEC drenaż był zakładany w późniejszej dobie życia, stosowano wyższe ciśnienia wentylacji, uzyskiwano wyższe SBP a mimo to częściej wspomagano diurezę. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy przeżycia w obu grupach. Założenie drenażu pozwoliło ustabilizować stan noworodków, o czym świadczą poprawiające się w trakcie trwania drenażu parametry gazometryczne, wzrost saturacji oraz zmniejszenie zapotrzebowania na diuretyki.

Oznaczenie poziomów stężeń TNF, IL-1 oraz IL-6 dokonano jedynie u 10 pacjentów, a liczba pobranych próbek od pacjentów waha się od 2 do 9, co istotnie wpływa na niejednoznaczność wyników i trudności w ich interpretacji. Jednak unikatowy charakter przeprowadzonych oznaczeń u noworodków z perforacją p. pokarmowego w przebiegu NEC i SIP jest godny podkreślenia. Zwraca uwagę fakt, iż najwyższe stężenie cytokin obserwowano w momencie zakładania drenażu, a w przypadku TNF i IL-1 widoczny był wyraźny spadek stężeń w trakcie trwania drenażu. Doktorantka nie wykazała istotnej statystycznie różnicy stężeń badanych cytokin w grupie pacjentów z SIP w porównaniu z grupą pacjentów z NEC, jednak wyciągnięcie wniosków w tej kwestii powinno być bardzo ostrożne ze względu na bardzo małą liczebność badanych podgrup. Co ciekawe pomimo takich samych zastrzeżeń, co do liczebności grup, Doktorantka odnotowała ok. 5 krotnie wyższe stężenia TNF, IL-1 oraz IL-6 w grupie pacjentów, którzy zmarli w trakcie leczenia drenażem, podczas gdy pozostałe analizowane parametry nie różniły się istotnie. Sugeruje to, że nadmiernej odpowiedzi zapalanej stwierdzanej miejscowo towarzyszyła uogólniona reakcja zapalna prowadząca do niekorzystnego zejścia choroby.

Godne pochwały jest zaprezentowanie w kolejnym rozdziale podsumowania uzyskanych wyników, co pozwala płynnie przejść do przejrzystego, podzielonego na paragrafy rozdziału Omówienie Wyników i Dyskusja. Sprawny sposób prowadzenia dyskusji świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki oraz doświadczeniu klinicznym, ułatwiającym zrozumienie tematu. Autorka zinterpretowała wyniki własne oraz odniosła je do danych z innych publikacji. Niewielka liczba prac dotycząca stężeń cytokin prozapalnych w płynie otrzewnowym u noworodków z NEC lub SIP dodatkowo podkreśla nowatorski charakter oraz wysoką wartość poznawczą prowadzonych przez Doktorantkę badań oraz zachęca do ich kontynuacji. Szczególnie, że jak słusznie zauważa Autorka w dyskusji, są nadzieje na wykorzystanie oznaczeń cytokin w praktyce klinicznej, np. w podejmowaniu decyzji o zabiegu operacyjnym w oparciu o podwyższone ich stężenie u dzieci z NEC bez ewidentnych dowodów na perforację. Z drugiej strony, Doktorantka jest świadoma ograniczeń

swojej pracy, w postaci małej liczebności grupy badanej (n=10). Autorka nie ukrywa tego faktu a wręcz świadomie podkreśla, że konieczne są dalsze badania, aby potwierdzić poczynione przez nią obserwacje. Na koniec dyskusji Doktorantka stawia kolejne pytania, kreśli dalsze plany badawcze, co świadczy o wnikliwości naukowej Doktorantki.

Z obowiązku recenzenta proponuję niewielką korektę dotyczącą sposobu odwoływania się do wyników prac innych autorów. W przypadku prac zbiorowych preferowane jest podanie nazwiska pierwszego autora uzupełnionego o dopisek „i wsp.” np. Pumberger i wsp. a nie tylko podanie nazwiska pierwszego autora. Jest to uwaga czysto redakcyjna, nie umniejszająca jakości prowadzonej dyskusji.

Sformułowane przez doktorantkę wnioski są zgodne z uzyskanymi wynikami. Proponowałabym jednak, aby we wniosku nr 3 zmodyfikować nieprecyzyjne stwierdzenie „czysto mechaniczne działanie drenażu”. W mojej ocenie we wniosku nr 4 warto by dodatkowo podkreślić, że stężenia TNF, IL-1 oraz IL-6 w grupie pacjentów, którzy zmarli były wielokrotnie wyższe, co może sugerować, że stwierdzanej miejscowo bardzo nasilonej reakcji zapalnej, towarzyszyła uogólniona reakcja zapalna prowadząca do niekorzystnego zejścia choroby i braku efektu zastosowanego drenażu jamy otrzewnej.

Podsumowanie

Przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską lek. Iwony Rzewnickiej, pomimo zgłoszonych przeze mnie uwag dotyczących kryteriów włączenia i wyłączenia oraz dotyczących uszczegółowienia opisów metod diagnostycznych, czy niewielkiej modyfikacji wniosków oceniam jako bardzo wartościową. Zgłoszone uwagi z powodzeniem mogą zostać uwzględnione przy ostatecznym przygotowaniu pracy do publikacji. Rozprawa lek. Iwony Rzewnickiej stanowi oryginalne rozwiązanie problemu badawczego oraz wskazuje na umiejętności Doktorantki do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Uważam, że spełnia ona warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr65, poz595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r, przepisy wprowadzające ustawę-Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018r poz.1669 z późn.zm). W związku z tym wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM Naukowej o dopuszczenie lek. Iwony Rzewnickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

