

**Klinika Chirurgii, Urologii Dziecięcej i Transplantologii**  
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki  
93-338 Łódź, Rzgowska 281/289 tel. (42) 2711401 fax. (42) 2711400  
e-mail [klinikachirdziec@poczta.onet.pl](mailto:klinikachirdziec@poczta.onet.pl)  
**Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Anna Piaseczna Piotrowska**

---

Łódź, dnia 10.01.2020 r.

## Opinia

**n.t. rozprawy doktorskiej lek. med. Iwony Rzewnickiej p.t. „Analiza parametrów wentylacyjnych, hemodynamicznych i zapalnych u noworodków z podejrzeniem perforacji przewodu pokarmowego leczonych przezskórnym drenażem otrzewnej”**

Martwicze zapalenie jelit (NEC- necrotizing enterocolitis) jest nabytą, ciężką chorobą przewodu pokarmowego, obarczoną wysoką śmiertelnością. Dotycząca ono przede wszystkim noworodków urodzonych przedwcześnie, z niską urodzeniową masą ciała i jest najczęstszą przyczyną chirurgicznych interwencji ze wskazań nagłych u pacjentów oddziałów intensywnej terapii noworodkowej. Etiopatogeneza NEC jest złożona i wiele jej aspektów nadal pozostaje niejasnych. Do czynników ryzyka integralnie związanych z NEC należą: wcześniactwo, karmienie enteralne mieszankami mlecznymi oraz zakażenie. W patogenezie istotnym elementem jest niedokrwienie ściany jelita powodujące jej uszkodzenie oraz translokację bakterii. Czynniki te skutkują wyzwoleniem łańcucha reakcji zapalnych z uwolnieniem mediatorów stanu zapalnego prowadzących do dalszego uszkodzenia warstwy śluzowej i mięśniowej jelita, przenikania substancji toksycznych do krwi, dalszego rozwoju ogólnoustrojowej reakcji zapalnej. Głównymi mediatorami stanu zapalnego są między innymi: czynnik martwicy nowotworów (TNF), cytokiny takie jak interleukiny- IL-1, IL-4, IL6 i IL-8. Zmiany w ścianie jelita w przebiegu NEC mają często wieloogniskową lokalizację. Chorobę cechuje postępujący charakter, czego wykładnikiem są narastające objawy kliniczne: od zalegania i wzdęcia brzucha do objawów perforacji przewodu pokarmowego i rozwoju sepsy i wstrząsu. Postępowanie lecznicze w NEC rozpoczyna się już w chwili podejrzenia choroby (pogorszenie stanu ogólnego noworodka, wzdęcie brzucha, cechy niedrożności

porażenncj itp.) i prowadzi w oddziałach intensywnej terapii noworodkowej. Bezzwzględnym wskazaniem do interwencji chirurgicznej jest perforacja jelita .

Pierwotna izolowana perforacja jelita (SIP-spontaneous intestinal perforation) występuje również u mniej dojrzałych noworodków, objawy pojawiają się wcześniej niż u noworodków z NEC. Początek choroby jest zwykle nagły, a uszkodzenia ściany jelita ograniczone do miejsca perforacji. Również i w tej jednostce chorobowej niedotlenienie , zwłaszcza okołoporodowe jest uważane za czynnik predysponujący. Czynnikiem ryzyka jest ponadto między innymi stosowanie steroidów i indometacyny, czy wentylacji CPAP. Wszystkie noworodki z SIP wymagają interwencji chirurgicznej.

Leczenie operacyjne noworodków z NEC polega na usunięciu zmienionych martwiczo fragmentów jelita , a dalszej kolejności na : zespoleniu /zespoleniach jelitowych w granicach względnie niezmiennych tkanek , wyłonieniu/wyłonieniach fragmentów jelit z wyłączeniem dalszych zmienionych zapalnie fragmentów jelit lub zastosowaniu drenażu jamy otrzewnowej z możliwością odroczonego zabiegu operacyjnego. Wybór postępowania operacyjnego zależy przede wszystkim od stanu ogólnego pacjenta wynikającego z stopnia rozległości i zaawansowania procesów zapalnych/martwiczych jelit oraz doświadczenia operatorów.

Przezskórny drenaż jamy otrzewnowej , choć stosowany od ponad 40 lat, rekomendowany jako postępowanie wstępne u noworodków z perforacją przewodu pokarmowego o skrajnie niskiej masie ciała (poniżej 1000g) u wielu chirurgów dziecięcych nie znajduje pełnej akceptacji. Znajduje to odzwierciedlenie w literaturze ostatnich lat, gdzie pojawiły się obszerne badania/metaanalizy wskazujące na dobroczynne działania drenażu otrzewnowego, ale i takie w których nie wykazano istotnej różnicy w śmiertelności pacjentów leczonych drenażem i poddanych pierwotnej laparotomii. Nadal niewyjaśnione zostają kwestie dotyczące mechanizmów ewentualnej poprawy stanu klinicznego pacjentów poddanych drenażowi jamy otrzewnowej. Czy jest to tylko efekt zmniejszenia ciśnienia wewnątrzbrzusznego , czy może mechanicznego wypłukania krążących toksyn, czynników prozapalnych itp.

Z uwagi na tak różne stanowisko chirurgów dziecięcych i wciąż niejednoznaczne wyniki badań dotyczących stosowania oraz mechanizmów działania przezskórnego drenażu jamy brzusznej u noworodków z perforacją jelit w przebiegu NEC uważam wybór tematu

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu lekarza Iwony Rzewnickiej za bardzo interesujący.

Przedstawiona do oceny praca obejmuje, łącznie z dokumentacją i wykazem piśmiennictwa, 89 strony druku podzielonych na odpowiednie rozdziały, według ogólnie przyjętych zasad.

W liczącym 15 stron wstępie Autorka w zwięzły sposób przedstawiła zagadnienia związane z etiologią/patogenezą oraz postępowaniem diagnostyczno-leczniczym NEC i SIP. Pokrótkie omówiła również zagadnienia związane z miejscową odpowiedzią zapalną zwracając uwagę na wybrane mediatory stanu zapalnego, w tym czynnik martwicy nowotworów (TNF) i niektóre interleukiny: IL1, IL-4, IL-6 i IL-8. W ostatnim poroździela wstępu przedstawiła w oparciu o najnowsze piśmiennictwo aktualną wiedzę na temat stosowania przeskrórnego drenażu jamy brzusznej u noworodków z perforacją jelit. Należy podkreślić właściwy dobór obficie cytowanego piśmiennictwa, co świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym i erudycji autorki.

W mojej opinii w kolejnym rozdziale pracy: „Założenia i cele pracy”, cel pracy został sformułowany niewłaściwie, bowiem celem nie może być (cytuję) „analiza danych pacjentów zakwalifikowanych do wstępnego leczenia drenażem otrzewnej oraz ....”. Jest to raczej element metodologii badań. Właściwe sformułowanie celu pracy, w mojej opinii, zostało umieszczone w podrozdziale „Założenia pracy”, gdzie Autorka pisze: „Poniższa analiza jest próbą odpowiedzi na pytania: czy korzystny wpływ drenażu otrzewnej na poprawę stanu ogólnego noworodka wynika jedynie ze zmniejszenia ciśnienia wewnątrzbrzuszego; czy istotna jest również ewakuacja z płynem otrzewnowym silnie działających mediatorów stanu zapalnego?”.

Na kolejnych stronach pracy przedstawiono „Materiał i Metodykę” pracy. Do badania zakwalifikowano noworodki niestabilne hemodynamiczne, leczone przeskrórnym drenażem z podejrzeniem perforacji przewodu pokarmowego w przebiegu NEC lub SIP, których ciężki stan ogólny uniemożliwiał wykonanie laparotomii. Podstawowe dane charakteryzujące grupę badaną uzyskano na podstawie retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej pacjentów, przebywających w Oddziale Neonatologicznym, u których zastosowano drenaż otrzewnowy. Może warto byłoby tutaj dodać dane dotyczące liczby pacjentów i miejsca prowadzenia badań. Dane dotyczyły: masy urodzeniowej noworodków, skali Apgar w

pierwszej minucie życia, czasookresu intubacji, obecności krwawień dokomorowych, obecności wolnego powietrza w jamie brzusznej w obrazie rtg, czasookresu założenia drenażu jamy otrzewnowej, przyczyny perforacji jelita i wyniku leczenia, oraz poziomu wybranych parametrów morfologicznych krwi (WBC, Hb, PLT), poziomu CRP, wybranych parametrów gazometrycznych krwi (pH, HCO<sub>3</sub>, BE) oraz wentylacyjnych (FiO<sub>2</sub>, F, PIP, PEEP), wartości ciśnienia krwi i tętna, saturacji i częstości rytmu serca oraz liczby stosowanych katecholamin, czy konieczności wspomaganie diurezy. Ponadto w/w dane dotyczące parametrów wentylacyjnych, hemodynamicznych i zapalnych zostały porównane pomiędzy grupą pacjentów, która przeżyła, a grupą która zmarła, oraz grupą z SIP i NEC. Oceniono również poziom w/w parametrów w trakcie trwania drenażu otrzewnowego.

Przeprowadzono również badanie prospektywne stężenia wybranych cytokinin prozapalnych (TNF, IL-1, IL-6) w płynie otrzewnowym pobranym w czasie leczenia drenażem otrzewnowym w wyodrębnionej grupie noworodków, do której włączono noworodki z masą ciała <1500g i udokumentowaną radiologicznie perforacją przewodu pokarmowego. Ponadto oznaczono profil stężenia tych cytokinin w trakcie stosowania drenażu, oraz porównano uzyskane wyniki pomiędzy grupą noworodków, które przeżyły drenaż a grupą noworodków zmarłych w trakcie jego stosowania oraz pomiędzy grupą z SIP a grupą z NEC.

Końcowy fragment rozdziału „Materiał i Metody” poświęcony został omówieniu zastosowanej w pracy analizy statystycznej. Badanie uzyskało zgodę komisji Bioetycznej przy warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

W kolejnym rozdziale, zajmującym 21 stron, Autorka pracy przedstawiła wyniki swoich badań. Części pierwsza poświęcona została ogólnej charakterystyce grupy badanej, do której zakwalifikowano 32 noworodki. Tą część wyników przedstawiono w sposób bardzo syntetyczny, bez graficznej prezentacji. Co ciekawe obecność powietrza w jamie brzusznej stwierdzono zaledwie u 59% noworodków zakwalifikowanych do założenia drenażu otrzewnowego, a przecież radiologiczna prezentacja tego objawu w grupie noworodków z masą ciała <1000g jest głównym wskazaniem do takiego postępowania. W kolejnym podrozdziale „Wyników” przedstawiono w niezwykle skrótowej formie wyniki dotyczące badanych parametrów zapalnych, wentylacyjnych i hemodynamicznych prezentując zakres badanego parametru, średnią oraz prawdopodobnie medianę (skrót med.- nie umieszczono w spisie stosowanych skrótów). Brak jest jakiegokolwiek opisu/komentarza. Kolejny

podrozdział „Wyników” to: „Porównanie parametrów w grupie pacjentów , którzy zmarli z grupą którzy przeżyli i zostali zakwalifikowani do leczenia operacyjnego”. W tym zaledwie zajmującym ½ strony podrozdziale nie przedstawiono ani pisemnie, ani w postaci tabeli czy grafiki otrzymanych wyników w poszczególnych grupach noworodków. Zamieszczono tylko informację/podsumowanie, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic analizowanych parametrów w obu grupach, czyli w grupie 24 pacjentów, którzy przeżyli i 8, którzy zmarli. W mojej opinii należałoby choćby w postaci zbiorczej tabeli przedstawić wartości graniczne , średnią arytmetyczną czy medianę dla poszczególnych badanych parametrów z podziałem na obie badane podgrupy i wynikiem przeprowadzonej analizy statystycznej. W kolejnych podrozdziałach „Porównanie parametrów w grupie pacjentów z SIP z grupą pacjentów z NEC” oraz „Ocena wpływu drenażu na parametry zapalne, wentylacyjne i hemodynamiczne” Autorka ograniczyła się tylko do wymienienia badanych parametrów, w których wykazano istotną statystycznie różnicę i przedstawiała te wyniki w postaci wykresu. Spośród tych nich najciekawsze wydają się te dotyczące stwierdzenia :

- Wyższych poziomu parametrów wentylacyjnych, hemodynamicznych, oraz częstszej konieczności wspierania diurezy u pacjentów z NEC, w porównaniu do pacjentów z SIP, co pośrednio mógłby wskazywać , że stan ogólny tych noworodków w chwili zakładania drenażu otrzewnowego był cięższy niż noworodków z SIP. W dalszych badaniach Autorka nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu tych noworodków w obu grupach.
- Poprawy parametrów gazometrycznych , utlenowania krwi oraz diurezy u pacjentów w chwili kwalifikacji do laparotomii w porównaniu do poziomu tych parametrów w momencie zakładania drenażu otrzewnowego.

Na kolejnych stronach pracy Autorka przedstawiła wyniki badania prospektywnego do którego zakwalifikowała 10 noworodków z drenażem otrzewnowym. Żałuję , że pod umieszczonymi w tej części pracy tabelami , wykresami nie umieściła odpowiedniego komentarza . Jest to niewątpliwie najciekawsza i w mojej opinii najważniejszą część pracy . Dotyczy bowiem oznaczenia i monitorowania poziomu stężenia wybranych cytokinin w płynie otrzewnowym noworodków z drenażem otrzewnowym. Analizując dane zawarta w tabelach /wykresach zwraca uwagę fakt spadku stężenia badanych cytokinin ( zwłaszcza TNF i IL-1) w kolejnych próbkach płynu otrzewnowego w poszczególnych przedziałach czasowych.

*JWA*

W ostatnich podrozdziałach „Wyników” Autorka skupiła się na porównaniu średnich stężeń analizowanych cytokinin w grupie pacjentów z NEC i SIP, oraz pacjentów którzy przeżyli drenaż otrzewnowy i zostali zakwalifikowani do laparotomii i pacjentów, którzy zmarli podczas prowadzenia drenażu. Myślę, że zgodnie z oczekiwaniami badanie wykazało, że średnie stężenie wybranych cytokinin było wyższe w grupie noworodków zmarłych podczas prowadzenia drenażu. Nie wykazano również różnicy poziomu stężeń pomiędzy grupą pacjentów z NEC i SIP.

W rozdziale „Podsumowanie” autorka zebrała i w sposób syntetyczny zinterpretowała wyniki przeprowadzonych badań. Nie uniknęła tutaj pewnych niefortunnnych sformułowań: cytuję „ W momencie zakładania drenażu pacjenci, którzy zmarli nie różnili się istotnie od pacjentów, którzy przeżyli... „. Myślę, że Autorka miała tu na myśli fakt, że wyniki przeprowadzonych badań w obu grupach noworodków ( tych które zmarły i tych które przeżyły) nie wykazały istotnie statystycznie różnicy.

Pominąwszy uwagi dotyczące zastrzeżeń redakcyjnych dotyczących niezwykle skrótowej formy przedstawienia wielu wyników, ogólna ich interpretacja jest poprawna i nie budzi zastrzeżeń.

W kolejnym rozdziale, zatytułowanym „ Omówienie wyników i dyskusja” Autorka rzeczowo i krytycznie analizuje własne wyniki w kontekście danych z literatury wykazując się dobrą znajomością i zrozumieniem problemu. Tekst rozdziału jest zwarty i przejrzysty, bez niepotrzebnego nadmiaru słów. Odniesienia do piśmiennictwa dobrane są właściwie.

Wyniki przeprowadzonych badań przez lek. med. Iwona Rzewnicka nie odbiegają od doniesień piśmiennictwa światowego cytowanego w dyskusji, a wiele z nich jest nowatorska. Sporo miejsca Autorka poświęca interpretacji wyników dotyczących profilu stężeń badanych cytokinin w płynie otrzewnowym, porównaniu poziomu tych cytokinin u pacjentów z NEC i SIP, czy w grupie noworodków, które przeżyły lub zmarły w trakcie prowadzonego drenażu otrzewnowego. Są to badania nowatorskie, ale obejmują bardzo nieliczną grupę pacjentów. Doktorantka w dyskusji dotyczącej tej części badań odnosi się bardzo ostrożnie do uzyskanych wyników i wielokrotnie podkreśla, że znaczenie prognostyczne tych obserwacji wymaga dalszych badań.

Wnioski , w liczbie czterech, odpowiadają założonym na wstępie celom, a właściwie przedstawionym założeniom pracy. Oparte są na uzyskanych wynikach i sformułowane wystarczająco ostrożnie. Pewne uwagi miałyby tylko do wniosku pierwszego. Nie rozumiem w jaki sposób stan ogólny pacjentów w momencie zakładania drenażu i ostateczne rozpoznanie miałyby wpłynąć na uzyskanie korzystnego efektu drenażu i możliwość wykonania następczej laparotomii. To raczej odwrotnie zastosowanie drenażu może mieć wpływ na poprawę stanu pacjenta , choć z pewnością nie zmieni rozpoznania/ przyczyny perforacji. Być może, korzystny lub mniej korzystny efekt działania drenażu może być obserwowany w zależności od wyjściowej przyczyny tej perforacji jelita. Z pewnością warto byłoby kontynuować podjęte przez Doktorantkę badania.

Piśmiennictwo obejmuje 104 pozycje w większości anglojęzyczne, choć również reprezentowani są polscy autorzy. 46 pozycji pochodzi z ostatniego dziesięciolecia. Wszystkie pozycje piśmiennictwa zostały wykorzystane w tekście pracy.

Praca w całości stanowi ciekawe, dobrze zaplanowane studium kliniczne. Została napisana poprawną polszczyzną. Ilustrowana jest 9 tabelami i 18 rycinami. Doktorantka nie uniknęła w pracy pewnych niedociągnięć redakcyjnych, stylistycznych i literowych, które jednak nie obniżają wartości przedstawionej do recenzji pracy.

Reasumując powyższe uwagi stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. med. Iwony Rzewnickiej stanowi przykład samodzielnej, dobrze zaplanowanej pracy badawczej i spełnia warunki określone w artykule 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,poz.595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dn.03.lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę- Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.z 2018r. poz.1669 z późn.zm.) .

Przedkładam zatem Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wnioszek o dopuszczenie lek. med. Iwony Rzewnickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Anna Piaseczna Piotrowska

Prof. dr hab. med.  
ANNA PIASECZNA PIOTROWSKA  
Instytut Diagnostyki i  
7001050