



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Michał Kukla
Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii
Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*

Kraków, 15.05.2024

Recenzja

rozprawy doktorskiej lekarz Anny Mackiewicz Prackiej pt. *„Analiza interwencji endoskopowych podjętych w trybie dyżurowym w ostrych krwawieniach z górnego odcinka przewodu pokarmowego”*.

Krwawienie z przewodu pokarmowego jest objawem klinicznym, spotykanym dość często w patologii układu trawiennego. Jest uważane za stan nagły w gastroenterologii i wymaga intensywnego postępowania terapeutycznego. Omawiając najczęstsze przyczyny krwawienia z przewodu pokarmowego, należy rozróżnić krwawienia z górnego i dolnego odcinka układu pokarmowego ze względu na fakt, że inne są objawy kliniczne, inna diagnostyka tych stanów oraz inne postępowanie terapeutyczne. Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (g.o.p.p.) oznacza krwawienie z przełyku, żołądka i dwunastnicy.

Rozpoznanie krwawienia z przewodu pokarmowego zazwyczaj nie nastręcza większych trudności. Występują typowe objawy kliniczne, które ułatwiają postawienie diagnozy. Dalsze postępowanie ma na celu ustalenie źródła krwawienia. W tym celu należy przeprowadzić bardzo dokładny wywiad z pacjentem, zwracając uwagę na objawy poprzedzające i towarzyszące krwawieniu, przebyte i współistniejące choroby, stosowanie leków, zwłaszcza o działaniu przeciwkrzepliwym, przeciwbólowym, przeciwzapalnym oraz używki. Następnym elementem jest badanie fizykalne i badanie *per rectum*. Pomocne niewątpliwie są biochemiczne badania dodatkowe spośród których najistotniejszym jest obraz czerwonekrwinkowy, który informuje nas o intensywności krwawienia i pozwala na podjęcie decyzji co to konieczności transfuzji masy erytrocytarnej. Należy pamiętać, że w ciągu pierwszych 6-8 godzin od momentu pojawienia się krwawienia zwykle nie obserwuje się zmian w poziomie hemoglobiny, hematokrytu, liczby erytrocytów. Tłumaczy się to uruchomieniem rezerw ustrojowych mających na celu wyrównanie zaistniałych „niedoborów”. Z tego też powodu w pierwszym okresie krwawienia rośnie poziom leukocytozy nawet do kilkunastu krwinek białych w 1 ml i jest czułym wskaźnikiem utrzymującego się krwawienia. Istotnym dla ustalenia źródła



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

krwawienia pozostaje także aktywność transaminaz, sugerująca patologię wątroby leżącą u podłoża krwotoku z przewodu pokarmowego, a więc krwawiących żyłaków przełyku lub dna żołądka.

Najistotniejszym dla ustalenia źródła krwawienia są badania endoskopowe. Panendoskopia pozwala na wziernikowanie górnego odcinka przewodu pokarmowego – przełyku, żołądka i dwunastnicy, natomiast badania endoskopowe dolnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od zasięgu wziernikowania obejmują rektoskopię, sigmoidoskopię i kolonoskopię. Alternatywą są badania radiologiczne z podaniem kontrastu pozwalające uwidocznć patologię będącą przyczyną krwawienia. Należy jednak pamiętać, że istnieją patologie, które ze względu na swój charakter można uwidocznć jedynie badaniem endoskopowym.

Krwotok z przewodu pokarmowego w części przypadków zatrzymuje się samoistnie, w przypadku choroby wrzodowej odsetek ten ocenia się na 70-80% przypadków. Nie zwalnia to jednak lekarza od konieczności wdrożenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego, które zawsze winno odbywać się w warunkach szpitalnych. Obejmuje ono leczenie zachowawcze – farmakoterapię, leczenie endoskopowe, terapię cewnikową oraz interwencję chirurgiczną.

Mimo stałego postępu w leczeniu farmakologicznym i ciągłego rozwoju metod diagnostycznych krwawienie z przewodu pokarmowego stanowi nadal poważny problem kliniczny i wiąże się z ryzykiem rozwoju wielu powikłań, w tym zgonem pacjenta. Istotny jest zatem nie tylko rozwój metod diagnostycznych i terapeutycznych, ale także prowadzenie badań określających i porównujących czynniki ryzyka wystąpienia krwawienia, nawrotu krwawienia i braku możliwości skutecznego leczenia endoskopowego.





SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa liczy 96 stron i ma formę niepublikowanego opracowania komputerowego - monografii w twardej oprawie. W monografii można wyróżnić 12 podstawowych rozdziałów, które są poprzedzone spisem treści. Wśród tych rozdziałów zawarte są streszczenia w języku polskim i angielskim. Monografia zawiera 23 tabele, 8 rycin, 19 fotografii. Piśmiennictwo obejmuje 106 pozycji.

Wstęp obejmuje kilka podrozdziałów. Autorka w sposób szczegółowy omawia kolejno diagnostykę, podział krwawień, czynniki ryzyka i postępowanie z chorym. Rozdział napisany jest w sposób przejrzysty i zrozumiały. Zawarte w nim omówienie skal rokowniczych, a także wiadomości na temat czynników ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego pozwalają na łatwiejszą analizę otrzymanych wyników. Autorka zwraca szczególną uwagę na właściwe postępowanie z chorym, zgodne z obecnymi wytycznymi. W sposób bardzo szczegółowy przedstawione zostały techniki endoskopowe zastosowane w czasie leczenia krwawienia u analizowanych pacjentów. Bardzo dokładnie omówiono zasady postępowania dotyczące konkretnych zabiegów endoskopowych, użyte akcesoria endoskopowe i sposób ich działania mający na celu zatamowanie krwawienia. Szczególnie przydatna jest dokumentacja zdjęciowa przedstawiająca sprzęt i akcesoria niezbędne do wykonania poszczególnych procedur oraz ryciny omawiające zasady działania niektórych z użytych akcesoriów.

Kolejny rozdział to **Cele pracy**. Autorka formułuje trzy podstawowe cele, jasno sformułowane cele:

1. Charakterystyka pacjentów leczonych w trybie dyżurowych z powodu ostrych krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego.
2. Ocena skuteczności dyżurowych interwencji endoskopowych w leczeniu ostrych krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego.
3. Ocena czynników warunkujących skuteczność leczenia endoskopowego krwawień z górnego odcinka w trybie dyżurowym.

Następny rozdział to **Badana populacja i metody**. Doktorantka kolejno przedstawia charakterystykę badanej grupy pacjentów, rodzaje zastosowanych procedur endoskopowych, klasyfikacje oceniające nasilenie krwawienia i rokowanie, użyte przez Doktorantkę do oceny pacjentów poddanych badaniom endoskopowym. W rozdziale tym zostały także omówione metody statystyczne wykorzystywane do obliczeń.

Kolejny rozdział to **Wyniki**.





SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

Pierwszy podrozdział zawiera charakterystykę badanej populacji. Kolejne podrozdziały to: Pora roku i dnia, a częstość ostrych krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, Krwawienia nie żylakowe, Krwawienia żylakowe, Pacjenci bez cech aktywnego krwawienia w badaniu endoskopowym, Ocena przedendoskopowa w oparciu o skalę Rockalla (RS), Ocena przedendoskopowa w oparciu o skalę Glasgow-Blatchford (GBS), Skuteczność zabiegów endoskopowych, Czas od wystąpienia objawów krwawienia do interwencji endoskopowej, Zgony z powodu krwawienia do przewodu pokarmowego.

Badaną grupę utworzyło 752 pacjentów (480 mężczyzn i 272 kobiety) o medianie wieku 61,5 lat. Autorka po dokładnej analizie badanej grupy, ocenia wyniki u pacjentów z podziałem na krwawienia żylakowe i nie żylakowe. Pacjenci z krwawieniem nieżylakowym stanowili około 2/3 grupy badanej. Zwraca uwagę fakt, że u około 1/3 pacjentów nie udało się znaleźć miejsca krwawienia, mimo odpowiedniego postępowania z pacjentem i wykonania właściwej procedury endoskopowej. Główną przyczyną krwawienia nie żylakowego, stwierdzonego u 332 pacjentów, było krwawienie z wrzodu żołądka lub dwunastnicy (łącznie 211 pacjentów). U 10 pacjentów stwierdzono więcej niż jedno źródło krwawienia. Doktorantka wykazała, że wykonywanie zabiegów po godzinie 22.00 wiązała się z dłuższym czasem trwania procedury i częstszą koniecznością wykonania ponownego zabiegu. Skuteczność leczenia endoskopowego była wyższa w przypadku krwawień nieżylakowych. Skala Rockalla u 30% pacjentów wynosiła poniżej 3 u 30% pacjentów, co pokazuje, że część badań została wykonana niezgodnie z wytycznymi, Zwraca uwagę także fakt, że skala Glasgow-Blatchford została użyta tylko u około 100 pacjentów, a jak zaznacza Doktorantka, jest ona najlepszą skalą do oceny pilności i konieczności wykonywania zabiegu endoskopowego u pacjentów z podejrzeniem krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Bardzo istotny jest fakt, że skuteczność leczenia endoskopowego wiązała się z czasem trwania procedury, a przedłużająca się procedura zmniejszała szansę na skuteczne opanowanie krwawienia. Szansa na skuteczne leczenie była niższa, jeśli zabieg przeprowadzono w godzinach nocnych. Wyniki jasno wskazują, że niezbędne jest zastosowanie (jeśli to możliwe) co najmniej dwóch metod endoskopowych tamowania krwawienia równocześnie, co zwiększa szansę na skuteczność procedury, szczególnie w przypadku krwawień nieżylakowych.

Autorka wykazała, że ilość przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych była negatywnym czynnikiem rokowniczym skuteczności leczenia. Także zbyt szybkie wykonanie



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

procedury było czynnikiem niekorzystnym. Wykonanie procedury zgodnie z wytycznymi (>6 godzin od wystąpienia objawów) wiązało się z poprawą wyników i zwiększeniem skuteczności badania.

Rozdział następny to **Dyskusja**, w której Autorka w sposób rzeczowy i krytyczny analizuje uzyskane wyniki oraz konfrontuje wyniki badań własnych z wynikami innych badaczy. Lektura tego rozdziału wskazuje na dobrą znajomość trudnego obszaru badań, które stanowią przedmiot rozprawy doktorskiej. Autorka wnikliwie analizuje rolę czynników ryzyka krwawienia, omawia skuteczność i bezpieczeństwo różnych technik endoskopowych zarówno w aspekcie diagnostycznym jak i terapeutycznym i porównuje z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

Rozdział kolejny obejmuje **Wnioski**. Obejmuje on siedem kolejnych wniosków:

1. W populacji pacjentów leczonych endoskopowo w trybie dyżurowym z powodu ostrych krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego częściej, w porównaniu do dostępnych danych dla ogólnej populacji pacjentów z AUGIB, występują krwawienia o etiologii żylakowej, zwłaszcza w godzinach nocnych.
2. Leczenie endoskopowe krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego w trybie dyżurowym jest najskuteczniejsze w przypadku krwawień o etiologii nieżylakowej.
3. Wraz z każdą użytą dodatkową metodą tamowania krwawienia, wzrasta szansa na osiągnięcie endoskopowej hemostazy.
4. Interwencje endoskopowe realizowane w godzinach dziennych mają większą skuteczność, niż te wykonywane w godzinach nocnych.
5. Interwencje endoskopowe przeprowadzone w trybie wczesnym (6-24h), optymalnie 8-15h od wystąpienia objawów AUGIB, mają większą szansę powodzenia niż interwencje realizowane w trybie natychmiastowym (<6h), niezależnie od etiologii.
6. U około 1/3 pacjentów, do których wezwano endoskopowy zespół dyżurny do tamowania krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, nie było podczas endoskopii nie stwierdzono cech aktywnego krwawienia.
7. Pomocnym dla klinicystów parametrem w selekcji pacjentów wymagających ostrodyżurowej terapii endoskopowej z powodu AUGIB może być stężenie mocznika 10 mmol/l.



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

Kolejne dwa rozdziały stanowią **Spis tabel i rycin** oraz **Wniosek do komisji bioetycznej**. Ostatni część rozprawy to **Piśmiennictwo**, zawiera 106 poprawnie, tematycznie dobranych pozycji literaturowych.

Pomimo ciekawego i ambitnego celu badawczego, jaki Autorka postawiła sobie w rozprawie, i poprawności językowej oraz staranności z jaką wykonano pracę doktorską z obowiązku recenzenta pozwolę sobie na kilka uwag dotyczących dysertacji.

Uwagi merytoryczne

1. Autorka nie analizuje poszczególnych chorób towarzyszących, które mogą stanowić istotne czynniki ryzyka u pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego. Powinno to zostać ujęte w ograniczeniach badania.
2. Ilość wniosków powinna odpowiadać ilości celów. Autorka stawia trzy główne cele, formułując jednocześnie siedem wniosków. Wniosek pierwszy odpowiada celowi pierwszemu, a wniosek drugi celowi drugiemu. Wnioski 3-6 odpowiadają celowi trzeciemu i powinny być ujęte łącznie. Wniosek 7. nie odpowiada na żaden ze stawianych celów. Powinien on zostać przeniesiony i omówiony jedynie w dyskusji, jako wynik uzyskany w trakcie badania.

Reasumując uważam, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Anny Mackiewicz-Prackiej *„Analiza interwencji endoskopowych podjętych w trybie dyżurowym w ostrych krwawieniach z górnego odcinka przewodu pokarmowego”* porusza ważne aspekty związane z ryzykiem i leczeniem endoskopowym krwawienia z przewodu pokarmowego. Jest to szczególnie istotne obecnie, ze względu na starzenie się społeczeństwa, a co za tym idzie konieczności leczenia wielu chorób, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia, w tym np. u osób stosujących leczenie przeciwkrzepliwe. Dysertacja stanowi istotne uzupełnienie stanu wiedzy w aspekcie diagnostyki i leczenia krwawień z przewodu pokarmowego. Potwierdza konieczność wykonywania badań endoskopowych zgodnie z obecnymi wytycznymi, z zastosowaniem skal prognostycznych. Uzyskane wyniki mają przełożenie praktyczne. Przedstawione przeze mnie uwagi w żaden sposób nie obniżają wartości merytorycznej rozprawy. Autorka dysertacji wykazała się skrupulatnością, wnikliwością i rzetelnością, jak również bardzo dobrą znajomością warsztatu badawczego i obecnego stanu wiedzy. Na



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

szczególną uwagę zasługuje bogaty materiał zdjęciowy, ryciny przedstawiające endoskopowe metody tamowania krwawienia, jak również dokładny opis procedur. W sposób oczywisty ułatwia to czytelnikowi analizę wyników, a jednocześnie świadczy o szerokiej wiedzy i doświadczeniu klinicznym Doktorantki w zakresie badań endoskopowych.

Biorąc pod uwagę powyższe, jak również fakt, iż praca spełnia wszystkie warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668), zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Autorki, lekarz Anny Mackiewicz-Prackiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zważywszy na fakt praktycznych korzyści wynikających z przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej, a także opublikowanie uzyskanych wyników w recenzowanym czasopiśmie międzynarodowym wnoszę o wyróżnienie niniejszej dysertacji.

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Michał Kukla