

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych**  
**lek. Magdaleny Korpas-Wasiak p.t. „Badanie zależności między wczesną**  
**tracheotomią a respiratorowym zapaleniem płuc (VAP) u chorych z**  
**ostrymi schorzeniami ośrodkowego układu nerwowego, leczonych w**  
**oddziale intensywnej terapii (OIT)”.**

Ciężkie urazy czaszkowo-mózgowe i inne ostre schorzenia ośrodkowego układu nerwowego, prowadzące do uszkodzenia tkanek mózgowia, należą do głównych przyczyn zgonów na całym świecie. Bez względu na to, czy przyczyną uszkodzenia mózgowia jest jego uraz, czy udar krwotoczny lub niedokrwienny, nie mamy żadnego wpływu na rozmiar pierwotnego uszkodzenia określonych struktur mózgowia, do jakiego dochodzi w wyniku zadziałania siły urażającej bezpośrednio tkanki mózgowia. W tym samym czasie uruchomieniu ulegają wtórne czynniki uszkadzające mózgowie, na które wpływ już mieć możemy, a które swój niszczący efekt manifestować mogą po upływie minut, godzin, czy nawet kilku dni po samym akcie kryzysu mózgowego. Dla populacji chorych z ciężkim urazem czaszkowo-mózgowym, udarem mózgu, zatrutych, „prawie utopionych” czy po powieszeniu, czynnikami o najsilniej wyrażonym działaniu niepożądanym są hipotensja, hipoksja, hipokapnia, hiperkapnia, hiperglikemia, hipertermia, drgawki i regionalne niedokrwienie mózgowia. W większości przypadków to właśnie te wymienione czynniki są zwiastunami niewystarczającej skuteczności prowadzonego leczenia. Każdy z nich może prowadzić do pogłębienia dysfunkcji mózgu. Im więcej szkodliwie działających czynników będzie wspólnie wywierać swój uszkadzający mózgowie wpływ, tym większe jest ryzyko narastania obrzęku mózgu i dokonania się nieodwracalnych zmian w strukturze mózgowia.

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat dokonał się znaczny postęp w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u osób z różnego rodzaju ostrymi schorzeniami ośrodkowego układu nerwowego. Dzięki lepszemu poznaniu mechanizmów patofizjologicznych, zastosowaniu nowych technik diagnostyczno-monitorujących i wprowadzeniu algorytmów postępowania leczniczego, w poszczególnych grupach jednostek

ostrzych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego udało się istotnie obniżyć wartości wskaźników śmiertelności. Niestety przez okres ostatnich 20-30 lat, uzyskanie dalszej poprawy wyników leczenia i zwiększenie wskaźników przeżycia chorych przestało być już możliwe. Ta nieskuteczność wymusza potrzebę: z jednej strony poszukiwania nowych, technicznych, diagnostycznych i farmakologicznych sposobów leczenia, z drugiej zaś zapobiegania, wczesnego rozpoznania i skutecznego leczenia powikłań, które są niezależnym czynnikiem pogarszającym rokowanie przeżycia i wyzdrowienia. Jednym z najważniejszych i o najsilniejszym wskaźniku predykcyjnym problemem towarzyszącym leczeniu chorych z dowolnym ostrym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego, wymagających prowadzenia oddechu zastępczego jest zapalenie płuc związane z zastosowaniem wentylacji mechanicznej (VAP). Doktorantka swoją pracą pt. *„Badanie zależności między wczesną tracheotomią a respiratorowym zapaleniem płuc (VAP) u chorych z ostrymi schorzeniami ośrodkowego układu nerwowego, leczonych w oddziale intensywnej terapii (OIT)”* włączyła się czynnie w proces identyfikowania potencjalnych zagrożeń związanych z zastosowaniem wentylacji mechanicznej u chorych z ostrymi schorzeniami ośrodkowego układu nerwowego. Recenzowana przeze mnie rozprawa jest próbą wskazania metod terapeutycznych, wpływających na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zapalenia płuc związanego z zastosowaniem wentylacji mechanicznej u chorych z ostrymi schorzeniami ośrodkowego układu nerwowego, ze zwróceniem szczególnej uwagi na procedurę wczesnie wykonanej tracheotomii. Zmniejszenie częstości występowania VAP jest równoznaczne zmniejszeniu zachorowalności i śmiertelności chorych, a także skróceniu okresu hospitalizacji i obniżeniu kosztów leczenia. Z tych powodów podjęcie tego tematu przez Doktorantkę jest bardzo cenne.

Przesłana mi do recenzji praca liczy 137 stron i obejmuje 76 tabel i 10 wykresów. Tytuł rozprawy może wzbudzić wątpliwości w części tłumaczenia skrótu VAP (Ventilator-Associated Pneumonia). Według najnowszego piśmiennictwa powinniśmy mówić o zapaleniu płuc związanym z zastosowaniem wentylacji mechanicznej, a nie o respiratorowym zapaleniu płuc, zresztą prawidłowe rozwinięcie skrótu, obowiązujące od kilku lat, znajduje się w pracy na stronie 7. Rozprawa składa się z części ogólnej, części szczegółowej, streszczeń w języku polskim i angielskim, wykazu wykorzystanego piśmiennictwa oraz z 4 załączników. Została ona napisana poprawnie i wydana starannie. Tabele posiadają prawidłowy układ, a wykresy dobrze dobrane kolory. W części ogólnej autorka pracy w syntetyczny i przejrzysty sposób przedstawiła zagadnienia związane z historią wentylacji mechanicznej jako metody leczenia niewydolności oddechowej. Część ogólna zawiera również zwięzłe napisany podrozdział poświęcony zdefiniowaniu zapalenia płuc związanego z zastosowaniem wentylacji mechanicznej. Oprócz wskazania czynników ryzyka rozwoju i rozpoznania VAP, autorka wyczerpująco opisuje metody profilaktyki tej jednostki chorobowej. W sposób



podobny doktorantka opisała też ostre schorzenia ośrodkowego układu nerwowego zwracając uwagę na odmienności leczenia oddechem sztucznym dotyczące tej grupy chorych. Rozdział ten kończy opis problemu procedury tracheotomii wykonywanej u chorych leczonych w oddziale intensywnej terapii. Oprócz rysu historycznego autorka zwraca uwagę na techniki wykonania procedury tracheotomii, obowiązujących wskazań zarówno co do wykonania zabiegu, jak i momentu wykonania zabiegu. W części szczegółowej autorka pracy definiuje cel pracy, opisuje zasady kwalifikowania chorych do prowadzonego badania z uwzględnieniem sposobu kwalifikowania chorych do jednej z dwóch grup badanych, określa zastosowane metody badań ze szczególnym wskazaniem na metody statystyczne użyte do analizy uzyskanych danych klinicznych. Zamieszczone wyniki badań wraz z ich omówieniem i porównaniem z opublikowanymi efektami pracy innych autorów oraz wieńczącymi dzieło wnioskami stanowią dopełnienie przygotowanej rozprawy naukowej.

Doktorantka precyzuje cel pracy jako wykonanie analizy powikłań oddechowych u chorych z ostrymi schorzeniami ośrodkowego układu nerwowego, u których zaszła konieczność przyrządowego utrzymywania drożności dróg oddechowych przy zastosowaniu tracheotomii (grupa badana) lub intubacji dotchawiczej (grupa kontrolna) oraz prowadzenia wentylacji mechanicznej ze wskazań innych, aniżeli zaburzenia natlenienia oraz wentylacji. Na przeprowadzenie badań autorka uzyskała zgodę Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Doktorantka planowała objąć badaniem 96 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego, u których zaszła konieczność przyrządowego udrożnienia dróg oddechowych oraz prowadzenia wentylacji mechanicznej. Ponieważ 16 chorych ostatecznie zostało zdyskwalifikowanych od udziału w projekcie, do badań zostało zakwalifikowanych 80 chorych. Jak podaje autorka, przyczynami wykluczenia chorych z badań były: przedwczesny zgon (12 chorych), choroba nowotworowa (2 osoby) oraz przeniesienie do innego szpitala (2 osoby).

Przydział chorych do właściwych grup odbywał się losowo. Do kolejnych grup zakwalifikowano:

1. Grupa I (T) – 40 chorych, u których została wykonana tracheotomia;
2. Grupa II (ETI) – 40 chorych, u których wykonano intubację ustno-tchawiczą;

W metodyce badań zaplanowano, by w I grupie chorych (T), tracheotomia była wykonywana przed upływem 10 doby. W tym miejscu opisana procedura wykonania badań nie jest wystarczająco szczegółowa i może budzić pewne wątpliwości. O ile na stronie 44 autorka podaje, że chorzy zostali przydzieleni losowo do jednej z dwóch grup, to zapis kolejny ze strony 48, określający wskazania do wykonania wczesnej tracheotomii, dobór losowy czyni mało prawdopodobnym - „Wskazaniem do wykonania wczesnej tracheotomii było przewidywanie przedłużonej wentylacji mechanicznej (jeżeli przewidywany czas



wentylacji mechanicznej miał przekroczyć 15 dni) oraz konieczność reintubacji na skutek braku powodzenia ekstubacji, przy braku możliwości leczenia przyczynowego niewydolności oddechowej. Tracheotomia była wykonywana również u chorych z zaburzeniami mechaniki oddychania". Ta część metodyki pracy wymaga uszczegółowienia. W metodyce pracy nie zaznaczono wystarczająco wyraźnie kiedy badanie było kończone. Dopiero w rozdziale Dyskusja autorka podała, że po pierwsze czas obserwacji chorych w protokole badania ograniczono do 14 dni od rozpoczęcia wentylacji mechanicznej (str. 112), a po drugie okres obserwacji chorych kończył się z chwilą wystąpienia (a więc rozpoznania) VAP (str. 114). Te informacje powinny zostać przedstawione w rozdziale Metoda badań.

Respiratorowe zapalenie płuc rozpoznawane było według kryteriów skali CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score). W skali tej oceniane były tzw. klasyczne objawy zapalenia płuc, pośród których uwzględniono: temperaturę ciała, leukocytozę, jakość wydzieliny w drzewie oskrzelowym, wartość wskaźnika natlenienia i obraz badania radiologicznego płuc. Chorzy byli oceniani wg skali CPIS przy przyjęciu do oddziału intensywnej terapii oraz w 3-4 i 8-9 dobie po rozpoczęciu wentylacji mechanicznej. W tych samym momentach czasowych monitorowano parametry funkcji życiowych i inne określone w metodyce badań weryfikowane zmienne laboratoryjne i mikrobiologiczne. Czytając liczne, przedstawione w rozdziale o metodzie pracy, obowiązujące w miejscu prowadzenia badań procedury medyczne, mikrobiologiczne i laboratoryjne pozostają pod wrażeniem jakości i szczegółowości zaplanowanej opieki medycznej.

Rozdział Wyniki skonstruowany został prawidłowo. Przeprowadzona analiza statystyczna pozwoliła na wskazanie intubacji ustno-tchawiczej, jako tej techniki udrożnienia dróg oddechowych, która w porównaniu z wcześniej wykonaną tracheotomią generuje większą liczbę reakcji zapalnych SIRS, większą liczbę stawiania rozpoznania VAP i szybszego występowania VAP. U chorych zaintubowanych dotchawiczo przez usta obserwowano też wyższe stężenia w surowicy białek ostrej fazy takich jak białko C-reaktywne i prokalcytonina w porównaniu z grupą chorych, u których wykonano wczesną tracheotomię. W znacznej większości zmiany te mają status statystycznie istotnych. Lekturę rozdziału Wyniki utrudnia fakt wcześniejszego zakończenia badań w grupie ETI, na co wskazują np. dane z tabeli nr 28 (str. 75) – badania w dobie 8-9 można było wykonać u tylko 19 chorych grupy ETI (na początku było 40 chorych) i 37 chorych grupy T (na początku również było 40 chorych). Można się jedynie domyślić, że powyższa obserwacja pozostaje w związku z zakończeniem okresu obserwacji chorych z chwilą postawienia rozpoznania VAP. Ta konkluzja powinna wynikać bezpośrednio z treści rozdziału Metoda badań.

Badania prowadzą Autorkę do dwóch wniosków. Treść kolejnych wniosków pozwala na stwierdzenie, że postawiony w pracy przez autorkę cel został zrealizowany. We wniosku 1 autorka stwierdza, że u chorych niewydolnych oddechowem w przebiegu ciężkich schorzeń



OUN, u których wykonano wczesną tracheotomię rzadsze były znamiona infekcji (wyrażone: znamionami uogólnionej reakcji zapalnej, liczbą leukocytów, czy stężeniem prokalcytoniny), rzadziej występowało zapalenie płuc, obserwowano lepsze natlenienie krwi (wyrażone wyższymi wartościami wskaźnika Horowitz'a), wreszcie możliwe było prowadzenie płytszej sedacji. We wniosku 2 autorka stwierdza, że wczesna tracheotomia może być postępowaniem rekomendowanym u chorych z ciężkimi obrażeniami czaszkowo-mózgowymi, wymagającymi respiracji – m. in. w celu zmniejszenia ryzyka występowania respiratorowego zapalenia płuc (VAP).

Piśmiennictwo zawiera 126 pozycji ułożonych w kolejności alfabetycznej. W pracy zacytowane zostały wszystkie wymienione publikacje. Większość z cytowanych artykułów (114) to publikacje anglojęzyczne, reszta, tj. 12 pochodzi z piśmiennictwa polskiego. 42 pozycje piśmiennictwa zostały opublikowanych w latach 2010-2015, a jedynie 31 przed rokiem 2000. Moje wątpliwości budzą zapisy definiujące nazwisko pierwszego autora publikacji z pozycji 75 (Siddiqui) i 92 (Jeon), które w tekście przedstawiono jako, odpowiednio, Siddique (str. 34) i Yeon (str. 112). Na stronie 15 autorka zacytowała wyniki badań Heyland, oznaczając je jako pozycje piśmiennictwa [18, 19, 20], gdy w spisie piśmiennictwa takie nazwisko nie pojawia się w ogóle. Z kolei na stronie 40 dwukrotnie została cytowana pozycja piśmiennictwa nr 22, pierwszy raz jako praca Hyde i wsp., drugi raz jako praca Myole w wsp. Autorka nie zachowała jednolitego sposobu identyfikacji stron w wykazie kolejnych pozycji piśmiennictwa. Raz podaje pierwszą i wszystkie cyfry ostatniej strony, potem pierwszą stroną i jedną cyfrę ostatniej strony.

Podsumowując, rozprawa lek. Magdaleny Korpas-Wasiak stanowi istotny wkład w rozszerzenie naszej wiedzy na temat czynników wpływających na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zapalenia płuc związanego z zastosowaniem wentylacji mechanicznej u chorych z ostrymi schorzeniami ośrodkowego układu nerwowego. Stwierdzenie, że wczesna tracheotomia może być postępowaniem rekomendowanym u chorych z ostrymi schorzeniami ośrodkowego układu nerwowego, wymagających prowadzenia oddechu zastępczego jest konkluzją nowatorską. Wszystkie przedstawione przeze mnie uwagi w żadnym stopniu nie obniżają poznawczych wartości pracy. Wobec powyższego stwierdzam, że praca lek. Magdaleny Korpas-Wasiak p.t. **„Badanie zależności między wczesną tracheotomią a respiratorowym zapaleniem płuc (VAP) u chorych z ostrymi schorzeniami ośrodkowego układu nerwowego, leczonych w oddziale intensywnej terapii (OIT)”** spełnia wszelkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Magdaleny Korpas-Wasiak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Cezary Pellikani

KIEROWNIK  
Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
i Medycyny Ratunkowej  
dr hab. n. med. Cezary Pakusiński