UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Wydział Lekarski
Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
Kierownik : Prof. dr hab. n. med. Jacek Szepietowski
ul. Chałubińskiego 1, 50-368 Wrocław
Tel. +4871/327-09-41 Fax. +4871/327-09-42
e-mail: dermwen@umed.wroc.pl http://www.derm.umed.wroc.pl

Wrocław, 2022-02-21

OCENA

rozprawy doktorskiej lekarz Marceli Nowak

pt. "Assessment of public awareness of chronic venous insufficiency and analysis of the effectives of various venous ulcer treatment methods".

Przewlekła niewydolność żylna jest powszechnym schorzeniem, którego częstość występowania w Polsce szacuje się na około 40%, z przewagą występowania u kobiet. Przebieg choroby przez wiele lat ma charakter asymptomatyczny lub odczuwane objawy mają niewielkie nasilenie i manifestują się głównie pod postacią uczucia „ciężkich nóg", nocnych skurczy, dolegliwości bólowych kończyn dolnych, które nasilają się głównie w czasie długotrwałego unieruchomienia w pozycji stojącej albo siedzącej. U podłoża patomechanizmów odpowiedzialnych za progresję choroby stoi utrudniony powrót żylny będący następstwem powstałego refluksu żylnego, związanego z nieprawidłowościami działania zastawek żylnych i/lub zmian o charakterze obturacji naczyniowej. Dalszym następstwem choroby jest pojawianie się żylaków, często wraz z towarzyszącym im przebarwieniom, powstawanie zmian o charakterze wyprysku przyżylakowego oraz wielomiesięcznych/wieloletnich niegojących się owrzodzeń w obrębie kończyn dolnych. Ogromne obciążenia zdrowotne i finansowe związane z długotrwałym gojeniem się ran – powszechnie nazywanymi „ranami przewlekłymi" – są niepokojąco często raportowane w dokumentacji badawczej na całym świecie. Osoby z takimi ranami cierpią z powodu

08.03.2022r.

zwiększonego ból i są podatne na nawracające infekcje, ponieważ borykają się z problemem zdrowotnym, który nie jest dostatecznie rozumiany przez społeczeństwo, a nawet wśród pracowników ochrony zdrowia. Niestety, często przyjmuje się, że te rany się nie zagoją. Można nawet powiedzieć, że taki stan rzeczy jest po prostu akceptowany.

Obowiązujące wytyczne i zalecenia postępowania z raną przewlekłą stanowią bezcenny drogowskaz w opiece nad chorym z owrzodzeniem żylnym. Zgodnie z nimi przed wdrożeniem postępowania miejscowego należy przeprowadzić wnikliwą diagnostykę, która stanowi podstawę leczenia przyczynowego. Kolejnym krokiem jest zastosowanie odpowiedniego postępowania miejscowego z raną zgodnego ze strategią wpisującą się w akronim TIMERS. W celu zwiększenia skuteczności leczenia miejscowego opracowano koncepcję higieny rany powstałą podczas spotkania grupy doradczej ekspertów na początku 2019 roku. Postuluje się w niej, aby zwracać uwagę na mycie zarówno rany, jak i otaczającej ją skóry, oczyszczanie rany, usuwanie biofilmu, który jest istotnym czynnikiem patologicznym w przypadku niegojących się owrzodzeń, zadbanie o brzegi rany oraz dobór odpowiedniego opatrunku.

Temat więc, którym zajęła się Doktorantka – assessment of public awareness of chronic venous insufficiency and analysis of the effectives of various venous ulcer treatment methods (pol. *ocena świadomości społecznej dotyczącej przewlekłej niewydolności żylnej oraz analiza efektywności różnych metod leczenia owrzodzeń żylnych*) – należy uznać za trafny, aktualny, wpisujący się w nurt nowoczesnych badań nad ranami przewlekłymi związanymi z niewydolności żylną .

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Marceli Nowak obejmuje 93 stron oprawionego wydruku w języku angielskim. Została ona podzielona niejako na dwie części, pierwszą obejmującą 72 strony wydruku komputerowego, w tym 5 zestawień tabelarycznych, 19 rycin i wykresów oraz 80 pozycji piśmiennictwa, w większości pochodzącego z ostatniej dekady oraz część drugą, którą stanowią dwie opublikowane już prace o sumarycznym IF=6,476 (pkt. ministerialne 140). Pierwsza praca jest pracą oryginalną pt. „Chronic venous disorders – common and yet unknown – study of public awareness and primary symptoms in a selected group of patients (Adv Dematol Allergol 2021; 38: 585-89), natomiast druga jest pracą o charakterze poglądowym, pt. „Nanomaterials as a successor of antibiotics in antibiotic-resistant, biofilm infected wounds?" (Antibiotics 2021; 10: 941). W obu pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, a wszyscy współautorzy obu w/w prac przysłali oświadczenia, z których jasno wynika, że wkład Jej w ich powstanie był kluczowy.

Układ pierwszej części pracy jest dość typowy dla rozprawy doktorskiej; zawiera streszczenia w języku angielskim i języku polskim, wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki badań, wnioski oraz wykaz piśmiennictwa. Brakuje wyodrębnienia podrozdziału dyskusja, który w pewien sposób został wkomponowany w sekcję dotyczącą wyników. Za wartościowe uważam zamieszczenie na początku rozprawy wykazu użytych skrótów, choć brakuje na jej końcu spisów tabel, rycin i wykresów, co ułatwiłoby lekturę rozprawy doktorskiej.

Doktorantka poprawnie zredagowała wstęp pracy, choć mojej ocenie jest on napisany zbyt lakonicznie; stanowi wprowadzenie dla badań własnych obu części doktoratu (tych opublikowanych, jak i nieopublikowanych). W pierwszej części Kandydatka zapoznaje czytelnika z epidemiologią oraz patomechanizmem przewlekłej niewydolności żylnej, a także symptomatologią schorzenia pod kątem prowadzenia badań dotyczących świadomości społecznej problemu. Zwięźle opisała i wyjaśniła strategię TIMERS w aspekcie leczenia ran przewlekłych, skupiając się na głównie na dwóch jej elementach, tj. tissue debriment [T] (oczyszczania rany) oraz edge of wound/ epitelization [E] (brzegach rany i naskórkowaniu), gdyż były one elementem niniejszej rozprawy. Tą część pracy wieńczy informacja dotycząca pozycji nanocząsteczek w aspekcie ich przydatności w eradykacji drobnoustrojów i zapobieganiu tworzenia biofilmu w ranach przewlekłych w odniesieniu do problemów związanych antybiotykoopornością.

Podsumowując, uważam wstęp za zbyt skąpy, co można zrozumieć w odniesieniu do zagadnień w pracach już opublikowanych (tam informacje zawarte w działach Introduction są wystarczające), ale w aspekcie oczyszczania rany oraz jej gojenia (epitelizacji) opis jest po prostu za krótki. Co więcej, takie informacje w znacznej mierze znajdują się w dziale wyniki (str. 32-52), powodując zaburzenie proporcji w układzie pracy oraz utrudnione jej czytanie.

Cele pracy zostały przedstawione konkretnie i w jasny sposób. Doktorantka postanowiła ocenić świadomość społeczną w odniesieniu do zagadnień związanych z przewlekłą niewydolnością żylną oraz skonfrontować wyniki raportowane przez pacjentów, dotyczące pierwszych symptomów choroby, z wynikami uzyskanymi badaniem lekarskim. Postanowiła również poddać analizie skuteczność trzech różnych metod oczyszczania rany, tj. sterylną gąbką, tkaniną z włókna monofilamentowego oraz włókniną impregnowaną hialuronianem sodu i fosfolipidami w odniesieniu do metody tradycyjnej z użyciem sterylnej gazy. Ponadto celem Jej opracowania była ocena efektywności użycia mikroprzeszczepów w przyśpieszeniu naskórkowania owrzodzeń kończyn dolnych rozwijających się na podłożu

przewlekłej niewydolności żylnej. Ostatnim celem pracy było podsumowanie dotychczasowej wiedzy dotyczącej stosowania nanomateriałów w leczeniu ran zainfekowanych.

Podkreślenia wymaga, że cele badawcze, postawione przez Doktorantkę, zostały w dużej mierze zrealizowane w dalszych częściach rozprawy doktorskiej.

Dział materiał i metody został podzielony na trzy sekcje i opisany szczegółowo dla każdej z prac badawczych, tj. odpowiednio dla badania ankietowego, badania dotyczącego opracowywania/oczyszczania rany przewlekłej oraz badania nad mikroprzeszczepami. Wszystkie badania zostały przeprowadzone po wcześniejszym uzyskaniu akceptacji Komisji Bioetycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz zgód osób, które zostały im poddane.

W badaniu pierwszym (ankietowym) grupę poddaną analizie stanowiło 175 losowo wybranych pacjentów powyżej 18. roku życia (średnia wieku w grupie to 44 ± 15.4 lata), którzy odpowiadali na pytania dotyczące ich wiedzy na temat przewlekłej niewydolności żylnej w odniesieniu do diagnostyki, profilaktyki, objawów i leczenia. Ponadto, badani odpowiadali na pytania, które miały stwierdzić, czy wg nich, oni sami mają objawy niewydolności żylnej i czy są tego świadomi. Ta część była weryfikowana przez lekarza dermatologa podczas badania fizykalnego i wywiadu.

W badaniu drugim, w którym oceniano efektywność oczyszczania rany przy pomocy sterylnej gazy, sterylnej gąbki, tkaniny z włókna monofilamentowego oraz włókniny impregnowanej hialuronianem sodu i fosfolipidami wzięło udział 32 pacjentów, po 8 losowo przydzielanych do każdej z grup. Jasno zostały przedstawione pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe badania, odpowiednio były to stopień oczyszczenia z tkanek nekrotycznych i włóknika oraz stopień wyziarninowania rany. W sposób przejrzysty opisano technikę przeprowadzania procedury oczyszczającej, jak również zakładania opatrunków. Na uwagę zasługują precyzyjnie określone kryteria włączenia i wyłączenia (Tabela 1.), które stanowią o właściwym doborze materiału badawczego. Ocenę przeprowadzano z wykorzystaniem cotygodniowej fotografii i technik planimetrii. Ta część badawcza miała charakter prospektywnego badania obserwacyjnego, które trwało 30 dni.

Badanie trzecie, mające oceniać efektywność mikroprzeszczepów w przyśpieszaniu naskórkowania w przewlekłych owrzodzeniach żylnych zostało przeprowadzone na grupie 5 pacjentów. Podobnie jak w poprzednim badaniu jasno sprecyzowano kryteria włączenia/ wyłączenia (Tabela 2.) oraz pierwszorzędowy punkt końcowy badania, tj. stopień epitelizacji rany. Technika wykonania procedury przeszczepowej została opisana w sposób jasny,

niebudzący zastrzeżeń. Ocena była przeprowadzana w oparciu o planimetrię i dokumentację fotograficzną wykonywaną w daniach 0., 3., 7. 14. i 30. od wykonania przeszczepu.

Dział materiał i metody stanowi dowód przemyślanego i dobrze zaprojektowanego eksperymentu naukowego i obrazuje zakres i wkład pracy lekarz Marceli Nowak w uzyskanie własnych wyników badań. Nie mniej jednak, według mojej oceny, ten dział wymaga pewnych uzupełnień i wyjaśnień, co nie umniejsza wartości merytorycznej pracy, tj.

1. W badaniu pierwszym, pomimo dość dokładnego opisu przeprowadzanego eksperymentu, brakuje załącznika w postaci ankiety.
2. W badaniu drugim, brakuje jasno sprecyzowanej częstotliwości wykonywania oczyszczania rany oraz użytych technik kompresjoterapii. Ponadto nie można znaleźć opisu w jaki sposób oceniano obfitość wysięku z rany (*vide* Tabela 4.) oraz jak mierzono poziom satysfakcji z przeprowadzanej procedury czy oceny intensywności doznań bólowych (vide Tabela 5.).
3. Grupy badane zarówno w badaniu drugim jak i trzecim są zbyt skąpo reprezentowane, choć są jednak wystarczające, aby nakreślić wstępne obserwacje kliniczne.
4. W badaniu drugim i trzecim użyte techniki pomiarowe w oparciu o planimetrię powinny zostać przedstawione w sposób bardziej szczegółowy.
5. Cel badania trzeciego, tj. ocena przyśpieszenia naskórkowania nie może zostać zrealizowany za pomocą niniejszej metodyki, gdyż brakuje odniesienia w postaci grupy kontrolnej.
6. Ponadto w badaniu trzecim brakuje podania nazwy/producentów użytych opatrunków stabilizujących przeszczep w ranie.
7. Dane dotyczące analizy statystycznej powinny zostać opisane w tym dziale i nie powinny być porozrzucane w sekcji wyników.

Wyniki pracy zostały przedstawione w sposób zrozumiały, choć nieco chaotycznie. Zostało to spowodowane trzema elementami. Po pierwsze, Doktorantka zamieniła w tej sekcji kolejność badań w porównaniu do działu materiał i metody – badanie drugie stało się trzecim i na odwrót. Po drugie, zaimplementowanie opisu elementów analizy statystycznej w tej sekcji nie powinno mieć miejsca. Po trzecie, o czym wspomniano już powyżej, strony 32-52 to w przytłaczającej większości elementy tekstu, który powinien znaleźć się we wstępie i/lub dyskusji, a nie w dziale wyniki, gdyż zaburza to łatwość analizy uzyskanych wyników.

Wyniki pierwszego badania zostały szczegółowo przedstawione w pracy opublikowanej w *Adv Dematol Allergol 2021; 38: 585-89.* Uzyskane przez Doktorantkę wyniki wskazują, że

świadomość społeczna dotycząca przewlekłej niewydolności żylnej, mimo iż choroba jest częsta, jest zaskakująco niska. Większość z badanych pacjentów nie potrafiła powiązać pierwszych objawów z chorobą, nawet wówczas, gdy większość z nich miała już pierwsze symptomy przewlekłej niewydolności żylnej potwierdzone przez lekarza. Wyniki niniejszego badania zawarte w załączonej publikacji, choć przedstawione w sposób zrozumiały, nie były jednak możliwe w pełni do oceny, gdyż na załączonych rycinach wszelkie opisy są całkowicie nieczytelne. Sugerowałbym również, aby na przyszłość zwracać uwagę na stosowanie ujednoliconej formuły dotyczącej danych liczbowych w obrębie tej samej pracy (raz są podawane liczby całkowite, a raz dane liczbowe zawierają dwa miejsca „po przecinku").

Badanie drugie (dotyczące oceny różnych nieinwazyjnych metod oczyszczania rany przewlekłej w przebiegu przewlekłej niewydolności żylne) wykazało, że pod względem efektywności w usuwaniu tkanek martwiczych w ciągu 30 dni, metoda tradycyjna z użyciem sterylnej gazy, nie odbiega istotnie od pozostałych z ocienianych metod, tj. sterylnej gąbki, tkaniny z włókna monofilamentowego oraz włókniny impregnowanej hialuronianem sodu i fosfolipidami (testy post-hoc wykazały nieznaczną przewagę tkaniny z włókna monofilamentowego). Natomiast odnośnie satysfakcji z przeprowadzanej procedury każda z pozostałych trzech ocenianych metod była oceniana istotnie lepiej niż ta z użyciem sterylnej gazy. Czasu trwania procedury oczyszczania był najdłuższy dla włókniny impregnowanej hialuronianem sodu i fosfolipidami, natomiast poziom odczuwanego bólu był najmniejszy w przypadku sterylnej gąbki i tkaniny z włókna monofilamentowego. Ocena kosztów wykazała duże różnice w odniesieniu do trzydziestodniowego oczyszczania rany wykonywanego dwa razy w tygodniu, wykazując przewagę metody z gazą sterylną nad innymi metodami (była to 15-78 razy tańsza procedura). Pomimo dużego zaangażowania i dużego wysiłku włożonego przez Doktorantkę w realizację niemniejszego projektu badawczego, myślę, że warto wspomnieć o kilku niedociągnięciach, które mogą nieco obniżać jakość uzyskanych wyników. I tak, test Shapiro-Wilka jest standardowym testem wykorzystywanym do testowania normalności danych. Na podstawie danych przedstawionych w tabelach 4. i 5. (w oparciu o wyżej wymieniony test) analizowane zmienne niejednokrotnie odbiegały od rozkładu parametrycznego, zatem dlaczego w ogóle nie używano nieparametrycznej alternatywy dla jednoczynnikowej analizy wariancji pomiędzy grupami (test Kruskala-Wallisa)? Ponadto, proponuję unikać używania do obliczeń wyceny danej metody oczyszczania rany kosztów po refundacji danego produktu (może być on różny u różnych płatników i okresowo ulegać dużym wahaniom). Zwróciłbym również uwagę na

ujednolicenie kolejności pojawiania się nazw danych metod oczyszczania rany pomiędzy tabelą 4. (w kolumnach), a rycinami 14. i 15. (opisy pod słupkami). W przypadku pozostałych niedociągnięć warto wspomnieć, że przy korelacjach brakuje podania współczynnika korelacji 'r' (str. 62), a pod tabelą 5. wyjaśnienia skrótu VAS.

Badanie trzecie wykazało że po 30 dniach od zastosowania mikroprzeszczepów średnio niemal 75% powierzchni ran uległo epitelizacji przy umieszczaniu jednego 5mm graftu na każde 2cm^2 rany. Ponadto, ponad 90% przyczepów przyjęło się (w ocenie po 7 dniach). Sama procedura była dość dobrze tolerowana przez pacjentów, ze średnim natężeniem bólu ocenianym w VAS na 4.4 punktów. Jest to niewątpliwie procedura relatywnie łatwa do wykonania i tania, szczególnie w porównaniu do zastosowania przeszczepów skóry pośredniej grubości. Niewątpliwymi ograniczeniem niniejszego badania była mała liczba pacjentów oraz brak grup kontrolnych, dlatego nie było ono w stanie zrealizować założonego celu, tj. oceny przyspieszenia naskórkowania. Ważnym podkreślenia jest fakt, że Doktorantka jest świadoma tych limitacji. Moje uwagi w tej części rozprawy doktorskiej dotyczą potrzeby usunięcia liczby 120 na osi „Y" (rana nie może naskórkować na 120%), oraz naniesienia poprawy określenia istotności statystycznej, która powinna wynosić poniżej 0,05 (str. 27.).

Odnośnie pracy poglądowej, w której przedstawiono pozycję i zastosowanie nanocząsteczek (srebra, złota, tlenków metali, mezoporowatej krzemionki oraz nanomateriałów karbonowych) w aspekcie ich przydatności w eradykacji drobnoustrojów i zapobieganiu tworzenia biofilmu w ranach przewlekłych w odniesieniu do problemów związanych antybiotykoopornością, nie mam większych zastrzeżeń. Prace została przedstawiona w sposób usystematyzowany i przemyślany, dzięki temu umożliwia ona czytającemu łatwy przegląd ponad 100 pozycji piśmiennictwa z ostatniej dekady w skondensowanej i przyjaznej formie. Podobają mi się także zaproponowane ryciny obrazujące proces tworzenia biofilmu oraz mechanizm działania nanocząsteczek na komórki bakteryjne.

Tak jak wspomniałem powyżej, w niniejszej rozprawie brakuje wyodrębnionego omówienia wyników. Aspekty dyskusji zostały wplecione w dział wyniki, co po pierwsze wprowadza zaburzenie układu pracy, a ponadto pomija aspekt krytycznego podejścia Doktorantki do własnych wyników badań w kontekście współczesnej wiedzy. Choć widać, że lekarz Marcela Nowak zdaje sobie sprawę, że niektóre Jej obserwacje wymagają potwierdzenia, czy też dalszych badań zgłębiających dane zagadnienia, to umyka to gdzieś w natłoku danych liczbowych. W opublikowanej pracy oryginalnej, dyskusja choć skromna, jest wystarczająca.

Rozprawę wieńczy sześć wniosków. Wszystkie z nich zostały przedstawione w formie opisowej. Z wyjątkiem części wniosku piątego, są trafne i bezpośrednio związane z wynikami uzyskanymi w trakcie realizacji projektu badawczego. Tak jak pisałem uprzednio, przeprowadzone badania nie upoważniają Doktorantki do stwierdzenia, że zastosowanie mikroprzeszczepów przyśpiesza proces epitelizacji (brak grupy kontrolnej).

Bibliografia rozprawy jest bogata. Doktorantka w swojej pracy posłużyła się w zasadzie wyłącznie pracami anglojęzycznymi, które odpowiednio wyselekcjonowała w odniesieniu do badanego materiału. Świadczy to o dobrym zorientowaniu Doktorantki w piśmiennictwie i uważnym jego śledzeniu.

Doktorantka nie ustrzegła się drobnych błędów edytorskich, takich jak brak odnośników do odpowiednich pozycji piśmiennictwa (kilka razy), nieprawidłowy i niespójny zapis referencji na stronach 68-72, różnice w podanym tytule pracy oryginalnej (str. 11. vs. 73.) oraz liczne przedzielenia wyrazów w wyżej wspomnianym manuskrypcie.

Reasumując, oceniam rozprawę lekarz Marceli Nowak pozytywnie. Jest to wartościowa pozycja głównie pod względem poznawczym, która może mieć również implikacje praktyczne już w nieodległej przyszłości. Całość pracy dokumentuje, że Doktorantka posiadła odpowiednie umiejętności i jest przygotowana do prowadzenia prac badawczych. Niedociągnięcia i ograniczenia, o których wspominam w niniejszej recenzji, choć liczne, nie wpływają finalnie w znaczący sposób na merytoryczny poziom pracy.

Na tej podstawie stwierdzam, że przedłożona mi do oceny praca doktorska lekarz Marceli Nowak pt. "Assessment of public awareness of chronic venous insufficiency and analysis of the effectives of various venous ulcer treatment methods" spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Mam więc zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego moją pozytywną ocenę rozprawy wraz z wnioskiem o dopuszczenie lekarz Marceli Nowak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Łukasz Matusiak

Prof. dr hab. n. med. Łukasz Matusiak
Specjalista dermatologii i wenerologii
tel. 509 959 919
50-566 Wrocław, ul. Śliczna 13
1702557 9801091 42