

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Jabłonowski

Warszawa, 30.11.2020 r.

Oddział Urologii i Urologii Onkologicznej

Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Łodzi

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Łukasza Michalczyka pt. „Nowa metoda oceny
rozległości martwicy oraz ryzyka zgonu u chorych ze Zgorzelą Fourniera”
(promotor: dr hab. n. med. Tomasz Ząbkowski, Prof. Instytutu WIM-PIB)
sporządzona dla Rady Naukowej Wojskowego Instytutu Medycznego**

Zgorzel zewnętrznych narządów płciowych została opisana po raz pierwszy w X wieku przez arabskiego medyka Avicennę jako powikłanie po przezkroczowej cystolitotomii w postaci regionalnej zgorzeli, świadczącej o ciężkim stanie chorego i istotnym ryzyku zgonu. W 1883 roku Jean Alfred Fournier zaprezentował artykuł na temat zespołu ropowicy zewnętrznych narządów płciowych, krocza oraz okolicy okołoodbytniczej o nieznannej etiologii u młodych mężczyzn. Zgorzel charakteryzowała się nagłym początkiem oraz piorunującą progresją. Pomimo wielu lat badań, poszukiwań i doskonalenia diagnostyki, etiopatogeneza tej jednostki chorobowej nie jest nadal do końca poznana. Dzięki wprowadzeniu szerokospektralnej antybiotykoterapii oraz nowoczesnych metod zaopatrzenia rany oraz jej rekonstrukcji, a także interdyscyplinarnego podejścia, obserwuje się coraz częściej sukces terapeutyczny oraz zdecydowanie niższą śmiertelność wśród chorych.

Podjętym przez Doktoranta problemem badawczym jest analiza wyników leczenia pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaną zgorzelą Fourniera. Celem pracy była ocena ryzyka zgonu pacjentów ze zgorzelą Fourniera, a także interpretacja czynników ryzyka mających znaczący wpływ na jej przebieg. Doktorant podjął próbę stworzenia nowego systemu oceny rozległości martwicy oraz czynników ryzyka zgorzeli Fourniera. Następnie na podstawie skali Fournier score zaplanowano utworzenie kalkulatora oceniającego ryzyko zgonu pacjenta.

Interpretacja wyników wykazała że ryzyko zgonu pacjentów ze zgorzelą Fourniera jest bezpośrednio związane z rozległością martwicy oraz obecnością krytycznych czynników

ryzyka, wszystkie analizowane czynniki ryzyka miały wpływ na zgon chorych ze zgorzelą Fourniera, jednak najistotniejszymi czynnikami ryzyka zgonu było stężenie kreatyniny oraz białka CRP. Stworzony, nowy system Fournier score jest zależny od rozległości zgorzeli Fourniera i krytycznych czynników ryzyka. Natomiast zbudowany kalkulator może być zastosowany u pacjentów ze zgorzelą Fourniera celem prognozy ryzyka zgonu, które jest wprost proporcjonalne do rozległości martwicy i krytycznych czynników ryzyka. Trafność skali Fournier score na zaprezentowanej grupie wynosi 91,7%.

Powyżej wymienione wnioski z pracy doktorskiej potwierdzają istotność tematyki badawczej i szereg pozytywnych aspektów jakie ze sobą niesie prezentowany system oceny pacjenta hospitalizowanego z powodu zgorzeli Fourniera oraz stworzony kalkulator ryzyka zgonu.

1. Ocena merytoryczna

A. trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność

Podjęta tematyka badawcza charakteryzuje się wysokim stopniem istotności i wartości naukowej. Doktorant prezentuje przebieg hospitalizacji 39 pacjentów z rozpoznaną zgorzelą Fourniera, określa czynniki ryzyka jej ciężkiego przebiegu, analizuje również hospitalizacje zakończone zgonem chorego. Na podstawie uzyskanych danych doktorant stworzył system oceny pozwalający precyzyjnie określać rozległość martwicy oraz obecność krytycznych dla hospitalizacji czynników ryzyka. Stworzony kalkulator pozwala sprawnie oszacować ryzyko zgonu pacjenta.

Zgorzel Fourniera jest rzadką chorobą, występującą głównie u mężczyzn z częstością 0,4 na 100 000 osób. Zgorzel Fourniera prowadzi do martwicy tkanek, przebieg choroby jest najczęściej piorunujący, dramatyczny i cechuje się wysoką śmiertelnością, sięgającą nawet do 88%. Choroba występuje 10 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, a sporadycznie może dotyczyć również dzieci. Przedstawiona metoda oceny rozległości zgorzeli oraz czynników ryzyka jej ciężkiego przebiegu charakteryzuje się wysoką oryginalnością, gdyż przedstawione do publicznego wglądu skalę oceny przebiegu zgorzeli Fourniera charakteryzują się stosunkowo nieczęstym zastosowaniem z powodu dużego stopnia ich skomplikowania. W literaturze naukowej nadal jest niewystarczająco dużo doniesień dotyczących zgorzeli Fourniera, a podjęta problematyka znacząco uzupełnia lukę badawczą.

B. ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Uzyskane przez Doktoranta wyniki zaprezentowano z podziałem na pięć części – charakterystyka grupy badanej, analiza porównawcza grup badawczych, analiza modelu regresji logistycznej, analiza krzywej ROC, przykłady zastosowania skali Fournier score u pacjentów zgłaszających się do szpitala w trybie pilnym z rozpoznaną zgorzelą Fourniera. Dane przedstawiono bardzo klarownie na licznych wykresach statystycznych i w tabelach uzyskując tym samym analizę porównawczą.

Wyniki pracy doktorskiej wyraźnie pokazują, jak wysoką wartość diagnostyczną i naukową ma opracowany system Fournier score oraz wskazują kierunek postępowania w zakresie opieki nad pacjentem ze zgorzelą. Zaprezentowany kalkulator pozwala precyzyjnie oszacować ryzyko zgonu i ustalić grupę pacjentów z wysokim ryzykiem zgonu, wymagających niezwłocznego leczenia w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej.

W niniejszej pracy zaprezentowano wyniki leczenia 39 pacjentów z rozpoznaną zgorzelą Fourniera. Przedmiotem badania byli pacjenci hospitalizowani w Oddziale Urologii i Urologii Onkologicznej Szpitala Praskiego p.w. Przemienienia Pańskiego w Warszawie oraz Oddziale Urologii Szpitala Powiatowego w Kozienicach. Hospitalizacje chorych przeprowadzono w latach 2011-2022. Dane te porównano później z literaturą dostępną w Pubmed w celu zaprezentowania różnic w procesie diagnostyczno-leczniczym na przestrzeni lat i lokalizacji hospitalizacji. Analizowanych 39 pacjentów zakwalifikowano do grupy W (wszystkich); 34 wyleczonych pacjentów – grupa P (przeżyli); 5 zmarłych pacjentów – grupa Z (zmarli).

W wyniku leczenia operacyjnego i farmakologicznego pacjentów w grupie P, u 34 uzyskano sukces terapeutyczny, po zastosowaniu chirurgicznego opracowania rany oraz celowanej antybiotykoterapii, a niekiedy hiperbarii, którą zastosowano u 4 pacjentów. Natomiast u 5 chorych, grupa Z, terapia okazała się nieskuteczna i zakończyła się zgonem – dotyczyło to pacjentów z ciężką urosepsą. Trzech pacjentów zmarło w pierwszej dobie hospitalizacji.

Wśród wszystkich pacjentów z grupy W z rozpoznaną zgorzelą Fourniera cukrzycę stwierdzono u 18 chorych (46%), natomiast w grupie Z cukrzyca występowała u 3 pacjentów (60%). U 17 pacjentów (44%) stwierdzono nadciśnienie tętnicze, natomiast wśród osób, które zmarły, nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 4 pacjentów (80%). U 4 chorych (10%)

stwierdzono przebyłą chorobę nowotworową w wywiadzie. Jeden z pacjentów z tej grupy zmarł.

Celem sprawdzenia wpływu czynnika Fournier score na prawdopodobieństwo zgonu autor przeprowadził analizę jednozmiennowej regresji logistycznej, na podstawie której stwierdził, że wraz ze wzrostem wyników na skali Fournier score, prawdopodobieństwo zgonu będzie istotnie rosło. Obliczony współczynnik ilorazu szans ($OR = 3,13$; 95% PU $[1,16; 8,41]$) dla zmiennej Fournier score, wskazuje, że jednostkowa zmiana na tej skali zwiększała ryzyko wystąpienia zgonu 3,12 razy. Ogólna trafność modelu jednozmiennowej regresji logistycznej wyniosła 91,7%. Powierzchnia pod krzywą ROC była istotnie większa od 0,5 i wyniosła $AUC = 0,94$; $p = 0,002$; 95% PU $[0,86; 1,0]$. Oznacza to, iż model był istotnie lepszy niż model losowy i spośród wszystkich możliwych przypadków w badanej próbie, z prawdopodobieństwem 94,2% będzie poprawnie klasyfikował zgon lub przeżycie.

C. poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Praca doktorska lek. Łukasza Michalczyka liczy 98 stron wraz ze spisem treści i bibliografią. Podczas jej lektury można zauważyć pewne drobne błędy językowe, interpunkcyjne czy w zakresie formatowania. Jednak nie wpływa to na pozytywną ocenę tej pracy doktorskiej od strony poprawności formalno-językowej. Sposób prezentacji treści jest logiczny oraz uporządkowany. Zamieszczone w pracy tabele czy wykresy zostały sporządzone w sposób czytelny i estetyczny.

2. Ocena metodologiczna

A. dobór literatury, umiejętności, wykorzystania źródeł

Doktorant wykorzystał 63 pozycje naukowe. Sześćdziesiąt jeden (97 %) wykorzystanych pozycji bibliograficznych to publikacje międzynarodowe w języku angielskim, dwie (3%) w języku polskim. Również prace Autora ze współczynnikiem Impact Factor zostały uwzględnione w bibliografii, są to 2 prace z łącznym współczynnikiem Impact Factor wynoszącym 2.892. W większości są to źródła naukowe po 2010 roku, opublikowane w prestiżowych czasopismach naukowych. Taki wynik świadczy o dojrzałości naukowej Doktoranta oraz umiejętności wykorzystywania bogatej literatury.

Literatura została odpowiednio wyselekcjonowana i zróżnicowana. Należy tu podkreślić zdolność doboru najnowszych źródeł renomowanych czasopism oraz odwołanie do najnowszych badań naukowych przeprowadzonych w tym zakresie.

B. poprawność formułowania problemów i hipotez (założenia badawcze)

Głównym celem pracy było stworzenie nowego systemu oceny rozległości martwicy oraz czynników ryzyka zgorzeli Fourniera, będącego wynikiem analizy czynników ryzyka mających znaczący wpływ na jej przebieg. Ponadto doktorant zaplanował stworzenie kalkulatora oceniającego ryzyko zgonu na podstawie zaproponowanej skali. Odpowiedzi na postawione cele przedstawiono w Wynikach i Wnioskach.

Cele i wnioski zostały sformułowane w sposób prawidłowy.

C. trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętności ich zachowania

Metody i narzędzia badawcze zostały dobrane prawidłowo. Autor opisał bardzo szczegółowo zarówno przebieg diagnostyki, jak i wszystkie wykorzystane dane medyczne. Ponadto dokładnie określono ramy czasowe przeprowadzonego badania naukowego. Cała badana grupa została podzielona na dwie podgrupy. Grupa P to wyleczeni pacjenci (34 osoby), a Grupa Z to pacjenci zmarli (5 osób).

D. poprawność układu pracy i struktury podziału treści

Rozprawa stanowi 98 stron obejmujących osiem rozdziałów, z czego rozdział pierwszy i drugi stanowi Wstęp i Cel pracy, rozdział trzeci ma charakter metodyczny, rozdział czwarty i piąty ma charakter empiryczny, pozostałe trzy rozdziały obejmują Wnioski, Podsumowanie oraz Bibliografię. Zdecydowana większość pracy została poświęcona opisowi uzyskanych wyników oraz analizie statystycznej. Część teoretyczna została wyeksponowana w sposób należyty przy zastosowaniu doniesień naukowych obecnych w literaturze medycznej w tym zakresie. Układ i strukturę pracy oceniam na wysokim poziomie.

3. Wniosek końcowy (konkluzja)

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 190 ust. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.). Do najważniejszych walorów tej pracy należą:

- oryginalność podjętego tematu badawczego,
- rzetelność w opracowaniu wyników badań,
- umiejętność formułowania wniosków na podstawie wyników badania,
- struktura pracy i jej przejrzystość.

Wobec powyższego wnoszę zwracam się do Wysokiej Komisji powołanej przez Radę Naukową Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie lekarza Łukasza Michalczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wobec wysokiej wartości naukowej recenzowanej pracy wnoszę o jej wyróżnienie.

prof. dr hab. med. Zbigniew Jabłonowski

Prof. dr hab. n. med.
ZBIGNIEW JABŁONOWSKI
specjalista urolog
7767033