

Dr hab. n. med. Piotr Kryst, profesor CMKP

Warszawa, 16.08.224 r.

Kierownik II Kliniki Urologii

Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Recenzja rozprawy doktorskiej ppłk lekarz Agnieszki Grabińskiej pt.:

Analiza czynników ryzyka i skuteczności leczenia chorych ze zgorzelą Fourniera

Promotorem rozprawy jest Pan ppłk. dr hab. n. med. Tomasz Ząbkowski z

Kliniki Urologii Ogólnej, Czynnościowej i Onkologicznej WIM-PIB, a

pracę wykonano w

Klinice Urologii Ogólnej, Czynnościowej i Onkologicznej

WIM-PIB w Warszawie

Kierownik Kliniki: płk dr n. med. Tomasz SYRYŁO

Zgorzel Fourniera jest rzadką chorobą występującą z częstością 0,4 na 100 000 osób. Pierwotnie martwicze zapalenie powięzi krocza i/lub zewnętrznych narządów płciowych i/lub okolicy okołodbytniczej opisane w artykule Jeana Fourniera z 1883 roku dotyczyło młodych, zdrowych mężczyzn, jednak obecnie jest to rzadko spotykana sytuacja. Współcześnie na zgorzel Fourniera chorują najczęściej mężczyźni w wieku między 50 a 60 rokiem życia. Martwicze zapalenie powięzi krocza, okolicy okołodbytniczej i zewnętrznych narządów płciowych może wystąpić zarówno u noworodków jak i u osób w wieku podeszłym. Najmłodsze dziecko, u którego opisano objawy choroby miało zaledwie 5 dni. Zgorzel

Fourniera może dotyczyć zarówno mężczyzn jak i kobiet, jednak zdecydowanie częściej występuje u mężczyzn. Uważa się że na zgorzel Fourniera częściej zapadają alkoholicy oraz osoby o niskim statusie socjoekonomicznym. Choroba jest bardziej rozpowszechniona w Afryce oraz Azji niż w Europie lub Ameryce Północnej. Śmiertelność waha się od 0 do 88%. Pomimo wielu lat badań, poszukiwań i doskonalenia diagnostyki, etiopatogeneza tej jednostki chorobowej nie jest nadal do końca poznana. Dzięki wprowadzeniu szerokospektralnej antybiotykoterapii, nowoczesnych metod chirurgicznego zaopatrzenia rany oraz coraz częstszych prób zastosowania w leczeniu procedur wspomagających, takich jak terapia gojenia ran podciśnieniem (VAC) czy terapia tlenem hiperbarycznym (HBOT), a także interdyscyplinarnego podejścia do pacjenta, obserwuje się coraz częściej sukces terapeutyczny oraz zdecydowanie większą przeżywalność pacjentów.

Uważa się, że źródłem infekcji w 45% jest okolica urogenitalna, w 33% anorektalna, a w 21% skóra. Możliwymi przyczynami zgorzeli Fourniera, mającymi swój początek w okolicy urogenitalnej są: zwężenie cewki moczowej, obecność cewnika pęcherzowego, traumatyczne cewnikowanie, kamica cewki moczowej, masaż prostaty, biopsja prostaty. Ropień kulszowo-odbytniczy, okołoodbytniczy oraz międzyzwieraczowy, zabiegi takie jak: dylatacja odbytu, biopsja śluzówki odbytu, zaopatrywanie żyłaków odbytu lub rak esicy, rak odbytnicy, zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie uchyłków jelita grubego, perforacja odbytnicy, są potencjalnymi przyczynami zgorzeli Fourniera. Zakażenie skóry, ropień skóry, odleżyny, stan po urazie okolicy miednicy mniejszej lub planowe operacje, takie jak: wazektomia i wszczepienie protezy prącia są potencjalnymi, opisywanymi w literaturze przyczynami zgorzeli. U kobiet ropień sromu, ropień gruczołu Bartholina – zwłaszcza leczony z opóźnieniem, może prowadzić do rozwinięcia się zgorzeli Fourniera. Martwicze zapalenie powięzi opisano w literaturze jako powikłanie: po nacięciu krocza, histerektomii, poronieniu z następczym septycznym zapaleniem macicy.

Istotą leczenia zgorzeli Fourniera jest szybka ocena stanu klinicznego pacjenta oraz miejscowa ocena stopnia zaawansowania postępujących zmian martwiczych, następnie w jak najkrótszym czasie powinny być wykonane badania laboratoryjne oraz badania obrazowe. Wyniki tych badań powinny być podstawą dla oceny ryzyka wystąpienia martwiczego zapalenia powięzi oraz oceny ciężkości zgorzeli Fourniera. Pacjent ze zgorzelą Fourniera jest

zagrożony dużym ryzykiem zgonu z powodu szybko rozwijającego się zakażenia, mającego wpływ na jego stan ogólny. Piorunujący przebieg infekcji wymaga podjęcia niezwłocznego leczenia. U każdego chorego leczenie powinno dążyć do usunięcia przyczyny postępującego zakażenia. Z powodu wysokiego ryzyka zgonu, pacjent z martwiczym zapaleniem powięzi krocza, zewnętrznych narządów płciowych i okolicy okołoodbytniczej powinien znajdować się pod opieką multidyscyplinarnego zespołu złożonego z urologa, anestezjologa, a w przypadku nacieku zgorzeli na odbytnicę również chirurga ogólnego. Terapia przyczynowa, mająca istotny wpływ na wzrost przeżywalności powinna polegać na wdrożeniu empirycznej szerokospektralnej antybiotykoterapii, odprowadzenia moczu za pomocą cewnika pęcherzowego lub cystostomii nadłonowej oraz interwencji chirurgicznej polegającej przede wszystkim na usunięciu tkanek martwicznych oraz drenażu rany.

Przedstawiona do recenzji praca liczy 26 stron i napisana jest w układzie zawierającym 6 rozdziałów głównych (wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, komentarz do cyklu publikacji i wnioski) uzupełnionych o spis skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, listę 23 pozycji piśmiennictwa oraz 3 załączniki na które składają się trzy publikacje autorki rozprawy.

To co zwraca uwagę, to fakt braku numeracji rozdziałów głównych, brak ponumerowania niektórych stron rozprawy (5, 8, 9, 11, 13, 15, 16, 20, 23 i 26) oraz przede wszystkim brak dyskusji, którą jak rozumiem ma zastąpić komentarz do cyklu publikacji.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych ma świadczyć o dobrym przygotowaniu merytorycznym autora do przeprowadzenia badania, ma świadczyć również o prawidłowej umiejętności doboru i analizy dostępnego piśmiennictwa dla potrzeb przygotowania założeń badania. Metodologia badania nie powinna budzić zastrzeżeń, podobnie jak prawidłowo przeprowadzona analiza statystyczna. Istotnym elementem jest umiejętność przeprowadzenia dyskusji oraz przedstawienie poprawnych i logicznie uzasadnionych wniosków.

Dlatego ważnym elementem pracy powinno być założenie, że publikacje są efektem przeprowadzonej prawidłowo pracy badawczej, a nie jak w tym przypadku rozprawa jest

bardzo powierzchowną analizą wcześniejszych publikacji i odsyła recenzenta do analizy opublikowanych prac, a nie do analizy samej rozprawy.

We wstępie autorka w sposób podstawowy omawia istotę zgorzeli Fourniera, obraz kliniczny, zasady diagnostyki laboratoryjnej i obrazowej oraz możliwości prognozowania przebiegu choroby. Przedstawiony na tym etapie materiał pokazuje prawidłowo dobrane piśmiennictwo, jego prawidłową analizę oraz umiejętne przedstawienie podstawowych aspektów choroby, jaką jest zgorzel Fourniera. Autorka rozprawy zwraca uwagę (i słusznie) na możliwość wykorzystania w codziennej praktyce skali FGSI, czyli skali oceny ciężkości zgorzeli Fourniera, ale nie odnosi się do pozostałych możliwych do wykorzystania skal, takich jak:

- LRINEC, czyli skala laboratoryjnego ryzyka wystąpienia martwiczego zapalenia powięzi
- UFGSI, czyli skalę oceny prognozowania rokowania u chorych ze zgorzelą Fourniera
- Skala oceny ciężkości zgorzeli Fourniera Uniwersytetu Uludag

Przypomnienie o możliwości wykorzystania różnych skal wykorzystujących podstawowe wyniki badań laboratoryjnych, elementy badania przedmiotowego i podmiotowego oraz kliniczną ocenę rozległości zakażenia powinno być ważną wskazówką pokazującą ewentualną możliwość ich wykorzystania w codziennej praktyce każdego oddziału urologicznego w ramach prowadzonej w SOR lub Izbie Przyjęć całodobowej działalności ostrodyżurowej.

Kolejne etapy rozprawy dotyczą celów szczegółowych, czyli analizy czynników ryzyka wpływających na śmiertelność i wydłużenie okresu hospitalizacji, następnie oceny klinicznej i mikrobiologicznej wymazów z rany operacyjnej wraz z oceną różnic pomiędzy chorymi zakażonymi jednym szczepem bakterii w porównaniu do zakażeń wieloma szczepami, a na koniec oceniono wpływ tlenoterapii hiperbarycznej na przebieg gojenia się ran w zgorzeli Fourniera.

Analizie poddano czynniki ryzyka, mogące wpływać na przebieg i rokowanie zgorzeli Fourniera. W grupie 53 chorych oceniono czy wystąpienie wybranych czynników ryzyka wpływa:

- 1) na wydłużenie czasu hospitalizacji,
- 2) standardowo używaną skalę nasilenia choroby,
- 3) wartość parametrów zapalnych,
- 4) funkcję nerek,
- 5) śmiertelność z powodu choroby.

Wykazano, iż cukrzyca, zakażenie bakteriami opornymi i wcześniejsze zabiegi urologiczne były czynnikami ryzyka wystąpienia choroby, ale nie wpływały na ciężkość jej przebiegu i żaden z badanych parametrów. Natomiast choroby sercowo-naczyniowe, złe warunki socjalne i choroba nowotworowa zwiększały istotnie ciężkość przebiegu choroby (określaną skalą FGSI). Rozpoznane choroby sercowo-naczyniowej istotnie statystycznie pogarszały parametry funkcji nerek, a choroby sercowo-naczyniowe i choroby przewodu pokarmowego istotnie zwiększały śmiertelność w grupie badanej. Okres pandemii COVID-19 spowodował istotne zwiększenie liczby pacjentów i wartości parametrów zapalnych u hospitalizowanych w tym okresie. Nie wykazano korelacji między liczbą czynników ryzyka a długością hospitalizacji. Wykazano natomiast dodatnią korelację między liczbą czynników ryzyka a wartością FGSI.

Kolejnej analizie poddano grupę 30 chorych hospitalizowanych z powodu zgorzeli Fourniera, u których uzyskano dodatni wynik posiewu z rany operacyjnej wraz z antybiogramem. Podjęto próbę stwierdzenia zależności między parametrami laboratoryjnymi, rodzajem patogenów, wzorcami wrażliwości/oporności na antybiotyki oraz wynikami leczenia. Grupę badaną podzielono na podstawie obecności w posiewie pojedynczego lub wielu szczepów bakterii. U 18 chorych (60%) rozpoznano infekcję jednym szczepem bakterii, a u 12 chorych (40%) – wieloma szczepami. Najczęściej identyfikowaną bakterią była *Escherichia coli*, która obecna była u 50% pacjentów z zakażeniami jednobakteryjnymi i 58,33% z zakażeniami wielobakteryjnymi. Większość bakterii była wrażliwa na piperacylinę-tazobaktam – 22 (73,33%), klindamycynę – 20 (66,66%) i metronidazol – 18 (60%). Najwyższy stopień oporności na antybiotyki dotyczył cefuroksymu – 19 (63,33%) przypadków, ciprofloksacyny – 19 (63,33%) i ceftriaksonu – 17 (56,66%).

Nie stwierdzono korelacji między rodzajem patogenu a długością hospitalizacji czy śmiertelnością. Między analizowanymi podgrupami nie zaobserwowano różnic w parametrach laboratoryjnych, FGSI ani długości hospitalizacji.

Istotą trzeciej analizy było określenie wpływu tlenoterapii hiperbarycznej na proces gojenia ran w przebiegu zgorzeli Fourniera. Analizie poddano 13 chorych, u których rozpoznano zgorzel Fourniera. Wyodrębniono 2 podgrupy: podgrupa A – 8 pacjentów, u których zastosowano tlenoterapię hiperbaryczną jako leczenie wspomagające i podgrupa B – 5 pacjentów, u których ta terapia nie została zastosowana. W grupie A u 8 (62%) chorych zastosowano tlenoterapię hiperbaryczną, jako leczenie wspomagające gojenie ran. W grupie tej stwierdzono zdecydowane przyspieszenie tego procesu i skrócenie czasu trwania hospitalizacji (średnio 29 dni) oraz zmniejszenie liczby wykonywanych procedur chirurgicznych (od 1-3 zabiegów) W grupie B u 5 chorych (38%) czas trwania hospitalizacji wynosił średnio 51 dni i wymagali oni większej liczby procedur chirurgicznych (od 2 do 6 zabiegów). Zarówno w grupie A i B nie odnotowano przypadków śmiertelnych.

Przedstawiony materiał obejmujący trzy publikacje oraz rozprawę świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym autora do przeprowadzenia różnego rodzaju badań, świadczy również o prawidłowej umiejętności doboru i analizy dostępnego piśmiennictwa dla potrzeb przygotowania założeń poszczególnych badań. Metodologia badań nie budzi zastrzeżeń, podobnie jak prawidłowo przeprowadzona analiza statystyczna. Interesującą obserwacją jest możliwość zastosowania w leczeniu zgorzeli Fourniera tlenoterapii hiperbarycznej co skraca czas leczenia chorego, a przede wszystkim pozwala na ograniczenie liczby koniecznych do wykonania zabiegów chirurgicznych.

Jak już wspomniałem wcześniej minusem rozprawy jest brak dyskusji, którą tylko częściowo zastąpił komentarz do cyklu publikacji, a szkoda, bo dobrze przeprowadzona dyskusja byłaby dobrym i profesjonalnym wstępem dla prawidłowo wyciągniętych na koniec pracy wniosków.

W podsumowaniu 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.).

Ostatecznie mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Rady Naukowej WIM-PIB z prośbą o dopuszczenie lekarz Agnieszki Grabińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Kierownik
II Kliniki Kardiologii
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
dr hab. n. med. Piotr Kryst, prof. CMKP