

Dr hab. n. med. Anna Chrapusta

Kraków 18.05.2018

Małopolskie Centrum Oparzeniowo-Plastyczne

Szpital Specjalistyczny im. L. Rydygiera

W Krakowie

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Justyny Bogdan-Szyber pod tytułem
„Skuteczność ujemnego ciśnienia w leczeniu trudno gojących się ran”.**

Leczenie trudno gojących się ran, zwanych ranami przewlekłymi jest ciągłym wyzwaniem medycyny. Temat ten dotyczy głównie leczenia owrzodzeń, odleżyn i stopy cukrzycowej. Pomimo nacisku na diagnostykę i prowadzenia prawidłowego leczenia choroby podstawowej, rana stanowiąca objaw choroby często staje się najtrudniejszym elementem terapii. W ciągu ostatniego dziesięciolecia pojawiła się niezliczona ilość opatrunków specjalistycznych, płynów antyseptycznych, urządzeń wspomagających leczenie ran, co jest bezpośrednim dowodem na skalę problemu i niewystarczającą skuteczność metod dotychczas dostępnych. Powszechność występowania poruszonego problemu podkreśla istotność kliniczną ocenianej rozprawy.

Przedłożona praca doktorska pod tytułem „Skuteczność ujemnego ciśnienia w leczeniu trudno gojących się ran” ma typowy układ i obejmuje 115 stron maszynopisu. Praca została napisana przejrzysto, jest jasna i zrozumiała. Przed wstępem doktorantka wzbogaciła pracę o wykaz skrótów stosowanych w pracy co bardzo ułatwiło studiowanie rozprawy. Monografia zawiera wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski oraz piśmiennictwo. Część końcowa monografii zawiera spis tabel, spis rycin i wykresów oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

Wstęp pracy obejmuje 22 strony maszynopisu. We wprowadzeniu doktorantka przedstawia definicje trudno gojącej się rany i podkreśla znaczenie terminu „rana przewlekła”. Doktorantka przedstawia epidemiologię oraz wyróżnia najważniejsze typy

ran zagrożonych ich konwersją w ranę przewlekłą. Kolejny podrozdział wstępu zawiera rys historyczny ze szczególnym naciskiem na początki i rozwój wiedzy o zastosowaniu podciśnienia w leczeniu ran. Doktorantka opisuje rozmaite metody stosowane w leczeniu ran na przestrzeni wieków. W szeroko pojętym aspekcie chirurgii rekonstrukcyjnej cenną uwagą jest wzmianka o opisywanej w podręczniku Sushruta Samhita metody rekonstrukcji nosa, niemniej jednak należy dodać, że metoda odtwarzania nosa płatem czołowym sięgająca czasów przed Chrystusem nie była stosowana do leczenia ran lecz w celach zatuszowania amputacji nosa, która była karą za wykroczenia. W dalszej części wstępu doktorantka przedstawia wnikliwie ewolucję stosowania określonych wartości ciśnienia w leczeniu ran, zależnie od typu leczonych ubytków.

- Drobnym niedociągnięciem tej części podrozdziału jest rozdzielenie typu tkanek na stronie 11 manuskryptu na tkankę tłuszczową i tkankę podskórną, gdyż tkanka tłuszczowa jest tkanką podskórną.

W kolejnym podrozdziale doktorantka wnikliwie i wyczerpująco przedstawia mechanizmy gojenia się rany. Doktorantka wylicza i opisuje czynniki wpływające na ten proces i słusznie podkreśla wysoką rolę stopnia utlenowania tkanek jak i odpowiedniej wilgotności środowiska. Cenną uwagą jest podkreślenie roli proteaz oraz tlenu azotu, których regulacja stężenia w ranie przewlekłej jest wyzwaniem od ponad 20 lat, co doktorantka podkreśla w cytowanym piśmiennictwie.

Przedstawione przez doktorantkę stanowisko dotyczące występowania bakterii i ich wpływie na leczenie trudno gojącej się rany jest bardzo trafne. We wstępie nie zabrakło również tak ważnego wątku jak konieczność leczenia przyczyny, której objawem jest rana jak i analiza związku przyczyny z narastaniem tkanek martwiczych blokujących proces gojenia. Opis powszechnie uznanej w świecie reguły TIME w sposób wyczerpujący przedstawia strategię leczenia. Opis typów opatrunków stosowanych w leczeniu ran jest bardzo skromny ale dzięki temu doktorantka zachowuje bardzo dobre proporcje pracy. Wspomniane jest tu jednak działanie opatrunków ze srebrem nanokrystalicznym

- Proponuję na stronie 24 w wierszu 9 „ opatrunki z nanokrystalicznym srebrem są *nowym* rodzajem środków przeciwbakteryjnych...” – usunięcie słowa „nowym”. Opatrunki te stosowane są od ponad 10 lat a opatrunki ze

srebrem jonowym mogą mieć działanie do 21 dni a nie tylko 7 jak w wypadku srebra nanokrystalicznego.

W następnym podrozdziale wstępu doktorantka wnikliwie analizuje korzyści terapii podciśnieniowej na poziomie komórkowych interakcji molekularnych i prawidłowo sytuuje je w klinicznym zastosowaniu analizowanej metody leczenia.

Doktorantka wytyczyła **cel pracy**, który uważam za bardzo wartościowy pod względem zastosowania klinicznego. Celem pracy jest porównanie wyników uzyskanych w leczeniu metodą tradycyjną oraz NPWT, ocena przyspieszenia gojenia rany oraz wpływu terapii podciśnieniowej na stan bakteriologiczny rany.

Założeniem pracy jest uzyskanie poprawy wyników gojenia rany przy użyciu terapii podciśnieniowej (NPWT).

Następna część monografii przedstawia **materiał i metody**. Stwierdzam trafność doboru metody, prawidłowy dobór pacjentów w obu grupach. Należy podkreślić bardzo dużą grupę kliniczną, którą stanowiło 200 pacjentów w przedziale wiekowym 18-91 lat, z których 100 pacjentów leczonych było przy użyciu terapii podciśnieniowej. Jest to szczególnie duży materiał kliniczny podnoszący walory badania. Grupę porównawczą dla tej grupy stanowiła równa liczbowo grupa pacjentów leczona z użyciem tradycyjnych opatrunków utrzymujących wilgotne środowisko rany. Doktorantka skupiła się nie tylko na samej ranie ale również na stanie ogólnym pacjenta. Dowodem tego jest tak cenny aspekt jak przykładowo analiza BMI i włączenie terapii żywieniowej w wybranych przypadkach, co podkreśla szeroką wiedzę i dojrzałość zawodową autora rozprawy. Po oczyszczeniu rany doktorantka wykonywała badania mikrobiologiczne i pomiary ustalonych parametrów rany. Do analizy czasu potrzebnego do zamknięcia rany wykorzystano dwuczynnikowy model prognostyczny. Czas objęty badaniem wynosił 10 dni co ma istotne znaczenie kliniczne. Po tym czasie podejmowano decyzję o rodzaju dalszego leczenia chirurgicznego (przeszczep skóry, płat skórno-powięziowy, itp.).

Wyniki poddano analizie statystycznej.

Należy podkreślić jeden mankament metodologii, mianowicie zastosowanie centralnego systemu próżniowego jako źródło ujemnego ciśnienia. Taka metoda

związana jest z unieruchomieniem pacjenta w łóżku na 10 dni, niezależnie od typu rany. Od kilku lat szeroko dostępna jest duża liczba mobilnych urządzeń generujących ujemne ciśnienie dedykowanych do leczenia ran, dostępnych z rozmaitej wielkości zestawami opatrunków gąbkowych do aplikacji na różnego typu rany. Fakt ten mógłby mieć niekorzystny wpływ na ocenę pracy. Należy tu jednak podkreślić istotę problemów ekonomicznych – warunki finansowe oddziałów szpitalnych często mają decydujące znaczenie i bezpośredni wpływ na decyzje terapeutyczne. Naukowe ambicje autora pracy i ogromny wkład w leczenie tak dużej i istotnej statystycznie grupy pacjentów nie powinny być dyskryminowane w związku z zastosowaniem mniej korzystnej metody uzyskania podciśnienia szczególnie, że celem pracy jest analiza czasu gojenia rany poddanej terapii podciśnieniowej niezależnie od źródła tego podciśnienia.

- Proponuję jednak dołączenie w tym rozdziale wyjaśnienia wyboru źródła generacji podciśnienia.

Niewątpliwą zaletą pracy jest podobna proporcja ran odleżynowych, stopy cukrzycowej, owrzodzeń żylnych podudzi, urazów zmiążdżeniowych i innych w obu porównywanych grupach. Grupy te obejmują wszystkie najważniejsze typy ran przewlekłych co podkreśla walory pracy.

Wyniki pracy przedstawione są na 21 stronach maszynopisu i obejmują:

1. charakterystykę porównawczą grup pacjentów leczonych terapią podciśnieniową i z użyciem opatrunków utrzymujących wilgotne środowisko,
2. etiologię ran przewlekłych w obu grupach,
3. opis czasu gojenia i wielkości rany,
4. analizę liczby oczyszczeni chirurgicznych ran w obu grupach,
5. badanie mikrobiologiczne w dobie zerowej i po 10 dniach leczenia,
6. ocenę leukocytozy i CRP w obu grupach
7. ocenę pola powierzchni ran w obu grupach
8. obliczenie indeksu gojenia rany
9. ocena bólu
10. analizę jedno – wieloczynnikową gojenia ran.

Nie mam zastrzeżeń do sposobu przedstawienia wyników, które poparte są szczegółową analizą statystyczną oraz czytelnymi tabelami.

Ciekawym wynikiem przedstawionym przez autora w tej części pracy jest brak różnic poziomów wykładników stanu zapalnego u pacjentów leczonych obydwoma metodami. Istotnym wynikiem w przedstawionej rozprawie jest potwierdzenie przyspieszenia obkurczania się powierzchni rany już po 48 godzinach stosowania podciśnienia oraz szybsze tempo powstawania ziarniny.

Dyskusja obejmuje 26 stron manuskryptu i jest wzbogacona rycinami przedstawiającymi przykłady gojenia się ran. Doktorantka analizuje istotny klinicznie problem wpływu bakterii beztlenowych i grzybów na proces gojenia i podkreśla korelację jej obserwacji z piśmiennictwem. Doktorantka porusza w dyskusji ważny temat antybiotykoterapii. Podkreśla celowość stosowania antybiotyków jedynie zgodnie z posiewem u pacjentów z uogólnionymi cechami infekcji rany co jest zgodne z najnowszymi trendami, podnosi walory kliniczne jak i pomaga w uzyskaniu jednorodności grup badanych. Uzyskanie potwierdzenia redukcji liczby patogenów w ranie u pacjentów leczonych NPWT w porównaniu z grupą kontrolną bez stosowania antybiotyków jest cennym wynikiem potwierdzającym wagę zastosowania klinicznego badanej metody. Osobnym zagadnieniem jest porównanie „własnej metody a oryginał” w piątym podrozdziale dyskusji na stronie 83. Pada tam stwierdzenie, o lepszej jakości ziarniny przy zastosowaniu gąbki a nie gazy w NPWT oraz, że w tej metodzie ziarnina jest „bardziej stabilna, co wpływało na obkurczenie się rany”.

- Nie ma dowodu, że na obkurczenie się rany w stosowaniu terapii podciśnieniowej z wykorzystaniem gąbki lub gazy ma bezpośredni wpływ typu użytego materiału. Samo zastosowanie opatrunku podciśnieniowego działa przeciwobrzękowo co ma kardynalny wpływ na wymiary rany, dlatego przyporządkowanie typowi opatrunku i jakości rany roli w obkurczaniu jej powierzchni uważam za zbyt pochopne i proponuję usunięcie tego wpisu.

Wnioski pracy są spójne z założeniami i celami pracy. Autor dowodzi, że metoda NPWT powoduje przyspieszenie gojenia ran manifestujące się redukcją pola powierzchni i głębokości w czasie 10 dniowej terapii. Autor dowodzi redukcję ryzyka

zakażenia bakteryjnego. Wartościowym klinicznie wynikiem jest wniosek o ustaleniu granicy 4 tygodni jako granica kryterium kwalifikacji do grupy ran przewlekłych.

- We wniosku nr 6 autor pisze o korzystnym wpływie debridementu na gojenie w obu grupach, jednak z powodu braku porównania z grupą bez oczyszczenia rany proponowałabym przesunięcie tego wniosku do dyskusji.

Praca ma wysokie znaczenie kliniczne i dzięki oparciu na tak dużej grupie pacjentów jest poparta wartościową analizą statystyczną. Nie stwierdzam w pracy uchybień językowych, stylistycznych i interpunkcyjnych.

Doktorantka wykazała się umiejętnością konstruowania badania, doboru pacjentów, formułowania założeń, celów oraz wniosków pracy. Dyskusja oparta jest na analizie piśmiennictwa obejmującego publikacje od czasów wprowadzenia terapii podciśnieniowej i pierwszych analiz czynników gojenia się ran. Najnowsze pozycje piśmiennictwa nie są znamienne reprezentowane ale doktorantka podkreśla małą liczbę dostępnych analiz tego tematu. Kładąc nacisk na absolutną przewagę zastosowania urządzeń dedykowanych do kontrolowanego i monitorowanego generowania podciśnienia nad podpięcie opatrunku do podciśnienia generowanego centralnie za pośrednictwem łączy zamontowanych na ścianie sali pacjenta, potwierdzam istotne znaczenie kliniczne wyników przedstawionej przez doktorantkę pracy.

Praca spełnia wszelkie wymogi stawiane pracom doktorskim i warunki pracy doktorskiej określone w artykule 13.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki (Dz.U.nr 65, poz.595, z późniejszymi zmianami). Dlatego przedkładam uprzejmie Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Justyny Bogdan-Szyber do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

