



WARSZAWSKI  
UNIwersytet  
MEDYCZNY

I KATEDRA I KLINIKA POŁOŻNICTWA I GINEKOLOGII  
UNIwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka

Warszawa, 26.02.2024r.

Dziekanat Wydziału Nauk o Zdrowiu

wpłynęło dnia 11.03.2024

RPK/2836/2024

dfv

Dr hab. n. med. Zoulikha Jabiry-Zieniewicz  
I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Pl. Starynkiewicza 1/3  
02-015 Warszawa

#### RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Pani mgr piel. Agnieszki Białomyzy pt. „Zastosowywanie ozonoterapii oraz terapii podciśnieniowej w leczeniu zakażeń narządu ruchu w Zespole Stopy Cukrzycowej i Choroby Charcot-Marie-Tootha”

Cukrzycą definiujemy grupę chorób metabolicznych, charakteryzujących się różną etiologią i przebiegiem, których wspólnym wyznacznikiem jest hiperglikemia, spowodowaną defektem wydzielania lub działania insuliny. Do jej najczęstszych postaci zaliczamy typ I, typ II oraz cukrzycę ciężarnych. Problem jest bardzo powszechny bowiem według danych International Diabetes Federation z 2021r. na cukrzycę na świecie choruje ponad 536 milionów ludzi, z czego ponad 40% jest niezdiagnozowana. 90 % z nich cierpi na cukrzycę typu 2, a liczba chorych wykazuje stałą tendencję wzrostową.

W wyniku przewlekłej hiperglikemii dochodzi do uszkodzenia, zaburzenia czynności, a nawet niewydolności wielu narządów. Wieloletnia, niedostatecznie kontrolowana cukrzyca prowadzi do licznych, postępujących powikłań, których przyczyną jest uszkodzenie drobnych naczyń krwionośnych i włosowatych - mikroangiopatia oraz zmiany średnich i dużych naczyń - makroangiopatia.

Mikroangiopatia wiąże się z uszkodzeniem naczyń siatkówki, kłębuszków nerkowych oraz włókien nerwowych, w wyniku czego dochodzi do zaburzeń widzenia, utraty funkcji nerek oraz

rozwoju polineuropatii. Konsekwencją makroangiopatii są choroby układu sercowo-naczyniowego, przede wszystkim choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu. A także zespół stopy cukrzycowej, którego leczenie jest przedmiotem ocenianej rozprawy doktorskiej.

Zespół stopy cukrzycowej, zgodnie z definicją, to obecność infekcji, owrzodzenie lub destrukcja głębokich tkanek stopy u chorych na cukrzycę, a także współistnienie zaburzeń neurologicznych i choroby tętnic obwodowych w kończynach dolnych. Ze względu na etiopatogenezę wyróżniamy stopy: neuropatyczną, niedokrwienną oraz neuropatyczno-niedokrwienną. Ryzyko rozwoju polineuropatii cukrzycowej oraz zespołu stopy cukrzycowej ma silny związek z wartością hemoglobiny glikowanej, dlatego tak istotna jest właściwa kontrola glikemii oraz profilaktyka prowadzona przez diabetologów. Leczenie jest zdywersyfikowane i w zależności od zaawansowania, obejmuje zarówno terapie ogólnoustrojowe, jak i miejscowe opracowywanie powstałych ran.

Choroba Charcot-Marie-Tootha jest jedną z najczęściej występujących neuropatii. Dotyka obwodowy układ nerwowy, prowadząc u chorych do dystalnych deficytów czuciowych w obrębie kończyn. Prowadzi do osłabienia siły oraz atrofii mięśni kończyn dolnych, a w konsekwencji do deformacji i uszkodzeń stóp.

Obydwie opisywane wyżej przypadłości prowadzą do powstawania trudno gojących się ran, nierzadko wymagających przewlekłego leczenia. Stanowi to bardzo poważne wyzwanie dla systemów opieki zdrowotnej. W wielu przypadkach niezbędne jest specjalne multimodalne postępowanie, obejmujące właściwe oczyszczenie rany, zastosowanie odpowiednich antybiotyków i antyseptyków oraz utrzymanie lokalnego środowiska wspomagającego gojenie. Nieustannie poszukiwane są nowe rozwiązania, które wspomogą gojenie i poprawią rokowania pacjentów. Stąd, wiele nadziei budzi zastosowanie ozonu, który jest silnym utleniaczem, i w związku z tym wykazuje działanie antybakteryjne. Dowiedziono, że skraca czas hospitalizacji, antybiotykoterapii oraz powikłań ropnych u pacjentów leczonych z związku z zakażeniami układu kostno-stawowego. W tej grupie chorych zastosowanie znajduje również terapia podciśnieniowa, której mechanizm działania opiera się na wywarzaniu ujemnego ciśnienia od 80 do 125 mmHg w oczyszczonej uprzednio ranie oraz odprowadzaniu wydzieliny za pomocą specjalnego drenu. Uważa się, że metoda ta niweluje obrzęk oraz pobudza ziarninowanie, rozwój nowych naczyń włosowatych oraz wzrost syntezy białek. Połączenie dwóch opisanych metod może pozwalać na jednoczesowe działanie antybakteryjne oraz wspomagające proces gojenia się rany.

Pani mgr. piel. Agnieszka Białomyza w swojej dysertacji podejmuje próbę oceny efektów stosowania ozonoterapii oraz terapii podciśnieniowej w leczeniu zakażeń narządu ruchu w Zespole Stopy Cukrzycowej i Choroby Charcot-Marie-Tootha. Wybór tematu uważam za właściwy i cenny w kwestii szukania jak najskuteczniejszych sposobów leczenia trudno gojących się ran, co w konsekwencji może przekładać się na zmniejszenie liczby hospitalizacji i nakładów finansowych, skrócenie czasu leczenia oraz redukcji stosowanych antybiotyków.

## Charakterystyka formalna rozprawy

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma formę 133 stronicowego manuskryptu składającego się z typowych rozdziałów, poprzedzonych czytelnym spisem treści oraz wykazem użytych skrótów. Dysertacja zawiera 13 tabel oraz 52 ryciny, których część stanowią zdjęcia, dokumentujące przeprowadzone badanie. Niewątpliwie jest to dodatkowym walorem pracy. Jej zwieńczeniem jest 99 pozycji piśmiennictwa, ułożonego w kolejności alfabetycznej. Wśród załączników znalazła się opinia Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, algorytm postępowania oraz formularze zastosowanych przez Panią mgr Agnieszkę Białomyzę ankiet. Praca charakteryzuje się typowym dla rozpraw doktorskich układem.

Wstęp, napisany na 55 stronach, w bardzo wnikliwy sposób wprowadza w zagadnienia, będące przedmiotem pracy. Doktorantka bardzo obszernie przedstawia anatomię i fizjologię stopy. Następnie opisuje problematykę cukrzycy, choroby, z którą walka stanowi jedno z większych wyzwań współczesnej medycyny. Omawia patogenezę, leczenie i powikłania, do jakich prowadzi. Jednym z nich jest zespół stopy cukrzycowej, którego etiopatogeneza oraz klasyfikacje zostały rozwinięte w kolejnym podrozdziale. Dalej, scharakteryzowane zostały polineuropatie, ze szczególnym uwzględnieniem choroby Charcota-Mariego-Tootha. Opisany został również problem zakażeń kości i stawów oraz leczenie ich zapaleń w zespole stopy cukrzycowej oraz chorobie Charcot-Mariego-Tootha. Zakończenie stanowi jasny opis mechanizmu działania ozonoterapii i terapii podciśnieniowej w leczeniu zakażeń kostno-stawowych.

Według mojej opinii, mgr Agnieszka Białomyza wykazuje szeroką wiedzę w zakresie prezentowanych zagadnień i w wystarczający sposób wprowadza w problematykę rozprawy.

Cel pracy stanowią cztery opisane w klarowny sposób punkty. Doktorantka podjęła się porównania skuteczności leczenia zakażeń kości w przebiegu stopy cukrzycowej oraz choroby Charcot-Mariego-Tootha u chorych poddanych ozonoterapii oraz jednoczesowej terapii podciśnieniowej. Kolejne założenia zakładały ocenę kliniczną odsetka wygojonych ran oraz ocenę redukcji natężenia bólu po zastosowanym opisanym wyżej leczeniu.

Materiały i metodyka badania zostały dobrane właściwie i zgodnie z założonymi uprzednio celami. Grupę badaną stanowiło 60 pacjentów: 30 z zespołem stopy cukrzycowej oraz 30 z aktywną chorobą Charcot-Mariego-Tootha, leczonych w latach 2019-2022 w Centrum Zdrowia Eter-Med-Leczenie Ran Przewlekłych w Gdańsku. Charakteryzowali się zakażeniem tkanek miękkich oraz kości płaców, przodostopia i śródstopia.

Podstawą analizowanych danych były przygotowane przez doktorantkę ankiety oceny rany, do których wgląd jest możliwy w rozdziale „Załączniki”. Na ankietę składa się pełny wywiad chorobowy i demograficzny, zlecone badanie laboratoryjne i mikrobiologiczne oraz obrazowe, przezskórny pomiar ciśnienia parcjalnego tlenu, ABI. Ponadto, w wystandaryzowany sposób oceniana była rozległość rany oraz natężenie bólu w skali VAS. Oprócz tego, zawiera dokładny opis planu leczenia.

Pani mgr Agnieszka Białomyza w dokładny sposób, opatrzonej tabelą przedstawiła algorytm postępowania oraz opis stosowanych procedur. Wyniki porównywano w chwili przyjęcia pacjenta oraz w trakcie leczenia, czyli po 3 i 6 tygodniach.

Wyniki analizowano za pomocą programu R (R Core Team 2021) wersja 4.2.2. Wybrane testy statyczne były adekwatne.

Wyniki zostały zaprezentowane w czytelny i klarowny sposób. Dane przedawniono w formie licznych tabel oraz wykresów, co ułatwia ich należyty odbiór. Doktorantka dokładnie scharakteryzowała grupy badane, następnie analizowała dane laboratoryjne, stosowane uprzednio leczenie oraz leczenie w jednostce macierzystej. Dokładnie opisała ocenę rany według używanych skal oraz za pomocą wystandaryzowanych przyrządów. Z należyłą starannością przedstawiła rezultaty zastosowania ozonoterapii w skojarzeniu z aseptyką, antybiotykoterapią celowaną oraz po uprzedniej eliminacji ubytków kostnych, zestawiając je z synergistycznym zastosowaniem leczenia ozonem z terapią podciśnieniową.

Merytoryczną wartość rozprawy podnosi wnikliwa dyskusja, stanowiąca kolejny rozdział monografii. Oparta jest na wynikach badań doktorantki oraz istotnych pozycjach w tematycznym piśmiennictwie. Autorka dokładnie wyjaśnia złożoność i powszechność problemu oraz konfrontuje rezultaty własnych badań z wynikami innych ośrodków. Zrozumiale wyjaśnia podobieństwa pomiędzy nimi, przyczyny różnic i ograniczenia stwarzane przez systemy opieki zdrowotnej.

W dalszej części przedstawione zostały wnioski płynące z badania. Jest ich sześć. Doktorantka udowodniła, że stosowanie ozonoterapii o wartościach 70 µg/ml. wykazuje skuteczność w leczeniu powikłań infekcyjnych kości w ranach przewlekłych. W połączeniu z terapią podciśnieniową prowadzi do wzrostu gęstości naczyń włosowatych i syntezy białek w granicach rany. Kandydatka dowiodła, że połączenie obu technik wykazuje znacząco skuteczność w leczeniu zakażeń *Pseudomonas Aeruginosa* po 6 tygodniach leczenia u chorych z Zespołem Stopy Cukrzycowej oraz Chorobą Charcot-Marie-Tootha. Ponadto, przyjmuje że ozonoterapia stanowi alternatywę w przypadku niepowodzenia innych metod leczenia oraz skraca czas i zmniejsza koszty terapii, a także poprawia jakość życia chorych.

Wnioski nie w pełni korespondują z postawionymi wcześniej celami, co jednak nie umniejsza wartości merytorycznej rozprawy.

Praca została napisana w sposób zrozumiały. Niemniej jednak, podczas czytania pracy, zwracają uwagę pojedyncze błędy stylistyczne, które warto poprawić przed publikacją tak wartościowej rozprawy.

Podsumowując, przedstawiona mi do recenzji dysertacja stanowi istotny wkład do współczesnej wiedzy medycznej. Wyniki badań Doktorantki mają udokumentowaną wartość naukową oraz mogą być przydatne w codziennej praktyce klinicznej w kwestii leczenia trudno gojących się ran w przewlekłych zespołach chorobowych.

Rozprawa Pani mgr Agnieszki Białomyzy jest wynikiem dużego, rzetelnego nakładu pracy. Rozwiązuje postawiony problem badawczy. Dowodzi umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej oraz prezentuje szeroką wiedzę teoretyczną kandydatki.

Rozprawa doktorska mgr piel. Agnieszki Białomyzy pt. „Zastosowanie ozonoterapii oraz terapii podciśnieniowej w leczeniu zakażeń narządu ruchu w Zespole Stopy Cukrzycowej i Choroby Charcot-Marie-Tootha” spełnia warunki określone w art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Na tej podstawie przedstawiam Wysokiej Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie wnioszek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Zoulikha Jabiry-Zieniewicz

Zoulikha Jabiry-Zieniewicz

