

**Dr hab. n. med. Daniel Kotrych, Prof. UZ**

Centrum Diagnostyki i Leczenia Nowotworów Dziedzicznych

Katedra i Klinika Ortopedii, Traumatologii i Onkologii Narządu Ruchu

**Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie**

Katedra Ortopedii, Traumatologii i Onkologii Narządu Ruchu

**Collegium Medicum Uniwersytetu Zielonogórskiego**

RECENZJA

rozprawy doktorskiej

**lek. Dariusza Grzeleckiego**

*pt. „Ocena przydatności kalprotektyny w wykrywaniu i monitorowaniu leczenia infekcji  
okołoprotezowych stawów kolanowych.”*

napisanej pod kierunkiem

**Prof. dr hab. n. med. Jacka Kowalczewskiego**

Warszawa 2020, stron 129

Zakażenia układu kostno - stawowego zarówno pierwotne jak i wtórne pooperacyjne stanowią istotny problem kliniczny i społeczny. Z analizy piśmiennictwa wynika, że wiele czynników mogących mieć wpływ na skuteczne zwalczanie biofilmu nie zostało jeszcze do końca zbadanych. Różnorodna etiologia coraz częściej spotykanych infekcji w obrębie narządu ruchu daje podłoże do rozwoju wtórnych następstw, w tym często nieodwracalnych powikłań. Indywidualne podejście do każdego chorego jest nieodzowne aby uzyskać sukces terapeutyczny, ale wymaga też od lekarza zastosowania opracowanych standardów leczenia.

Bardzo istotnym aspektem kwalifikacji do leczenia jest dokładne poznanie mikrobiologicznych mechanizmów oddziaływania patogenów na tkankę kostną i otaczające tkanki miękkie, dokładna znajomość nie tylko anatomii ale i fizjologii z dystrybucją unaczynienia w poszczególnych okolicach narządu ruchu. Podjęcie przez Doktoranta analizy przydatności kalprotektyny w diagnostyce i zwalczaniu zakażeń okołoprotezowych w obrębie narządu ruchu uważam za wysoce celowe i bardzo potrzebne z klinicznego punktu widzenia.

Zagadnienie mimo dobrego udokumentowania w literaturze jest nie tylko bardzo ciekawe już w samych założeniach przedstawionej pracy, ale niezwykle ważne w ortopedii operacyjnej i pomocne

w standaryzacji sposobów postępowania z chorym, u którego wystąpiły powikłania infekcyjne po przebytej alloplastyce.

Oceniana rozprawa doktorska ma układ klasyczny. Praca liczy 129 stron wydruku komputerowego. Obejmuje 17 tabel i 35 rycin. Praca składa się z wykazu skrótów (3 strony), części teoretycznej (57 stron), celów badań (1 strona), części metodologicznej (7 stron), analizy wyników badań (22 strony), dyskusji (13 stron), wniosków (1 strona), streszczenia w języku polskim i angielskim (4 strony), oraz spisu piśmiennictwa (20 stron), spisu tabel i rycin (3 strony). Przywołane treści tworzą logicznie powiązaną całość.

**Część teoretyczna pracy**, połączona z przeglądem piśmiennictwa (str. 11-57) podzielona została na podrozdziały, w których Autor przedstawia podstawową nomenklaturę i definicje zagadnień związanych z tematem rozprawy. W części tej omówiono etiopatogenezę choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego, rodzaje możliwych terapii i szczegółowy opis stosowanych implantów w rekonstrukcji stawu kolanowego. Autor bardzo ciekawie opisał różnorodne czynniki anatomiczne, biologiczne i środowiskowe mogące mieć wpływ na rozwój infekcji ostrych i przewlekłych w obrębie narządu ruchu po przebytej alloplastyce stawu kolanowego. Omówił zarówno zasady prawidłowej profilaktyki przeciwbakteryjnej okołoperacyjnej jak i podkreślił istotę prawidłowej diagnostyki i leczenia zakażeń kostno - stawowych i okołoprotezowych. Dzięki temu, że Doktorant przedstawił aktualne standardy postępowania diagnostyczno - terapeutycznego w leczeniu zakażeń okołoprotezowych już na wstępie praca doktorska ma dużą wartość praktyczną dla klinicysty. Cała teoretyczna część rozprawy napisana jest syntetycznie i poprawnie w oparciu o aktualne piśmiennictwo i szeroką wiedzę Autora pracy.

Główny **Cel pracy** (str. 41) został przedstawiony w formie krótkiego opisu, sześciu celów pośrednich, oraz trzech hipotez badawczych, co dowodzi umiejętności Doktoranta przy planowaniu badań.

*Zdaniem Recenzenta zamiast formy wyodrębnienia celu głównego i pośrednich wszystkie cele badawcze powinny być przedstawione razem, bowiem równorzędnie stanowią istotną wartość naukową w pracy.*

W rozdziale **materiał badawczy i metodologia** (str. 59-65) przedstawiono charakterystykę grupy badanej. Kryteria włączenia zawarte zarówno w formie opisowej jak i zestawieniu w tabelach 4 i 5 bardzo trafnie obrazują poszczególne parametry kwalifikacji do badań.

Poszczególne fazy badania tj. trzykrotnego określania stężenia kalprotektyny u zakwalifikowanych chorych zgodnie z protokołem stosowanym w Klinice zostały przedstawione w sposób bardzo klarowny. Grupa badawcza obejmowała 120 pacjentów podzielonych na dwie podgrupy po 20 osób, dwie po 25 osób i jedną trzydziestoosobową.

Stężenie kalprotektyny było określane przez autora w różnych warunkach, zarówno u chorych z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego, u chorych z aseptycznym obluzowaniem endoprotezy lub rewizji z przyczyn nieinfekcyjnych, chorych z późną infekcją okołoprotezową, chorych leczonych dwuetapowo po wyleczeniu infekcji na „spacerze” i u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Kalprotektyna była oznaczana zarówno w surowicy krwi jak i płynie stawowym, co dawało możliwość podwójnej weryfikacji wyników i stwierdzenia predyspozycji, bądź potwierdzenia diagnozy toczącej się infekcji bakteryjnej. Kolejnymi parametrami ocenianymi w pracy było stężenie CRP, IL-6, d-dimerów, co dodatkowo pozwoliło na weryfikację obecności infekcji okołoprotezowej podczas diagnozowania chorych. Oprócz szczegółowego opisu Autor zawarł w tym rozdziale ilustracje i uproszczone schematy przeprowadzonych badań czym bardzo ułatwia czytającemu zrozumienie procesu kwalifikacji pacjentów do badań. Na przeprowadzenie zaplanowanych badań Doktorant uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, której kopię umieścił na końcu pracy (str. 129).

*Zdaniem Recenzenta Doktorant przeprowadził bardzo rzetelną analizę genezy powstawania zakażeń okołoprotezowych i powstawania biofilmu wokół wszczepionych implantów. Warto podkreślić, że metody użyte do testów dobrane zostały tak, że umożliwiły badania skuteczności diagnozowania chorych w warunkach klinicznych. Do badań wykorzystano sprzęt analityczny o bardzo dobrych parametrach diagnostycznych. Opracowana przez Autora praca metodyka świadczy o umiejętności planowania badań.*

*Na uwagę zasługuje fakt, że w pracy bardzo dokładnie i wielokierunkowo przeanalizowano stan biologicznej aktywności bakterii w tkankach zakażonych w różnych stanach chorobowych.*

*Jednakże porównanie obecności powikłań zapalnych w grupie chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów z grupą chorych ze zwyrodnieniem stawów kolanowych zaburza nieco homogeniczność grupy badanej. Mimo, że dotyczy to tylko jednej z pięciu badanych podgrup pacjentów, to odmiennosc patogenezy RZS, a tym samym całej podgrupy zwiększa jej podatność na powikłania zapalne jako wynik upośledzenia układu immunologicznego.*

*Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, w której dobór stosowanych metod i narzędzi statystycznych należy uznać za właściwy.*

Kolejny rozdział to **wyniki** (str. 66-87), w którym Doktorant przedstawił poszczególne etapy badania uzupełniając opisy prawidłowo przygotowanymi rycinami (Ryc. 22-35) i tabelami (Tab. 8-16). Na stronie 76 autor opisuje wyniki stężeń kalprotektyny w płynie stawowym stwierdzając brak różnic między stężeniem u chorych z zapaleniem okołoprotezowym i w reumatoidalnym zapaleniu stawów.

*Zdaniem recenzenta wyniki te powinny być przedmiotem odrębnego badania.*

*Całościowo, rozdział ten w sposób staranny i klarowny prezentuje zastosowane analizy w formie rycin i tabel z wartościami liczbowymi. Procentowe wartości i poziom istotności, jak również odpowiedni komentarz są umieszczone w tekście. Precyzyjnie zaprezentowane dane i analizy statystyczne znajdujące odzwierciedlenie w formie tabel znacznie ułatwiają poznanie przedstawionego materiału.*

W rozdziale **dyskusja** (str. 88 - 100) Doktorant wykazując się bardzo dobrą znajomością tematu poddał wnikliwej i krytycznej dyskusji wyniki badań własnych, porównując je z innymi badaniami, konsekwentnie do celów pracy.

Rozprawę doktorską Autor kończy sześcioma **wnioskami** (str. 101). Wysunięte wnioski są odpowiedzią na pytania postawione w założeniach i celach pracy.

*W opinii Recenzenta uzyskane wnioski mają niezwykłą wartość praktyczną. Poddają w wątpliwość dotychczasowe przeświadczenie wielu lekarzy o skuteczności diagnostycznej kalprotektyny we wczesnych infekcjach okołoprotezowych. Bardzo cennym wnioskiem jest wyznaczenie górnej granicy normy dla stężenia kalprotektyny we krwi i jej dodatniej korelacji ze stężeniem w płynie stawowym. Kolejnym interesującym wnioskiem jest przewaga kalprotektyny oznaczanej we krwi i płynie stawowym nad stężeniem CRP we krwi w diagnostyce reinfekcji po implantacji endoprotezy rewizyjnej stawu kolanowego. W ostatnim wniosku Autor bardzo trafnie zauważył odrębności diagnostyczne w przypadku chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.*

**Streszczenie** (str. 102-105) w języku polskim i angielskim odzwierciedla strukturalnie układ pracy.

Następnie praca zawiera cytowane **piśmiennictwo** (str. 106 - 125). Obejmuje ono 226 pozycji polskich i zagranicznych powoływane w tekście wg. kolejności cytowań. Większość cytowań pochodzi z ostatnich lat, a zakres przytaczanej w tekście literatury podkreśla aktualność podjętej tematyki badań.

Uporządkowany **spis tabel i zdjęć i wykresów** autor zamieścił na końcu rozprawy doktorskiej (str. 126-128).

Podsumowując, praca od strony redakcyjnej przygotowana została poprawnie, układ jest czytelny i nie zaburza logiki rozumowania. Od strony merytorycznej, dysertacja zasługuje na

uznanie i nie budzi zastrzeżeń. Praca akcentuje istotne aspekty diagnostyki i leczenia zakażeń w ortopedii i chirurgii rekonstrukcyjnej stawu kolanowego. Wielokierunkowość przeprowadzonych badań i uzyskane wyniki posiadają nie tylko walory poznawcze, ale również znaczenie praktyczne implikujące prawidłowe podejście kliniczne do problemu skutecznego leczenia infekcji okołoprotezowych. Doktorant wykazał się dużą wiedzą teoretyczną oraz umiejętnością samodzielnego rozwiązania problemu naukowego. Ponadto faktem jest, że uzyskane w pracy wyniki mają bezpośrednie odniesienie do codziennej praktyki klinicznej, pokazując wiele, często niedostrzegalnych przez lekarzy aspektów diagnostyczno-terapeutycznych. Co więcej, przeprowadzony przez Doktoranta projekt naukowy zaowocował stworzeniem nowych, oryginalnych koncepcji diagnostyki zakażeń, co może implikować tworzenie nowych standardów leczenia. Autor udowodnił to w publikacji naukowej w czasopiśmie medycznym Orthopaedics., pt. „Success Rates of Revision Knee Arthroplasty for Periprosthetic Joint Infection in Rheumatoid and Non-Rheumatoid Arthritis Patients” z IF = 1,608.

Jestem przekonany, że wielokierunkowość przeprowadzonych badań i przydatność kliniczna rozprawy doktorskiej zasługuje na wyróżnienie. Sugestie Recenzenta i zaproponowane zmiany zostawiam do rozważenia przez Doktoranta przy ewentualnej dalszej pracy nad materiałem badawczym. Chciałbym jednocześnie zaznaczyć, że uwagi te w żaden sposób nie umniejszają wartości merytorycznej niniejszej rozprawy.

Stwierdzam, że praca doktorska **lek. Dariusza Grzeleckiego pt. „Ocena przydatności kalprotektyny w wykrywaniu i monitorowaniu leczenia infekcji okołoprotezowych stawów kolanowych”** napisana pod kierunkiem prof. dr. hab. n. med. Jacka Kowalczewskiego, spełnia wymogi stawiane rozprawom naukowym na stopień doktora nauk medycznych w świetle art. 13 ust.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, oraz Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora.

Mam więc zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie moją pozytywną ocenę rozprawy i dopuszczenie lek. Dariusza Grzeleckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr hab. n. med. Daniel Kotrych

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie