

Warszawa, 25.07.2023

Recenzja rozprawy doktorskiej w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauk medycznych lek. **Łukasza Lisa** pod tytułem „**Czynniki prognostyczne wystąpienia infekcji *Clostridioides difficile* oraz metody zapobiegania zakażeniu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek**”.

Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego wywołane przez *Clostridioides difficile* (CD) jest jedną z najczęstszych przyczyn biegunki u pacjentów hospitalizowanych obciążonych przewlekłą chorobą nerek (*chronic kidney disease*, CKD) i stanowi istotny problem zdrowia publicznego na całym świecie. Znane są czynniki ryzyka wystąpienia zakażeń CD w populacji ogólnej, takie jak antybiotykoterapia, podeszły wiek oraz długi czas hospitalizacji. Jednak współistniejąca CKD oznacza obecność toksyn mocznicowych, przewlekłego stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego, niedokrwistości, czy zaburzeń mineralnych i kostnych, które w sposób swoisty dla tej grupy chorych mogą przyczyniać się do powikłań jelitowych. Zatem poszukiwanie czynników ryzyka w grupie pacjentów z CKD jest konieczne. Ich identyfikacja pozwalałaby na przewidywanie rozwoju zakażeń CD, modyfikację dotychczasowych strategii zapobiegania a co za tym idzie – zmniejszenie częstości zakażeń, ograniczenie ciężkości ich przebiegu i poprawę życia pacjentów. W związku z powyższym, przedmiot podjętych przez Doktoranta badań był w pełni uzasadniony i nowoczesny. Co więcej, wniósł nowe informacje do aktualnej wiedzy naukowej i ma znaczenie praktyczne.

Przedstawiona do oceny praca doktorska opiera się o cykl powiązanych ze sobą trzech publikacji: dwóch oryginalnych i jednej pogłądowej. Publikacje te uzupełniają się wzajemnie i słuszną decyzją Doktoranta było ujęcie ich pod wspólnym tytułem pracy doktorskiej. Prace zostały zrecenzowane przez niezależnych recenzentów podczas procesu publikacji, zatem ich wartość merytoryczna nie powinna w tym miejscu podlegać dyskusji. Co więcej, obie publikacje oryginalne posiadają wskaźnik oddziaływania *impact factor* równy łącznie 6,449. Doktorant jest pierwszym autorem wszystkich trzech prac. Jego udział w przygotowaniu publikacji został potwierdzony oświadczeniami współautorów, zamieszczonymi na końcu



pracy doktorskiej. Zarówno publikacje, jak też udział Doktoranta w ich przygotowaniu w pełni spełniają wymogi formalne stawiane pracy doktorskiej.

Struktura i podział treści pracy doktorskiej nie budzą zastrzeżeń. Praca zawiera wstęp, po którym omówiono założenia i cele pracy, streszczono wyniki przeprowadzonych badań, zaprezentowano cykl trzech publikacji w oryginalnej wersji językowej, następnie je podsumowując i przedstawiając wnioski. Zgodnie z wymogami dla tego typu prac doktorskich na jej końcu zamieszczono oświadczenia współautorów publikacji oraz opinię komisji bioetycznej KB 05/2019 z 19.3.2019 roku. Pierwszą pracę opublikowano w 2018 roku, z zaznaczeniem w jej treści, że tego typu badania nie wymagają opinii komisji etycznej. Można zatem założyć, że załączona opinia komisji bioetycznej dotyczy drugiej pracy oryginalnej. W treści tej publikacji znajduje się jednak powołanie na zgodę komisji bioetycznej o numerze KB 32/2020. W związku z powyższym kwestie numerów zgód komisji etycznej wymagają wyjaśnienia.

**Tytuł** odpowiada zawartości merytorycznej pracy i właściwie odzwierciedla treści przedstawionych badań.

**Wstęp** znalazł odpowiednie proporcje do całości pracy. Został napisany zwięźle, znakomicie informuje o tematyce zasadniczej części i zawiera wiele danych świadczących o przygotowaniu merytorycznym Doktoranta.

Doktorant określił 3 **cele** pracy. Pierwszym było wykazanie różnic klinicznych między dwiema grupami pacjentów: z CKD i dodatnim vs. ujemnym wynikiem badania w kierunku CD. Drugim – identyfikacja czynników prognostycznych rozwoju zakażenia CD, natomiast trzecim – wskazanie możliwych metod jego zapobiegania. Cele zostały postawione w sposób uzasadniony, w oparciu o właściwe **założenia**, które w tej części pracy zostały jednak przedstawione zdawkowo. Oczywiście jest faktem, że znalazły się w publikacjach, które były oceniane przez niezależnych recenzentów i przyjęte do druku. Tym nie mniej czytając rozprawę można odnieść wrażenie niepełnego uzasadnienia wyboru celów badania. **Metodologia** użyta dla osiągnięcia tych celów została dobrana prawidłowo. Jednak

dowiadujemy się o niej wyłącznie z załączonych publikacji, gdyż w części opisowej rozprawy została praktycznie pominięta a w streszczeniu ujęta bardzo ogólnie. Chciałbym podkreślić, że w żaden sposób nie obniża to wartości merytorycznej pracy doktorskiej a obrona doktoratu z pewnością da możliwość rozwinięcia części dotyczącej założeń i metodologii.

**Wyniki** badań znalazły się w **podsumowaniu** przedstawione w sposób opisowy na dwóch stronach maszynopisu i stanowią omówienie analiz zaprezentowanych szczegółowo w omówionych wcześniej publikacjach. Na szczególne uznanie zasługuje fakt, że badaniem objęto duże grupy pacjentów w różnych okresach czasu, co mogło mieć istotny wpływ na siłę statystyczną przeprowadzonych analiz.

W pierwszej pracy oryginalnej zrealizowano pierwszy z wyznaczonych celów opisując różnice pomiędzy grupą pacjentów z i bez zakażenia CD. Istotność statystyczną zaobserwowano w zakresie długości hospitalizacji, albuminemii, wieku i liczby przyjmowanych antybiotyków oraz wykazano związek zakażenia ze śmiertelnością.

W drugiej pracy oryginalnej potwierdzono wyniki z pracy pierwszej, dodatkowo stwierdzając istotne różnice w punktacji w skali Padewskiej, w skali Norton i w kategorii opieki pielęgniarskiej. Co więcej, dzięki analizie wieloczynnikowej opisano czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia zakażenia CD, realizując tym samym drugi cel badawczy.

**Wnioski** z przeprowadzonych badań zostały sformułowane zwięźle i mają charakter praktyczny. Doktorant wykazał, że stadium zaawansowania CKD i dłuższy czas antybiotykoterapii mają wartość prognostyczną i są skorelowane z częstością występowania zakażeń CD, oraz że wyjściowe stężenie albumin w surowicy i punktacja w skali Norton są pozytywnymi czynnikami prognostycznymi. Na tej podstawie zaproponował postępowanie mogące zmniejszyć ryzyko zakażeń CD u pacjentów z CKD.

Fakt, że wnioski zostały formułowane w 3 punktach i są spójne z wyznaczonymi celami badania świadczą z jednej strony o wysokiej jakości przeprowadzonych badań, z drugiej stanowi dowód umiejętności analitycznego myślenia Doktoranta.

**Piśmiennictwo** obejmuje 24 pozycje dobrane prawidłowo pod względem merytorycznym i jest aktualne.



Podsumowując, praca jest istotnym głosem w debacie na temat czynników ryzyka jednego z najpowszechniejszych zakażeń. Została przygotowana ze starannością, w oparciu o prawidłowo dobrane założenia i z wykorzystaniem właściwych metod badawczych. Prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktoranta w dyscyplinie Nauki Medyczne oraz dowodzi umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Praca ma wymiar nie tylko poznawczy, ale także stwarza realną szansę na praktyczne zastosowanie jej wyników w ocenie ryzyka zakażeń CD i podejmowaniu wczesnych interwencji prewencyjnych u chorych z CKD. Całość pracy czyta się z poczuciem samodzielności naukowej Doktoranta.

W mojej opinii rozprawa doktorska autorstwa lek. Łukasza Lisa pod tytułem „**Czynniki prognostyczne wystąpienia infekcji Clostridioides difficile oraz metody zapobiegania zakażeniu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek**”, wykonana pod kierunkiem p. dr hab. med. Andrzeja Koniecznego **spełnia wszystkie kryteria** określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668).

W związku z powyższym, **zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Łukasza Lisa do dalszych etapów postępowania.**

Z wyrazami szacunku



Prof. dr hab. n. med. Bartosz Foroniewicz