



Prof. dr hab. n. med. Jarosław Pinkas
Dziekan Szkoły Zdrowia Publicznego
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

Warszawa, 29.06.2022 r.

Ocena

Rozprawy doktorskiej lek. **Mateusza Barana** pt. „*Analiza wybranych aspektów klinicznych choroby związanej z zakażeniem Clostridium difficile w warunkach leczenia stacjonarnego na przykładzie Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu*”.

Promotor: Dr hab. n. med. Jarosław Drobnik, prof. nadzw. PMWSZ

Promotor Pomocniczy: Dr n. med. Piotr Pobrotyn

Clostridium difficile (*C. difficile*) to gram-dodatnia beztlenowa bakteria wytwarzająca przetrwalniki (spory), szeroko rozpowszechnione w środowisku szpitalnym. Do zakażenia *C. difficile* najczęściej dochodzi drogą pokarmową. Do najważniejszych czynników ryzyka zakażenia *C. difficile* należą: podeszły wiek, długotrwała antybiotykoterapia, częściowe lub pełne unieruchomienie oraz stosowanie leków immunosupresyjnych. Przebieg kliniczny zakażenia *C. difficile* jest zróżnicowany. Najczęściej występującym objawem jest wodnista biegunka, której towarzyszy gorączka, jadłowstręt, ból brzucha. Jedną z cięższych manifestacji zakażenia *C. difficile* jest rzekomobłoniaste zapalenie jelit, które charakteryzuje się biegunką o ostrym przebiegu oraz występowaniem błon rzekomych na powierzchni błony śluzowej jelita grubego. Rozpoznanie zakażenia *C. difficile* następuje na podstawie objawów klinicznych oraz wyników badań laboratoryjnych – badania stolca w kierunku obecności bakterii *C. difficile* oraz ich toksyn (toksyna A lub B). Podstawową metodę leczenia zakażeń *C. difficile* stanowi farmakoterapia oparta o wankomycynę, fidaksomycynę lub metronidazol. Ponadto, w przypadku pacjentów z *megacolon toxicum* i niedrożnością konieczne jest wdrożenie leczenia chirurgicznego.

Uważa się, że dominującą część zakażeń *C. difficile* stanowią zakażenia związane z kontaktem z ochroną zdrowia (zakażenia szpitalne). Częstość występowania zakażeń *C. difficile* różni się pomiędzy poszczególnymi krajami, jak również pomiędzy poszczególnymi ośrodkami w danym kraju. Liczba zakażeń *C. difficile* zależy również od szczepu bakterii, dominującego w danym okresie. Jak wynika z danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH-PIB, zapadalność na chorobę spowodowaną



zakażeniem *C. difficile* wyniosła 29,5 na 100 tys. mieszkańców, co stanowi ponad dwukrotny wzrost, w porównaniu do roku 2013 r. (12,3 na 100 tys. mieszkańców).

Prewencja zakażeń *C. difficile* w warunkach szpitalnych obejmuje podstawowe zasady higieny, w tym ścisła higiena rąk, używanie rękawiczek podczas zabiegów pielęgnacyjnych, dezynfekcja pomieszczeń przy użyciu środków aktywnych wobec przetrwalników oraz właściwa gospodarka odpadami podstałymi podczas realizacji świadczeń na rzecz pacjentów z rozpoznaniem zakażeniem *C. difficile*. Ponadto, chorzy z potwierdzonym zakażeniem *C. difficile* powinni podlegać izolacji, celem ograniczenia ryzyka transmisji zakażeń.

Występowanie zakażeń szpitalnych spowodowanych bakterią *C. difficile* stanowi istotne wyzwanie dla zdrowia publicznego. Podjęta przez lek. Matusza Barana tematyka rozprawy doktorskiej jest istotna i niezwykle aktualna. Charakterystyka kliniczna pacjentów z rozpoznaniem choroby związanej z zakażeniem *C. difficile* znajduje istotne praktyczne zastosowanie m.in. dla lekarzy epidemiologów, zespół zakażeń szpitalnych, a także klinicystów (np. internistów) sprawujących opiekę nad tą grupą chorych. Co istotne, dane do analizy, Doktorant pozyskał z jednego z największych szpitali klinicznych w Polsce, co stanowi istotną wartość poznawczą, z uwagi na szeroki zakres świadczeń medycznych realizowanych w tej placówce.

Przedstawiona do oceny praca (w formie monografii) ma typowy dla rozprawy doktorskiej układ. Praca liczy łącznie 147 stron komputerowego maszynopisu. W tekście pracy umieszczono 45 rycin (w tym 41 wykresów, 2 histogramy, 2 opracowania graficzne algorytmów postępowania klinicznego) i 32 tabele. Piśmiennictwo składa się z 178 aktualnych i starannie dobranych pozycji. Praca obejmuje 6 rozdziałów: (1) wstęp; (2) cel pracy; (3) metodologia badań; (4) wyniki; (5) dyskusja; (6) wnioski. Proporcje objętościowe poszczególnych rozdziałów są odpowiednie. Ponadto, praca zawiera streszczenie – zarówno w języku polskim jak i angielskim, wykaz piśmiennictwa (w kolejności cytowań), wykaz stosowanych skrótów oraz spis rysunków, histogramów, tabel, wykresów. Praca została przygotowana w sposób staranny, a użyty w niej język jest zgodny z nomenklaturą naukową.

We wstępie (strony 13-38) Doktorant w sposób obszerny i wyczerpujący przedstawił wprowadzenie do zagadnienia związanego z podjętym tematem badań. Wstęp pracy doktorskiej rozpoczyna dokładana definicja choroby związanej z zakażeniem *C. difficile*, ze wskazaniem kodu ICD-10 jednostki chorobowej poddawanej analizie (A04.7. - Zapalenie jelita cienkiego i grubego wywołane przez *Clostridium difficile*), co



jest istotne dla dokładnego zrozumienia tematyki badanej przez Doktoranta. W kolejnych podrozdziałach we wstępie przedstawiono rys historyczny badań nad *C. difficile*, podstawowe dane epidemiologiczne, charakterystykę zakażeń *C. difficile* z uwzględnieniem czynników ryzyka, diagnostyki i przebiegu klinicznego zakażeń *C. difficile*. Szczególnie rozbudowaną i obszerną część wstępu, stanowi opis metod leczenia choroby związanej z zakażeniem *C. difficile*, który obejmuje zarówno metody farmakologiczne, stosowanie probiotyków jako metod prewencji zakażeń, badania eksperymentalne nad potencjalną szczepionką, leczenia bakteriami kałowymi (tzw. przeszczep mas kałowych) oraz metody chirurgiczne stosowane w ciężkich, powikłanych przypadkach choroby. Wstęp pracy zakończony jest opisem metod szerzenia się zakażeń *C. difficile* oraz omówieniem zasad nadzoru sanitarno-epidemiologicznego nad pacjentem z chorobą związaną z zakażeniem *C. difficile*.

W kolejnym rozdziale Doktorant przedstawił cele pracy wraz z uzasadnieniem podjętego tematu. Celem głównym pracy doktorskiej była „analiza wybranych aspektów klinicznych choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* w warunkach lecznictwa stacjonarnego w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu”. Ponadto, Doktorant przedstawił aż 6 celów szczegółowych. Wydaje się, że cel szczegółowy nr 3 – wylistowanie zmiennych ilościowych użytych do analizy jest zbyt rozbudowany i ta informacja mogłaby zostać wymieniona tylko w metodologii. Cele pracy sformułowane przez Doktoranta należy uznać za ambitne i istotne z punktu widzenia praktyki klinicznej, jak i działań przeciw epidemiologicznych.

Kolejny element pracy doktorskiej stanowi rozdział poświęcony zastosowanej przez Doktoranta metodologii (strony 40-46). Praca stanowi retrospektywną analizę danych dotyczących pacjentów z zakażeniem *C. difficile* hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu w latach 2016 – 2018. Do analizy włączono pacjentów, u których występowały objawy infekcji *C. difficile* i zakażenie potwierdzono za pomocą testów laboratoryjnych. W metodologii badania szczegółowo wylistowano dane jakie zbierano na temat każdego z pacjentów włączonych do analizy, w tym dane dotyczące wyników badań laboratoryjnych, chorób współistniejących, stosowanego leczenia oraz przebiegu hospitalizacji. Doktorant dokonał również charakterystyki narzędzia badawczego, użytego do oceny stopnia odżywienia (Nutritional Risk Score). W zależności od wielkości miejsca zamieszkania badanych podzielono na trzy grupy: wieś; miasto do 500 tys., miasto powyżej 500 tys. mieszkańców. Taki podział jest rzadko spotykany w badaniach epidemiologicznych, w związku z powyższym zasadnym byłoby uzasadnienie takie



podziału (miasto do lub powyżej 500 tys. mieszkańców). Brak jest również informacji na temat źródła danych (oraz kryteriów włączenia/wyłączenia) użytych do analizy zapadalności oraz śmiertelności ogólnej przedstawionej w podrozdziale 4.1.1. w sekcji wyniki (można jedynie przypuszczać, że pochodzą one z tego samego elektronicznego szpitala, z którego wygenerowano rekordy dotyczące pacjentów z rozpoznaniem choroby wywoływanej przez *C. difficile*). Ponadto, na stronie 43 Doktorant zamieścił informację dotyczące oczekiwanych wyników pracy, co w opinii recenzenta powinno stanowić element rozdziału poświęconego celowi pracy, a nie zastosowanej metodologii. Warto zauważyć, że w tabeli 3, Doktorant przedstawił wybrane normy laboratoryjne stosowane w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu, co znacząco ułatwia interpretację wyników prezentowanych w kolejnym rozdziale. Opis zastosowanych metod i narzędzi statystycznych (w szczególności testów statystycznych) przedstawiono w sposób wyczerpujący. Przed publikacją pracy warto jednak rozważyć dodanie informacji uzasadniającej przyjęcie za poziom istotności statystycznej wartości $p=0,01$ (w przeciwieństwie do najczęściej wybieranego w naukach medycznych wartości $p=0,05$). Należy jednoznacznie stwierdzić, że zastosowana przez Doktoranta metodologia jest prawidłowa i adekwatna do zakładanych celów pracy, a brak rozwinięcia wyżej wskazanych założeń, zapewne wynika z obszerności przygotowanej monografii.

Najbardziej rozbudowaną część pracy stanowi rozdział poświęcony wynikom pracy (strony 47-107). Przedstawione przez Doktoranta wyniki analiz m.in. analiza socjo-demograficzna, występowanie chorób współistniejących, analiza stopnia odżywienia pacjentów oraz analiza antybiotykoterapię i stosowanych probiotyków, dostarczają istotnych danych epidemiologicznych na temat pacjentów z chorobą powstałą na skutek zakażenia *C. difficile*. Prezentacja wyników jest bardzo szczegółowa i obejmuje szeroki zakres zmiennych i analiz, w tym podrozdziały poświęcone analizie w zależności od długości hospitalizacji, płci oraz miejsca zamieszkania badanych. Wyniki analiz przedstawiono w sposób bardzo staranny, precyzyjny i łatwy do interpretacji. Zakres przeprowadzonych przez Doktoranta analiz jest bardzo szeroki i świadczy o kompleksowym i wyczerpującym podejściu do badanego tematu.

Dyskusja przeprowadzona została starannie i stanowi obszerne omówienie uzyskanych wyników m.in. w kontekście prac innych autorów prowadzących badania w tym samym obszarze. W dyskusji występują liczne odniesienia zarówno do międzynarodowych i krajowych prac dotyczących zakażeń szpitalnych *C. difficile* oraz chorób powstałych na skutek tych zakażeń. Szczególnie wartościowe są odniesienia do Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, który stanowi jednostkę o podobnym profilu do



tej, która stanowiła źródło danych do analiz przedstawionych w rozprawie doktorskiej. Ponadto, w tym rozdziale Doktorant dokonał wyważonej interpretacji uzyskanych wyników, wraz ze sformułowaniem licznych odniesień do codziennej praktyki, zarówno klinicznej, jak i działań z zakresu epidemiologii. Co więcej, w dyskusji znajdują się również liczne odniesienia do aktualnych wyzwań badawczych z zakresu chorób wywoływanych przez *C. difficile*, w tym m.in. zasadności użycia probiotyków w prewencji i terapii choroby związanej z zakażeniem *C. difficile*.

Na podstawie przeprowadzonych w ramach rozprawy doktorskiej analiz, Doktorant sformułował 11 wniosków, które w pełni odpowiadają celom badania. We wnioskach, Doktorant podsumował sytuację epidemiologiczną w zakresie występowania zakażeń *C. difficile* w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu, dokonał charakterystyki czynników ryzyka zakażeń szpitalnych *C. difficile* (4 czynniki) oraz czynników ryzyka zgonu u pacjentów hospitalizowanych z zakażeniem *C. difficile* (10 czynników), podsumował wyniki analiz dotyczących czasu hospitalizacji wraz z identyfikacją 8 czynników zwiększających ryzyko wydłużenia hospitalizacji, jak również w sposób praktyczny odniósł się do stosowania antybiotyków i probiotyków w leczeniu chorób związanych z zakażeniem zakażeń *C. difficile*.

Z obowiązku recenzenta pozwalam sobie wskazać, kilku drobnych błędów edycyjnych i stylistycznych, które powinny być wzięte pod uwagę przy przygotowywaniu pracy do druku:

- należy rozważyć usunięcie spacja przed znakiem „%” np. str. (formatowanie systematycznie pojawiające się w całej treści pracy od strony 14)
- proponuję połączenie obecnie odrębnych kategorii: rysunki, histogramy, wykresy w jedną kategorię „ryciny”
- termin *schorzenia dodatkowe* powinien zostać zamieniony na *choroby współistniejące*
- sekcja wnioski w streszczeniu powinna zawierać syntetyczne podsumowanie obserwacji poczynionych przez Doktoranta (tak jak ma to miejsce w tekście głównym na stronach 127 i 128), w związku z czym rekomenduje się skrócenie sekcji wnioski w streszczeniu, ze szczególnym uwzględnieniem usunięcia powtórzeń wyników jak ma to miejsce w obecnej formie pracy

Niemniej jednak, należy jednoznacznie podkreślić, że drobne błędy stylistyczne i edycyjne nie wpływają na wartość merytoryczną pracy, którą oceniam bardzo wysoko.

W podsumowaniu należy podkreślić, że uzyskane przez Doktoranta wyniki znajdują istotne praktyczne zastosowanie i mogą znacząco przyczynić się do ograniczenia częstości



występowania zakażeń szpitalnych w Polsce. **Stwierdzam, że przedstawiona do przez lek. Mateusza Barana rozprawa doktorska „Analiza wybranych aspektów klinicznych choroby związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* w warunkach leczenia stacjonarnego na przykładzie Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu” stanowi oryginalny i samodzielny dorobek Doktoranta, który w pełni odpowiada wymaganiom stawianym pracom na stopień doktora określonym w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). W związku z powyższym, zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląski we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie lek. Mateusza Barana do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Dyrektor Szkoły Zdrowia Publicznego – Dziekan
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego


prof. dr hab. n. med. Jarosław Pinkas