

Prof. dr hab. med. Małgorzata Bulanda

Katedra Mikrobiologii

Collegium Medicum UJ

Kraków, 2 marca 2021

Recenzja

Pracy doktorskiej Pani mgr Agnieszki Litwin o tytule:

„Charakterystyka czynników etiologicznych zakażeń i potencjalnych możliwości terapeutycznych w Oddziale Intensywnej Terapii”

Pracę wykonano na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Promotor: Dr hab. n. med. Wiesława Duszyńska

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi tematycznie spójny cykl trzech artykułów, opublikowanych w latach 2018- 2020. Na dysertację doktorską składa się cykl publikacji (dwie prace oryginalne i jedna pogładowa) o łącznym wskaźniku oddziaływania (IF) 5.849 i 90 punktach Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Doktorantka jest pierwszym autorem jednej pracy oryginalnej i pracy pogładowej, będących opracowaniami zbiorowymi. Według oświadczeń współautorów publikacji wchodzących w skład cyklu, Doktorantka odegrała dominującą rolę w zaplanowaniu i przeprowadzeniu badań naukowych zawartych w tych pracach, analizie uzyskanych wyników, sformułowaniu wniosków i w opracowaniu całości manuskryptu.

Tematyka recenzowanej pracy jest niezwykle istotna i aktualna, dotyczy czynników etiologicznych zakażeń występujących u chorych hospitalizowanych

na Oddziale Intensywnej Terapii oraz możliwościach terapeutycznych tych zakażeń.

Ze względu na specyfikę Oddziałów Intensywnej Terapii (stosowanie inwazyjnych metod diagnostycznych i terapeutycznych ratujących życie), zakażenia występujące i związane z udzielaniem świadczeń medycznych, występują u co drugiego chorego hospitalizowanego na tych oddziałach. Potwierdzają to dane opublikowane w 2020 roku po przeprowadzeniu międzynarodowego, jednodniowego, wielośrodkowego badania EPIC III (*European Prevalence of Infection in Intensive Care*).

Najczęstszą postacią kliniczną tych zakażeń jest zapalenie płuc związane z mechaniczną wentylacją, dużo rzadziej występuje zakażenie dróg moczowych związane ze stosowaniem cewnika moczowego oraz najpoważniejsza infekcja jaką jest zakażenie krwi, najczęściej związana z założoną linią naczyniową.

Czynnikami etiologicznymi tych zakażeń są drobnoustroje odporne, coraz częściej wielolekooporne, stwarzające duże trudności terapeutyczne.

Tym problemom (charakterystyką szczepów – czynników sprawczych zakażeń występujących wśród chorych OIT) jest poświęcona oceniana praca, a więc sam wybór tematu, jak już wyżej zaznaczyłam, jest bardzo aktualny i mający duże wartości praktyczne.

Przedstawiona praca mgr Agnieszki Litwin ma układ typowy dla rozpraw doktorskich w formie cyklu publikacji. Liczy 82 strony i obejmuje część teoretyczną (w moim rozumieniu wstęp), w której Autorka charakteryzuje zakażenia związane z opieką zdrowotną (dawniej definiowane jako zakażenia szpitalne) w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT), z uwzględnieniem wskaźników epidemiologicznych i charakterystykę mikrobiologiczną.

Przedstawia temat badawczy i cel całości pracy, zamieszcza spis publikacji wchodzących w skład dysertacji doktorskiej wraz z ich omówieniem. Następnie

wysnuwa 12 wniosków we swych badań. Zawiera także kserokopie trzech publikacji tworzących cykl, Opinię Komisji Bioetycznej nr KB-579/2016 wyrażającą zgodę na prowadzenie badań oraz oświadczenia współautorów poszczególnych artykułów, streszczenie całości pracy w języku polskim oraz w języku angielskim. Piśmiennictwo obejmuje 23 pozycji cytowanych w części teoretycznej (wstępie) oraz 144 pozycji zawartych łącznie w trzech artykułach stanowiących cykl.

W części teoretycznej **wstępie** (dane z piśmiennictwa) zawartym na 5 stronach maszynopisu, Doktoranta zwięźle zapoznaje czytającego, z ogólną charakterystyką zakażeń związanych z opieką zdrowotną, szczególnie występujących wśród pacjentów hospitalizowanych na OIT, z ich klasyfikacją (formy kliniczne), przedstawia ich wskaźniki epidemiologiczne. W oparciu o Międzynarodowy rejestr zakażeń szpitalnych w europejskich OIT, w tym także z naszego kraju, Autorka wymienia najczęstsze czynniki etiologiczne odgrywające rolę w patogenezie zakażeń poszczególnych układów. Także wskazuje, na stały wzrost występowania wielolekoopornych szczepów bakteryjnych jako czynników etiologicznych zakażeń, co stwarza coraz większe trudności terapeutyczne w ich leczeniu.

Rozdział napisany jest bardzo przejrzystie, zawiera wiele cennych informacji dotyczących zwłaszcza charakterystyki czynników sprawczych zakażeń związanych z opieką zdrowotną.

Tematem badawczym ocenianej pracy jest analiza mikrobiologiczna (dominujących gatunków bakteryjnych i ich wrażliwości na leki przeciwdrobnoustrojowe) zakażeń związanych z udzielaniem świadczeń zdrowotnych na Oddziale Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

Celem całości cyklu prac jest próba odpowiedzi na 7 konkretnych pytań dotyczących charakterystyki najczęstszych- dominujących czynników etiologicznych (w tym patogenów „alarmowych”), w poszczególnych postaciach klinicznych zakażeń pacjentów hospitalizowanych na OIT, ich wrażliwości na poszczególne grupy antybiotyków. Dodatkowym celem była analiza zużycia antybiotyków na OIT.

Z uwag recenzenta zaznaczam, że niepotrzebnie w celu nr.4 cyt” Czy w patogenezie zakażeń szpitalnych dominują szczepy bakterii Gram-ujemnych, Gram dodatnich czy szczepy grzybów drożdżopodobnych ?” Doktorantka ujmuje także analizę grzybów drożdżopodobnych, o których w dalszej części pracy w ogóle nie wspomina.

Omówienie szczegółowe:

Pierwsza publikacja to praca:

Agnieszka Litwin, Olga Fedorowicz, Wiesława Duszyńska „Characteristics of microbial factors of healthcare-associated infections including multidrug-resistant pathogens and antibiotic consumption at the University Intensive Care Unit in Poland in the years 2011-2018”. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020 Vol.17no.19, art.6943

Jest to ośmioletnia retrospektywna analiza czynników etiologicznych zakażeń szpitalnych, ich lekooporność na wybrane antybiotyki i ich zużycie na OIT Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego (USK) we Wrocławiu, oraz wykazanie trendu zwiększenia się oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe w kolejnych latach. Na podkreślenie zasługuje bardzo duży materiał badawczy, jakim było objęcie badaniem aż 3708 chorych i analiza czynników etiologicznych 742 przypadków różnych postaci klinicznych zakażeń. W rezultacie wykazano, że zakażenia nabyte występowały u 1/5 hospitalizowanych, szczególnie, jako

zapalenie płuc, gdzie dominującymi czynnikami etiologicznymi były bakterie Gram ujemne i to wielolekooporne. Także wykazano wzrost zastosowania do terapii antybiotyków z grupy karbapenemów.

W drugiej publikacji autorstwa:

Wiesława Duszyńska, Agnieszka Litwin, Stanisław Rojek, Aleksander Szczęsny, Alfonso Ciasullo, Waldemar Goździk „Analysis of *Acinetobacter baumannii* hospital infections in patients treated at the intensive care unit of the University Hospital, Wrocław, Poland: a 6-year, single-center, retrospective study”. *Infection and Drug Resistance* 2018 Vol.11, s.629-

podjęto się próby analizy zakażeń o etiologii *Acinetobacter baumannii* występujących wśród pacjentów hospitalizowanych na OIT USK we Wrocławiu oraz lekooporność tych szczepów, w okresie 6 lat obserwacji.

Były to także badania retrospektywne obejmujące 2549 chorych, u których wystąpiły różne formy zakażeń. W rezultacie analizy wykazano 3-krotny wzrost częstości występowania zakażeń o etiologii *Acinetobacter baumannii* w ciągu 6 lat, utrzymanie 100% wrażliwości tego patogenu na kolistynę, narastającą oporność na karbapenemy oraz generalnie bardzo wysoką oporność na pozostałe leki.

Trzeci artykuł to praca poglądowa:

Agnieszka Litwin, Stanisław Rojek, Wiesława Duszyńska. „Zakażenia o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów oddziałów intensywnej terapii – charakterystyka mikrobiologiczna i możliwości terapeutyczne (*Pseudomonas aeruginosa* infections in ICU patients - microbiological and therapeutic aspects)”. *Forum Zakażeń* 2019 T.10 nr 6, s.395-403.

Jest to praca szczegółowo omawiająca zakażenia związane z hospitalizacją na OIT o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*, (szczegółowa charakterystyka szczepów) oraz możliwości zastosowania w takich przypadkach określonych

opcji terapeutycznych. Jest to w pewnym sensie monografia tego patogenu (jednego z najczęstszych czynników etiologicznych zakażeń u chorych hospitalizowanych na OIT) omawiająca jego czynniki zjadliwości, mechanizmy oporności, problem oporności naturalnej i nabytej oraz aktualną (z uwzględnieniem zaleceń oraz zasad farmakokinetyki i farmakodynamiki) i przyszłą możliwość terapii tych zakażeń.

W analizowanym cyklu publikacji Doktorantka wykazała się przygotowaniem merytorycznym do prowadzenia badań naukowych, wnikliwej ocenie uzyskanych wyników oraz formułowania na ich podstawie istotnych wniosków. Metody badawcze zastosowane w tych pracach i uzyskane wyniki zostały pozytywnie ocenione przez niezależnych recenzentów czasopism naukowych, w których zostały opublikowane, a ich wartość merytoryczna nie budzi zastrzeżeń.

Na podstawie cyklu trzech publikacji stanowiących rozprawę doktorską Doktorantka sformułowała 7 wniosków (zamieszczonych w streszczeniu), w których stwierdza, że wśród dużego zróżnicowania czynników etiologicznych zakażeń występujących wśród pacjentów hospitalizowanych na OIT, dominują bakterie z grupy Gram ujemnych i to często odporne na leki przeciwdrobnoustrojowe. Wykazuje, że w okresie badań nastąpił prawie dwukrotny wzrost zakażeń powodowanych „patogenami alarmowymi”. Zauważa bardzo istotny problem, jakim jest wzrost zużycia antybiotyków z grupy karbapenemów, co niewątpliwie przełożyło się na 10-krotny wzrost oporności szczepów *A. baumannii*, na tę grupę leków. Wszystkie te wnioski odpowiadają założonym sobie przez Autorkę siedmiu celom pracy

W ostatnim wniosku Autorka podkreśla rolę konieczność wzmocnienia diagnostyki mikrobiologicznej, która niewątpliwie poprzez opracowanie odpowiednich procedur i udziału w polityce antybiotykowej może wpłynąć na zmniejszenie występowania zakażeń wywoływanych przez wielooporne czynniki etiologiczne.

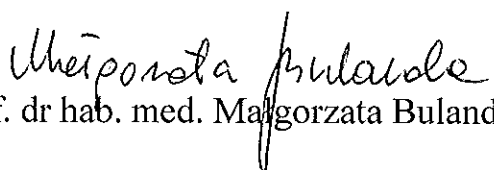
Z obowiązku recenzenta stwierdzam, że zamieszczone na stronie 21 maszynopisu wnioski dla całego cyklu badań w ilości 12, są szersze niż te zamieszczone w streszczeniu (7), co było nieco mylące dla czytającej. Po wnikliwej analizie, rozbudowanie liczby wniosków, zdaniem czytającej, wynikało z ich uszczegółowienia i mogą być traktowane, jako rozwinięcie tych zasadniczych 7 wniosków.

W podsumowaniu

stwierdzam, że przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską mgr Agnieszki Litwin oceniam, jako bardzo dobrą. W znaczącym zakresie poszerza wiedzę nt. epidemiologii i czynników etiologicznych zakażeń związanych z hospitalizacją chorych na Oddziałach Intensywnej Terapii w Polsce.

Rozprawa doktorska autorstwa mgr Agnieszki Litwin o tytule: „Charakterystyka czynników etiologicznych zakażeń i potencjalnych możliwości terapeutycznych w Oddziale Intensywnej Terapii” w pełni spełnia warunki ustawowe, jakim powinna odpowiadać praca na stopień doktora nauk medycznych, określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późna. zm.).

Zatem pozwalam sobie przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczeniu Panią mgr Agnieszka Litwin do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Prof. dr hab. med. Małgorzata Bulanda