

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAPISUJĄCYCH	
WPR	22-03-2021
L. dz. RN-BM/	423/2021

Wrocław 19. 03. 2021.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr. Agnieszki Litwin pt. „Charakterystyka czynników etiologicznych zakażeń i potencjalnych możliwości terapeutycznych w oddziale intensywnej terapii”.

Oddziały intensywnej terapii (OIT) gromadzą najciężej chorych pacjentów z niewydolnością narządów decydujących o życiu. Stąd ich popularne określenie jako „szpital szpitala”. Często niewydolność taka jest wywołana przez zakażenie i określana jest wówczas mianem sepsy. Sepsa jest najczęstszą przyczyną zgonów pacjentów OIT i stanowi obecnie jedno z najpoważniejszych globalnych zagrożeń zdrowotnych. Zakażenia u pacjentów leczonych na OIT mogą mieć charakter zarówno pozaszpitalny jak i szpitalny. Zakażenia szpitalne stanowią szczególnie trudny i złożony problem zarówno diagnostyczny jak i terapeutyczny gdyż wywołują je często patogeny wielolekooporne (MDR). Leczenie tych zakażeń to, jak słusznie stwierdza Doktorantka we wstępie do rozprawy: „jeden z najpoważniejszych problemów współczesnej medycyny”.

Ponieważ sepsa jest zawsze konsekwencją zakażenia, to badanie czynników mikrobiologicznych zakażeń na OIT stanowi bardzo ważne zadanie badawcze zarówno pod względem poznawczym jak i wdrożeniowym. Dlatego temat rozprawy doktorskiej mgr. Agnieszki Litwin jest bardzo aktualny i interesujący.

Recenzowana rozprawa składa się z części opisowej, w której zamieszczone zostało wprowadzenie do pracy: charakterystyka zakażeń szpitalnych, cel badawczy rozprawy, jej omówienie, wnioski, piśmiennictwo i na koniec streszczenie. Część opisowa jest jasno zredagowana i zawiera wszystkie wymagane elementy. Streszczenie jest bardzo rozległe o objętości przekraczającej zwyczajowe streszczenia zamieszczane w artykułach naukowych ale z uwagi, że stanowi ono element omówienia kilku publikacji zamieszczonych w rozprawie, jest to w pełni do zaakceptowania.

Część badawczą pracy stanowią 3 publikacje; dwie prace oryginalne i jedna pogładowa.

Pierwsza publikacja zamieszczona w „International Journal of Environmental Research and Public Health”, wskaźnik IF 2,819, posiada zasadnicze znaczenie

dla całości dysertacji doktorskiej. Jest to 8-letnia retrospektywna analiza mikrobiologicznych uwarunkowań zakażeń szpitalnych w OIT Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego (USK) we Wrocławiu. Badaniem objęto 3708 pacjentów, u których stwierdzono 742 przypadki zakażeń szpitalnych. Dokonano wnikliwej oceny i charakterystyki mikroorganizmów wywołujących te zakażenia za szczególnym zwróceniem uwagi na szczepy wielolekooporne a także dokonano analizy zużycia antybiotyków stosowanych w tych zakażeniach. Stwierdzono, że dominującym patogenem w tych zakażeniach jest wielolekooporny *Acinetobacter baumannii* obecny w 32% zakażeń. Należy podkreślić, że patogeny MDR stanowiły aż 55% wszystkich analizowanych szczepów. Bardzo ważną informacją było stwierdzenie, że w analizowanym okresie obserwacji odnotowano niemal dwukrotny wzrost częstości zakażeń MDR (z 31% do 61%). Stwierdzono również znaczący wzrost zużycia karbapenemów wyrażony w określonych dziennych dawkach (DDD/1000 pacjento-dni). Publikacja ta jest bardzo cenna zarówno poznawczo jak i praktycznie. Obejmuje długi okres obserwacji oraz bogaty materiał kliniczny. Wnioski z tego badania wskazują na gwałtowne narastanie oporności drobnoustrojów na antybiotyki u pacjentów leczonych na OIT. Ta narastająca lekooporność powodowała istotny wzrost zużycia szerokospektralnych antybiotyków. Praktyczny wniosek z tej analizy to konieczność ścisłego nadzoru mikrobiologicznego zakażeń na OIT oraz przestrzeganie właściwej strategii leczenia antybiotykami. Wyniki tego badania wskazują jednoznacznie na potencjalne zagrożenie brakiem opcji leczenia przyczynowego sepsy na OIT gdy patogeny staną się odporne na wszystkie dostępne leki.

Kolejna publikacja zamieszczona w czasopiśmie „Infection and Drug Resistance” ze współczynnikiem IF 3,0 to 6-letnia retrospektywna analiza zakażeń szpitalnych *Acinetobacter baumannii* na OIT Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. *Acinetobacter baumannii* pozornie niegroźna, mało zjadliwa bakteria stała się w ostatnich latach głównym patogenem zakażeń we współczesnych OIT. Ocena zagrożenia zakażeniami *A. baumannii* w OIT jest zagadnieniem bardzo aktualnym i istotnym ze względów poznawczych i praktycznych. *A. baumannii* okazał się głównym patogenem zakażeń na OIT USK we Wrocławiu, obecnym w 30% przypadków zakażeń z częstością 6,4 na 1000 pacjento-dni. Najczęściej stwierdzano te zakażenia w zapaleniu płuc u chorych wentylowanych mechanicznie (VAP), gdzie dotyczyły 74% przypadków. W okresie obserwacji stwierdzono trzykrotny wzrost częstości zakażeń *A. baumannii*. Niemal wszystkie szczepy *A. baumannii* charakteryzowała wielolekooporność. Szczepy te były wrażliwe na kolistynę natomiast odporne na większość innych antybiotyków. Publikacja ta dopisuje się do najważniejszych na świecie doniesień dotyczących

etiologii i antybiotykooporności zakażeń na OIT. Wnioski z tej pracy implikują pilne wdrożenie programu naprawczego obejmującego działania zapobiegające szerzeniu się zakażeń na OIT ze szczególnym zwróceniem uwagi na transmisje szczepów *A. baumannii*. Niezbędne jest również bardzo rozważne prowadzenie antybiotykoterapii (antibiotic surveillance), oszczędzające zużycie tych niezwykle cennych leków.

Trzecia publikacja to praca poglądowa zamieszczona w czasopiśmie „Forum Zakażeń” poświęcona bardzo interesującemu ale też bardzo groźnemu patogenowi - pałeczce ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*). *Pseudomonas* jest przyczyną wielu zakażeń, głównie szpitalnych. Charakteryzuje się wielolekoopornością. Sepsa wywołana zakażeniem *Pseudomonas* jest zwykle bardzo trudna do leczenia. Artykuł omawia charakterystykę tego patogenu, mechanizmy oporności, epidemiologię a także metody postępowania terapeutycznego w zakażeniach wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*. Bardzo interesująco i szczegółowo omówiony został problem terapii z uwzględnieniem nowych antybiotyków i ich kombinacji z inhibitorami betalaktamaz. Publikacja ta napisana została bardzo ciekawie i stanowić powinna niemal lekturę obowiązkową dla wszystkich szkolących się problematyce ciężkich zakażeń.

Udział mgr. Agnieszki Litwin w przedstawionych w rozprawie artykułach jest potwierdzony w załączonych oświadczeniach. Wynika z nich, że we wszystkich publikacjach istnieje samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część pracy wskazująca na indywidualny, znaczący wkład Doktorantki przy realizacji tego istotnego dorobku naukowego.

W podsumowaniu jednoznacznie stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14. 03. 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz. U. Nr. 65 poz. 595, z późniejszymi zmianami).

Ponadto chciałbym dodać, że wykorzystane w pracy metody i narzędzia badawcze są nowoczesne i posiadają istotne znaczenie nie tylko poznawcze ale i praktyczne z możliwością wykorzystania w szpitalnych systemach nadzoru zakażeń. Ujęta w rozprawie problematyka jest niezmiernie istotna w aktualnej, globalnej sytuacji zagrożenia zakażeniami i jej znaczenie badawcze i wdrożeniowe przekracza kryteria zwyczajowo przyjęte w rozprawach doktorskich. Z tego powodu wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr. Agnieszki Litwin.

A Kübler

Andrzej Kübler.