Prof. zw. dr hab. n.med. Sławomir Rudzki
II Oddział Ginekologii Onkologicznej
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
ul. Jaczewskiego 7 20-090 Lublin

Lublin 14.02.2023 r.

Ocena

rozprawy doktorskiej na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, o zdrowiu mgr Patrycji Groszek. Tytuł rozprawy: „Postępowanie z drobnoustrojami wieloopornymi w oddziale leczenia powikłań chirurgicznych".

Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem inwazyjnym przebiegającym z uszkodzeniem tkanek chorego a dobry wynik tego leczenia nierozerwalnie wiąże się z prawidłowym gojeniem. Warunkami dobrego gojenia są dobre odżywienie chorego albo konieczność leczenia żywieniowego w trakcie choroby oraz właściwa profilaktyka zakażeń a w razie ich wystąpienia poprawne zgodne z postępem wiedzy w tym zakresie leczenie.

Leczenie zakażeń w chirurgii jest coraz trudniejsze. Proces selekcji stymulowany przez kolejne generacje antybiotyków używanych nie tylko w medycynie ale także w weterynarii, rolnictwie i przetwórstwie żywności doprowadził do rozwoju wieloopornych szczepów szpitalnych. Szpital jest prawdziwą wylęgarnią lekoopornych klonów, przyspiesza proces ewolucji szczepów 100 000 razy (prof. Dzierżanowska). Procesowi narastania lekooporności nie można zapobiec, można go zminimalizować lub wyeliminować problematyczny drobnoustrój (klon). Postępowanie z tak trudnymi drobnoustrojami stało się tematem badania Doktorantki.

Przedstawiona dysertacja ma typowy układ pracy biomedycznej, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi manuskryptów (BMJ 1991; 302: 6772). Liczy 111 stron, zawiera 9 rycin, 12 tabel. Składa się ze wstępu, określenia celu badań, następnie Doktorantka przedstawia materiał i metody użyte w badaniach, opisuje wyniki i po wyczerpującej dyskusji przedstawia wnioski. Przed wstępem podany jest wykaz skrótów, streszczenie w języku polskim oraz w języku angielskim. Dysertację kończy wykaz rycin i tabel, piśmiennictwo liczące 164 pozycje oraz zgoda Komisji Bioetycznej na wykonanie badania. Praca odpowiada wymogom ustawy z dnia 14.03.2003 r. o stopniach i tytule naukowym.

Wstęp jest obszernym wielowątkowym i szczegółowym wprowadzeniem w rozległą tematykę zakażeń w chirurgii. Doktorantka przedstawia historię, rozwój i postępy antybiotykoterapii. Omawia podstawy aktywności przeciw drobnoustrojom i rodzaje antybiotykoodporności ze szczegółowym uwzględnieniem bakterii wielolekoopornych i drobnoustrojów alarmowych. Definiuje pojęcie zakażenia szpitalnego przyczyny i podział tych zakażeń, przedstawia konsekwencję – sepsę i zgony. Omawia sposoby zapobiegania zakażeniom szpitalnym co w konsekwencji jest tematem zapobiegania rozwojowi wieloantybiotykooporności i generowaniu patogenów alarmowych. Zakażenie miejsca operowanego (ZMO) jako najczęstsze i najpoważniejsze opisane jest ze szczególną starannością ze szczegółową analizą występujących patogenów i zalecaną profilaktyką. Kolejny temat ściśle związany z rodzajem chorych leczonych w oddziale leczenia powikłań chirurgicznych to zakażenia krwi związane z dostępem naczyniowym służącym do całodobowego żywienia pozajelitowego. Przedstawiony doskonale, przecież praca pochodzi z ośrodka wiodącego w Polsce w tym zakresie. Wstęp doskonale wprowadza czytelnika w obszar badania klinicznego Doktorantki.

Cel pracy stawia bardzo ważne pytanie kliniczne na które odpowiedź winna być praktyczną wskazówką leczenia chorych z powikłaniami chirurgicznymi.

Badanie przeprowadzono na 80 chorych wyłonionych z grupy 672 chorych z powikłaniami chirurgicznymi żywionych pozajelitowo, poddanych planowym operacjom rekonstrukcji przewodu pokarmowego i powłok. Pobierano posiewy: krwi obwodowej, z cewnika centralnego, posiew moczu, z odbytu, przetok i stomii. W jednej grupie operowanych stosowano antybiotykoterapię empiryczną zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorób, w drugiej grupie operowanych zastosowano profilaktykę celowaną zgodną z posiewem i oceną lekowrażliwości izolowanych drobnoustrojów. Rozpoznanie ZMO dokonywano na podstawie kryterium Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób. Analizę statystyczną wykonano za pomocą pakietu statystycznego Statistica 21.0.

Wyniki

Przeprowadzono 80 kompleksowych operacji rekonstrukcji przewodu pokarmowego. U wszystkich 80 chorych wykonano zamknięcie stomii chirurgicznej i/lub przetoki jelitowej, u 65 pacjentów równocześnie wykonano rozległe rekonstrukcje przewodu pokarmowego. U 59 pacjentów dodatkowo przeprowadzono rekonstrukcje powłok z tkanek własnych, a u 5

pacjentów równoczesną rekonstrukcję układu moczowego. Liczba wcześniejszych laparotomii wyniosła 1-17 (średnio 3,6 operacji w zakresie jamy brzusznej). W grupie PE wystąpiło 5 zakażeń rany (14,6%) i 2 przetoki jelitowe (5,8%), z czego 1 uległa wygojeniu w trakcie hospitalizacji. W grupie PC wystąpiło 4 zakażenia rany (8,6%) i 3 przetoki jelitowe (6,5%), z których 2 uległy wygojeniu w trakcie hospitalizacji. Z posiewów przedoperacyjnych ze stomii i przetok wyizolowano 18 grup bakterii z których najczęstsze były były: Escherichia coli (29,2%), Klebsiella pneumoniae (10,4%), Enterococcus faecalis (10,4%), Proteus mirabilis
(10,4%) oraz Enterococcus faecium (7,1%) przy czym wykryto pięć szczepów alarmowych ESBL: Escherichia coli (n=2), Klebsiella pneumoniae (n=1),Enterobacter kobei (n= 2). W ranach pooperacyjnych zidentyfikowano 28 izolatów bakterii Gram ujemnych, natomiast 8 izolatów bakterii Gram dodatnich. Co ciekawe dziesięć z 18 rodzajów bakterii występujących w posiewach z przewodu pokarmowego nie pojawiło się w posiewach zakażonej rany po operacji, natomiast w ranach pooperacyjnych zidentyfikowano gatunki drobnoustrojów nie izolowane z przetoki lub stomii przed operacją. Nie wykazano istotnej zależności pomiędzy ogólnym wskaźnikiem ZMO, a zastosowanym rodzajem profilaktyki oraz
ryzykiem wystąpienia przetoki jelitowej, a rodzajem profilaktycznej antybiotykoterapii natomiast stwierdzono istotnie statystyczną różnicę w odsetku zakażeń rany określonych jako powierzchniowe ZMO.

W początkowych zdaniach **omówienia** Doktorantka stwierdza, że jej badania są spójne z wieloma prowadzonymi badaniami. To jest cenne natomiast analiza postępowania w profilaktyce, zapobiegania i leczenia zakażeń w tych najtrudniejszych opisanych w pracy przypadkach chirurgicznych niesie kolejne bardzo wartościowe informacje. Sukcesy leczenia tak trudnych chorych z tak złożonymi problemami jak antybiotykooporność przy nieuchronnym zakażeniu wnoszą istotną wskazówkę dla postępowania leczniczego. Niezwykle istotne jest wykazanie, że w badaniu przedoperacyjnym można zidentyfikować bakterie niewrażliwe na konwencjonalną empiryczną profilaktykę co pozwala dobrać właściwy antybiotyk. W prezentowanym badaniu chociaż nie jest to poparte statystyką korzyść stosowania celowanej profilaktyki jest wyraźna. W oparciu o piśmiennictwo Doktorantka wykazała, że empiryczna profilaktyka w około 20% przypadków jest nieskuteczna. W badaniu uczestniczyła szczególna grupa chorych leczonych żywieniowo z założoną permanentną liną żylną, która jest w każdej chwili potencjalną drogą uogólnionego

zakażenia. Standardowa profilaktyczna antybiotykoterapia może być nieskuteczna. Zasady postępowania z taką grupą chorych wymagają wyjątkowej wiedzy i dyscypliny w podejmowaniu decyzji. Nie jest możliwe odniesienie się do wszystkich informacji zawartych w omówieniu. Autorka dysertacji z ogromną swobodą porusza się w bieżącym piśmiennictwie. Tak jak wprowadzając czytelnika w problematykę pracy tak w omówieniu wyników własnych i dyskusji z innymi autorami wykazuje się doskonałą wszechstronną znajomością bieżącego piśmiennictwa i europejskich i światowych wytycznych. Podając częstość ZMO (SSI) w kolejnych cytowanych doniesieniach wykazuje prawidłowość postępowania we własnym ośrodku wykazując lepsze wyniki.

We wnioskach stwierdza, że częstość nosicielstwa szczepów wieloopornych w tej szczególnej badanej grupie chorych jest wysoka. Okołooperacyjna celowana antybiotykoterapia profilaktyczna zmniejsza ryzyko ZMO. Wniosek, że nie wpływa na nieszczelność zespoleń przewodu pokarmowego nie wydaje się być uprawniony i wymaga dalszych badań. Podawana w piśmiennictwie ogólna częstość ZMO niższa od prezentowanej w badaniu wynika z wyjątkowości grupy badanych chorych. W porównaniu do zbliżonej grupy chorych z piśmiennictwa wyniki Doktorantki są lepsze.

Pod względem redakcyjnym praca przygotowana jest bardzo dobrze. Poprawny język, przejrzyste wykresy i tabele ułatwiają zapoznanie się z treścią.

Recenzowana praca „Postępowanie z drobnoustrojami wieloopornymi w oddziale leczenia powikłań chirurgicznych" spełnia wymogi stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych i upoważnia mnie do przedłożenia Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na wyjątkowe praktyczne walory poznawcze pracy i ogromny trud włożony w jej realizacje wnioskuje do Wysokiej Rady Wydziału o wyróżnienie jej.

Sławomir Rerkhi