

lek. Marcin Malka

Epidemiologia zakażonych ran przewlekłych

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Tomasz Grzela

Klinika Leczenia Ran PODOS



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023

Streszczenie w języku polskim

Tytuł rozprawy: Epidemiologia zakażonych ran przewlekłych

Szacuje się, iż w Polsce jest około 500 tys. pacjentów z ranami trudno gojącymi się, z których większość zatrzymana jest w fazie zapalnej. Zakażenie rany trudno gojącej się jest jednym z czynników utrudniających lub uniemożliwiających jej zagojenie. W zależności od rodzaju rany różna może być częstość występowania zakażenia. Szacuje się, że istotne klinicznie zakażenie w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej występuje nawet u 30 % pacjentów. Umiejętne rozpoznanie cech zakażenia i przeprowadzenie właściwej diagnostyki mikrobiologicznej są kluczowe dla wprowadzenia odpowiedniego leczenia miejscowego, a często także ogólnoustrojowego. Kluczowymi dla rozwiązania tej kwestii poza szeroką edukacją personelu medycznego w zakresie rozpoznawania zakażenia, wydaje się odpowiednie oczyszczenie rany, właściwe pobranie materiału do badania mikrobiologicznego oraz umiejętna interpretacja antybiogramu.

Zauważono, iż obecność beztlenowców związana jest z zakażeniami głębszymi i o cięższym przebiegu. Niewielka liczba doniesień literaturowych sprawia jednak, że infekcje beztlenowe często nie są uwzględniane w terapii.

Celem pracy doktorskiej była analiza porównawcza flory mikrobiologicznej, stwierdzanej w zakażonych ranach trudno gojących się, u pacjentów z Polski, leczonych w trybie ambulatoryjnym w ośrodku leczenia ran w latach 2013-2021. Szczegółowej analizie poddano izolaty gronkowca złocistego i izolaty beztlenowe. Dodatkowo oceniono wrażliwość wybranych izolatów na leki przeciwbakteryjne.

Wskazaniem do pobrania materiału do badania mikrobiologicznego było stwierdzenie miejscowych objawów infekcji, a samo pobranie poprzedzone było odpowiednim opracowaniem rany. Standardową techniką pobrania materiału była biopsja tkankowa.

Analizie retrospektywnej poddano 3917 wyników badań mikrobiologicznych uzyskanych od 1199 pacjentów, z ran trudno gojących się z cechami infekcji. Według najlepszej wiedzy autorów, materiał przedstawiony w niniejszej pracy stanowi największą bazę posiewów, pobranych techniką biopsji tkankowej, pochodzących z jednego ośrodka w Polsce.

W przypadku badań beztlenowych analizie poddano 1053 posiewów pobranych od 611 pacjentów w latach 2018-2021. Pominięto lata 2013-2017, ponieważ w tym okresie badania beztlenowe pobierane były jeszcze bardzo rzadko. Wszystkie próbki pobierane były metodą

biopsji tkankowej z ran z klinicznymi cechami zakażenia. Każda rana przygotowywana była do posiewu zgodnie z koncepcją „higieny rany”.

Zidentyfikowano do poziomu gatunku 120 różnych drobnoustrojów. Jednocześnie izolowano do 7 szczepów. Średnio z jednego posiewu izolowano 1,2 szczepu. Najczęściej izolowanymi drobnoustrojami w całej analizowanej grupie były *Staphylococcus aureus* (14,08% tej grupy stanowiły szczepy MRSA - gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)) i *Enterococcus faecalis* (2,4% tej grupy stanowiły szczepy VRE - szczepy bakterii należące do rodzaju *Enterococcus*, które wykształciły mechanizm oporności na glikopeptydy, wankomycynę albo teikoplaninę (vancomycin-resistant *Enterococcus*)).

Staphylococcus aureus izolowano w 31,3% posiewów tlenowych, w 47,3% izolatów były to monokultury. Jako czynnik etiologiczny gronkowiec złocisty najczęściej występował w ranach wału paznokciowego (71,4%), w owrzodzeniach podudzi mieszanych (35,6%), owrzodzeniach limfatycznych podudzi i/lub stopy (35,5%) i ranach w przebiegu KNKD (krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych) (34,9%). Udział MRSA w etiologii zakażeń ran trudno gojących się wynosił 14,08%. Oporność MLSB (oporność na makrolidy, linkozamidy i streptograminę B (macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance)) występowała w 28,6% całej grupy gronkowca złocistego, a w grupie MRSA aż w 80,0%. Nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie częstości występowania izolatów MSSA (gronkowiec złocisty wrażliwy na metycylinę (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*)), MRSA oraz oporności o typie MLSB.

Analizując profil wrażliwości MRSA stwierdzono ponad 80% izolatów opornych na klindamycynę i erytromycynę. Z drugiej strony jedynie pojedyncze izolaty MRSA wykazywały oporność na trimetoprim/sulfametoksazol.

81,7% posiewów beztlenowych było jałowych, a dodatni wynik posiewu beztlenowego uzyskano w 18,3% próbek. Stwierdzono 13 rodzajów bakterii, wśród których najliczniej występowały: *Bacteroides spp.* (47,2%), *Peptoniphilus spp.* (14,8%), *Prevotella spp.* (11,8%) i *Fingoldia spp.* (10,0%). Odsetek izolatów opornych na metronidazol wynosił 2,2%, na amoksycylinę z kwasem klawulanowym 7,0% a na klindamycynę 24,6%. Analizując lekowrażliwość najczęściej izolowanego drobnoustroju beztlenowego - *Bacteroides fragilis* stwierdzono 25,4% izolatów opornych na klindamycynę i nie stwierdzono oporności na metronidazol.

Wyniki wskazują na zasadność rekomendacji stosowania w terapii empirycznej zakażeń ran wału paznokciowego, w pierwszej kolejności kloksacyliny lub cefalosporyny I generacji. W przypadku braku możliwości zastosowania takiego leczenia, do rozważenia pozostaje podanie trimetoprimu/sulfametoksazolu.

W całej grupie ran trudno gojących się, jeżeli podejrzewamy etiologię MRSA korzystniej jest w terapii empirycznej wdrożyć trimetoprim/sulfametoksazol, tetracykliny, a dopiero w dalszej kolejności klindamycynę.

Flora beztlenowa może być odpowiedzialna za niepowodzenia leczenia przeciwbakteryjnego zakażeń ran trudno gojących się. Uwzględnienie bakterii beztlenowych w procesie diagnostyki i leczenia może istotnie skrócić całkowity czas leczenia. W przypadku podejrzenia etiologii beztlenowej w terapii empirycznej najlepszym wyborem wydaje się metronidazol.

Dalsza analiza tak obszernej bazy, zwłaszcza pod kątem lekowrażliwości izolowanych drobnoustrojów, wydaje się kluczowa do stworzenia nowych zaleceń w zakresie empirycznego leczenia przeciwbakteryjnego zakażonych ran trudno gojących się.