

Dr n. med. Agnieszka Żukowska

Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wielkopolskim
Samodzielny Publiczny Wielospecjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Stargardzie

Autoreferat

Opis dorobku i osiągnięć naukowych, zawodowych i dydaktycznych

/załącznik nr 5 do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego/

Szczecin, 2023

SPIS TREŚCI:

1. ŻYCIORYS NAUKOWY I PRZEBIEG KARIERY ZAWODOWEJ: -----	3
1.1. DANE OSOBOWE:-----	3
1.2. POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE:-----	3
1.3. PRZEBIEG PRACY ZAWODOWEJ: -----	4
2. PRZEDSTAWIENIE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO: -----	5
2.1. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO:-----	5
2.2. CYKL CZTERECH PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO:-----	5
2.3. OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO W/W PRAC I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW:-----	7
2.3.1. WSTĘP: -----	7
2.3.2. CEL PRZEPROWADZONYCH BADAŃ:-----	9
2.3.3. SZCZEGÓŁOWE OMÓWIENIE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO:-----	9
2.4. PODSUMOWANIE: -----	25
3. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO – BADAWCZYCH:-----	26
4. PLANY BADAWCZE NA PRZYSZŁOŚĆ:-----	32

1. Życiorys naukowy i przebieg kariery zawodowej:

1.1. Dane osobowe:

Imię i nazwisko: Agnieszka Żukowska
Data i miejsce urodzenia: 18.06.1977- Drawsko Pomorskie
E-mail: a.zukowska@op.pl

1.2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe:

- 2001 r. Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie - dyplom lekarza.
- 2003 r. Uniwersytet Szczeciński, Wydział Nauk Ekonomicznych i Zarządzania; dyplom licencjata; tytuł pracy: „Analiza finansowa szpitali rejonowych na przykładzie Szpitala Rejonowego w Gryficach po wprowadzeniu reformy ochrony zdrowia.”
- 2009 r. Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi - tytuł specjalisty mikrobiologii lekarskiej.
- 2014 r. Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie - dyplom doktora nauk medycznych w zakresie medycyny; tytuł rozprawy doktorskiej: „Ocena związku pomiędzy polimorfizmami R753Q (rs5743708) oraz T16934A (rs4696480) receptora TLR2 a częstością występowania powikłań infekcyjnych u chorych poddawanych operacji pomostowania naczyń wieńcowych z użyciem krążenia pozaustrojowego.” Promotor: prof. dr hab. n. med. Mirosław Brykczyński, Klinika Kardiochirurgii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego.

1.3. Przebieg pracy zawodowej:

- 2001-2003 r. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie - staż podyplomowy.
- 2003-2009 r. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 2 Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie - rezydentura do specjalizacji z mikrobiologii lekarskiej.
- 2009-dzisiaj Szpital Aresztu Śledczego w Szczecinie - Przewodnicząca Zespołu Kontroli Zakażeń Szpitalnych.
- 2011-2012 r. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie - konsultant ds. antybiotykoterapii.
- 2012-2013 r. Laboratorium Mikrobiologiczne „Medis” w Szczecinie - konsultant prowadzący nadzór merytoryczny.
- 2013-2018 r. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Klinicznego w Szczecinie - konsultant ds. antybiotykoterapii, Przewodnicząca Zespołu Kontroli Zakażeń Szpitalnych.
- 2014-dzisiaj ekspert i wykładowca Narodowego Programu Zdrowia (program Ministerstwa Zdrowia, do 2020 r. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków).
- 2018-dzisiaj Samodzielny Publiczny Wielospecjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Stargardzie - konsultant ds. antybiotykoterapii, Przewodnicząca Zespołu Kontroli Zakażeń Szpitalnych.
- 2020-dzisiaj Konsultant wojewódzki w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej.
- 2023-dzisiaj Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wielkopolskim - konsultant ds. antybiotykoterapii.

2. Przedstawienie osiągnięcia naukowego:

Na podstawie art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

2.1. Tytuł osiągnięcia naukowego:

**„Analiza zakażeń pooperacyjnych u chorych poddawanych
operacjom pomostowania naczyń wieńcowych z użyciem krążenia
pozaustrojowego”**

2.2. Cykl czterech publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego:

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zostały uszeregowane w porządku tematycznym, nie chronologicznym. Łączny współczynnik oddziaływania publikacji ujętych w cyklu wynosi: IF=13,800; MNiSW=560.

1. **Agnieszka Żukowska**, Mariusz Kaczmarczyk, Mariusz Listewnik, Maciej Żukowski. Impact of Post-Operative Infection after CABG on Long-Term Survival. J Clin Med. 2023 Apr 25;12(9):3125. doi: 10.3390/jcm12093125. PMID: 37176568; PMCID: PMC10179034. **(IF = 3,900; MNiSW = 140)**

Mój udział polegał na analizie piśmiennictwa, opracowaniu koncepcji badania, postawieniu hipotez badawczych, weryfikacji poprawności zebranych danych, stworzeniu bazy danych, zaprojektowaniu analiz statystycznych, interpretacji wyników, przygotowaniu tabel i rycin, napisaniu manuskryptu oraz korespondencji z wydawcą i przygotowaniu odpowiedzi na recenzje. Mój wkład szacuję na 85%.

2. **Agnieszka Żukowska**, Andrzej Ciechanowicz, Mariusz Kaczmarczyk, Mirosław Brykczyński, Maciej Żukowski. Toll-like receptor polymorphisms (TLR2 and TLR4) association with the risk of infectious complications in cardiac surgery patients. *Adv Clin Exp Med*. 2023 Jan;32(1):57-63. doi: 10.17219/acem/152885. PMID: 36135817. **(IF = 2,100; MNiSW = 140)**

Mój udział polegał na analizie piśmiennictwa, opracowaniu koncepcji pracy, postawieniu i weryfikacji hipotez badawczych, stworzeniu bazy danych, zbieraniu danych, interpretacji wyników badań genetycznych, analizie wyników statystycznych, przygotowaniu tabel i rycin, napisaniu manuskryptu, korespondencji z wydawcą i odpowiedzi na recenzje. Mój wkład szacuję na 85%.

3. **Agnieszka Żukowska**, Mariusz Kaczmarczyk, Mariusz Listewnik, Maciej Żukowski. The Association of Infection with Delirium in Post-Operative Period after Elective CABG Surgery. *J Clin Med*. 2023 Jul 17;12(14):4736. doi: 10.3390/jcm12144736. PMID: 37510851. **(IF = 3,900; MNiSW = 140)**

Mój udział polegał na analizie piśmiennictwa, opracowaniu koncepcji badania, postawieniu hipotez badawczych, weryfikacji poprawności zebranych danych, stworzeniu bazy danych, zaprojektowaniu analiz statystycznych, interpretacji uzyskanych wyników, przygotowaniu tabel i rycin, napisaniu manuskryptu oraz korespondencji z wydawcą, przygotowaniu odpowiedzi na recenzje. Mój wkład szacuję na 85%.

4. **Agnieszka Żukowska**, Maciej Żukowski. Surgical Site Infection in Cardiac Surgery. *J Clin Med*. 2022 Nov 26;11(23):6991. doi: 10.3390/jcm11236991. PMID: 36498567; PMCID: PMC9738257. **(IF = 3,900; MNiSW = 140)**

Mój udział polegał na opracowaniu koncepcji publikacji, analizie piśmiennictwa, porównaniu wytycznych towarzystw, napisaniu manuskryptu, przygotowaniu tabel oraz korespondencji z wydawcą i przygotowaniu odpowiedzi na recenzje. Mój wkład szacuję na 95%.

2.3. Omówienie celu naukowego w/w prac i osiągniętych wyników:

2.3.1. Wstęp:

Operacje pomostowania naczyń wieńcowych (coronary artery by-pass graft - CABG) są jednymi z najczęściej wykonywanych procedur kardiologicznych. Pomimo rozwoju kardiologii inwazyjnej, która pozwala na zaopatrywanie zmian niedokrwiennych mięśnia sercowego bez konieczności interwencji chirurgicznej, globalnie nadal wykonuje się ok. 400 000 operacji CABG rocznie. Zarówno wyniki krótko, jak i długoterminowe operacji CABG są dobre. Według danych rejestru SWEDEHEART, spośród 37 520 pacjentów poddawanych pierwszorazowym zabiegom pomostowania naczyń wieńcowych 1 057 (2.8 %) zmarło w pierwszych 6 miesiącach od operacji. Metaanaliza z 2022 roku, do której włączono 180 459 pacjentów po CABG wykazała, iż średnia przeżywalność po tego typu operacjach wynosiła, w zależności od użytych graftów, od 11.63 do 17.54 lat.

Należy pamiętać, iż wiele okołoperacyjnych czynników może wpływać na rokowanie, zarówno wczesne jak i odległe, oraz na przeżywalność chorych. Do niezależnych czynników ryzyka związanych z odległą śmiertelnością po operacjach pomostowania naczyń wieńcowych należą: wiek, cukrzyca, migotanie przedsionków, upośledzona czynność lewej komory, choroba naczyń obwodowych, przebyty incydent naczyniowo-mózgowy oraz zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej. Powszechnie znanym jest fakt, iż wystąpienie infekcji w okresie pooperacyjnym pogarsza wczesne wyniki leczenia, ale i również późne rokowanie pacjenta. Większość dotychczas opublikowanych badań ocenia wpływ wystąpienia zakażeń w okresie okołoperacyjnym na wczesną śmiertelność, najczęściej ocenianą w 30-dniowym okresie obserwacji, wykazując istotne zwiększenie śmiertelności u chorych, u których wystąpiło zakażenie w okresie pooperacyjnym. Niewiele doniesień piśmienniczych analizuje wpływ infekcji w okresie pooperacyjnym na długotrwałe przeżycie pacjenta po operacjach kardiologicznych, a badane grupy są niejednorodne, obejmujące wiele różnorodnych procedur chirurgicznych oraz metody kardiologii interwencyjnej.

Spośród wszystkich infekcji zakażenie miejsca operowanego (ZMO) jest jednym z najistotniejszych powikłań u pacjentów chirurgicznych i jest ściśle związane z gorszym rokowaniem. Częstość występowania ZMO po operacjach może sięgać 10–20 %. W Stanach

Zjednoczonych zakażenie miejsca operowanego jest przyczyną ponad 90 000 ponownych hospitalizacji, wydłuża średni czas pobytu w szpitalu o 9,7 dnia i zwiększa koszty leczenia o 700 milionów dolarów każdego roku. Ze względu na inwazyjny charakter samej operacji, zabiegi kardiochirurgiczne obarczone są wysokim ryzykiem wystąpienia zakażenia w okresie pooperacyjnym. Spośród wszystkich potencjalnych zakażeń szpitalnych, zakażenia miejsca operowanego w kardiochirurgii stanowią istotny problem, ze względu na umiejscowienie procedury chirurgicznej w bezpośredniej bliskości istotnych dla życia narządów.

Operacje kardiochirurgiczne obarczone są podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań, co związane jest z inwazyjną techniką operacyjną oraz aktywacją reakcji zapalnej. Spośród wszystkich potencjalnych powikłań, delirium jest jednym z częstszych. Z dostępnej literatury wynika, że częstość majaczenia u pacjentów poddawanych CABG może wahać się od 8 % do 54 %. Patogeneza delirium pooperacyjnego jest najprawdopodobniej złożona, liczne czynniki przyczyniają się do jego rozwoju. Jednym z patomechanizmów wystąpienia pooperacyjnego majaczenia są zmiany zapalne obejmujące OUN, pojawiające się na skutek aktywacji reakcji zapalnej wywołanej przez sam zabieg operacyjny lub towarzyszące zakażenie. Ponadto liczne badania pokazują, że infekcje wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia delirium, jak również z cięższym jego przebiegiem. Jednakże większość tych badań dotyczyła zakażenia dróg moczowych, a związek wystąpienia pooperacyjnego delirium z zakażeniem pooperacyjnym po operacjach CABG pozostaje niewyjaśniony.

Odrębnym aspektem dotyczącym zakażeń pooperacyjnych jest rola układu immunologicznego w ich rozwoju i przebiegu. Ludzki układ odpornościowy identyfikuje potencjalne czynniki chorobotwórcze poprzez grupę receptorów znanych jako receptory rozpoznające wzorce (pattern recognition receptors - PRRs), do których m.in. należą receptory toll-podobne (Toll-like receptors - TLR). PRRs identyfikują wzorce molekularne związane z patogenami (pathogen-associated molecular patterns - PAMPs), a następnie aktywują kaskadę sygnałową w celu wygenerowania odpowiedzi immunologicznej. Receptory TLR odgrywają kluczową rolę w aktywacji niespecyficznych mechanizmów odpornościowych i są ważnym elementem integrującym układ odpornościowy ze względu na interakcje między odpowiedziami swoistymi i nieswoistymi. Przeprowadzono wiele badań nad związkiem polimorfizmów różnych genów a odpowiedzią zapalną i występowaniem infekcji. Odkrycie roli wariantów genetycznych i rodzajów mutacji genów kodujących białka

odpowiedzi immunologicznej może w przyszłości posłużyć do prognozowania zwiększonego ryzyka infekcji pooperacyjnych, a w konsekwencji do poprawy opieki okołoperacyjnej.

2.3.2. Cel przeprowadzonych badań:

Celem badań, których wyniki są podstawą osiągnięcia naukowego, jest analiza zakażeń pooperacyjnych u chorych poddawanych operacjom pomostowania naczyń wieńcowych z użyciem krążenia pozaustrojowego.

Cele szczegółowe:

1. Ocena wpływu wystąpienia infekcji w okresie okołoperacyjnym na 5 i 10-letnią przeżywalność u chorych poddawanych planowej operacji CABG z użyciem krążenia pozaustrojowego - **publikacja nr 1.**
2. Ocena związku nosicielstwa polimorfizmów TLR2 i TLR4 z ryzykiem wystąpienia zakażenia pooperacyjnego u pacjentów poddawanych CABG - **publikacja nr 2.**
3. Ocena związku zakażeń pooperacyjnych z wystąpieniem delirium wśród osób poddawanych planowym operacjom pomostowania naczyń wieńcowych - **publikacja nr 3.**
4. Opis problemu zakażeń miejsca operowanego po operacjach kardiochirurgicznych, z uwzględnieniem patomechanizmu, postaci klinicznych, zapobiegania i leczenia - **publikacja nr 4.**

2.3.3. Szczegółowe omówienie osiągnięcia naukowego:

Publikacja nr 1

Ocena wpływu wystąpienia infekcji w okresie okołoperacyjnym na 5 i 10-letnią przeżywalność u chorych poddawanych planowej operacji CABG z użyciem krążenia pozaustrojowego.

Celem pracy była ocena wpływu wystąpienia infekcji w okresie okołoperacyjnym na 5 i 10-letnią przeżywalność u chorych poddawanych planowej operacji CABG z użyciem

krążenia pozaustrojowego. Prospektywne, obserwacyjne badanie zostało przeprowadzone od 01.07.2010 do 31.08.2012 u pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym w szczecińskim ośrodku. Wszyscy operowani pacjenci zostali prospektywnie wprowadzeni do rejestru klinicznego, gdzie zanonimizowano dane demograficzne, które uzupełniono o dane z okresu okołoperacyjnego gromadzone do 30 doby po operacji. Spośród 2640 pacjentów operowanych w badanym okresie wyodrębniono grupę 780 pacjentów poddawanych izolowanej, planowej operacji pomostowania naczyń wieńcowych, u których zastosowano krążenie pozaustrojowe. Dane przedoperacyjne obejmowały: wiek, płeć, wagę, wzrost, choroby współistniejące, frakcję wyrzutową lewej komory, niewydolność krążenia wg skali NYHA (New York Heart Association), punktację w skali EuroSCORE (europejski system oceny ryzyka kardiochirurgicznego - European system for cardiac operative risk evaluation - ES), punktację w skali EuroSCORE logistic (europejski system oceny ryzyka kardiochirurgicznego z regresją logistyczną - European system for cardiac operative risk evaluation logistic regression - ESlog). Śródoperacyjne dane zawierały czas trwania krążenia pozaustrojowego, czas operacji, stosowanie amin presyjnych oraz konieczność użycia wewnątrzaoortnej kontrapulsacji (intra-aortic balloon pump - IABP). W okresie pooperacyjnym oceniano frakcję wyrzutową lewej komory w 2 dobie po operacji, objętość drenażu pooperacyjnego, ilość przetoczonych preparatów krwiopochodnych, czas utrzymania drenów w śródpiersiu, stężenie CK-MB w 6, 12 i 24 godzinie po zabiegu oraz wystąpienie powikłań takich jak: świeży zawał, świeży udar, migotanie przedsionków oraz wystąpienie infekcji. Infekcje rozpoznawano zgodnie z wytycznymi ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) i obejmowały one zakażenie łożyska naczyniowego (blood-stream infection - BSI), zapalenie płuc, zakażenie miejsca operowanego (surgical site infection - SSI), zarówno mostka jak i kończyn. Informacje o przeżyciu uzyskano z krajowego rejestru operacji kardiochirurgicznych, analizując dane 5 i 10 lat od operacji.

Wstępnie oceniono częstość występowania infekcji i wpływ na nią analizowanych parametrów. Następnie przeanalizowano wpływ poszczególnych parametrów, w tym infekcji, na przeżywalność w 5 i 10 roku po operacji. Analizie poddano również wpływ poszczególnych typów infekcji na ryzyko zgonu w analizowanym okresie.

U 69 pacjentów wystąpiło zakażenie w okresie pooperacyjnym, co stanowi 8.7 % grupy badanej. Najczęściej stwierdzano zapalenie płuc - 36 pacjentów (4.6 %), następnie

zakażenie łoża naczyniowego i zakażenie rany mostka – po 15 przypadków (po 1.9 %) oraz zakażenie miejsca operowanego w obrębie kończyn u 3 pacjentów (0.4 %). Porównując parametry pacjentów z i bez infekcji stwierdzono, że pacjenci z zakażeniem w okresie pooperacyjnym byli starsi, z gorszą wydolnością krążenia wg NYHA, istotnie częściej występowała u nich cukrzyca typu 2 oraz zawał w okresie pooperacyjnym. Wykazano u nich również wyższą punktację EuroSCORE i EuroSCORE logistic oraz niższą frakcję wyrzutową lewej komory zarówno przed jak i po operacji. W 5 lat od zabiegu 685 pacjentów (86.9 %) pozostało przy życiu, natomiast w 10 roku obserwacji pozostało przy życiu 560 pacjentów (71.1 % grupy badanej). Pacjenci, którzy przeżyli byli młodsi, rzadziej występowały o nich zawał, udar, cukrzyca, niewydolność nerek i choroba naczyń obwodowych. Posiadali niższą punktację ES i ESlog oraz wyższą przed- i pooperacyjną frakcję wyrzutową lewej komory. Istotnie rzadziej występowały również u nich infekcje.

Do istotnych czynników ryzyka zmniejszonej przeżywalności dla modelu regresji logistycznej Coxa w 10-cio letniej obserwacji należały wiek (HR 1.05, CI 1.02-1.07), choroba naczyń obwodowych (HR 1.99, CI 1.28-3.10), frakcja wyrzutowa lewej komory po operacji (HR 0.96, CI 0.94-0.99), wystąpienie zawału mięśnia sercowego po operacji (HR 1.45, CI 1.05-2.02) i wystąpienie infekcji (HR 3.10, CI 2.20-4.28). Podobną zależność dla infekcji stwierdzono również w 5-cio letniej obserwacji.

Biorąc pod uwagę, że zakażenia pooperacyjne silnie wiązały się ze śmiertelnością w 5 i 10-letniej obserwacji, podjęto próbę zidentyfikowania mniej oczywistych czynników wpływających na częstość występowania infekcji po operacjach (**publikacje nr 2 i 3**), a także zdecydowano o opisanu problemu zakażenia miejsca operowanego w kardiochirurgii w publikacji poglądowej (**publikacja nr 4**).

Publikacja nr 2

Ocena związku nosicielstwa polimorfizmów TLR2 i TLR4 z ryzykiem wystąpienia zakażenia pooperacyjnego u pacjentów poddawanych CABG.

Na podstawie wniosków wysuniętych w pierwszej publikacji wchodzącej w skład cyklu, przeprowadzono po raz pierwszy w Polsce analizę związku nosicielstwa polimorfizmów

TLR2 i TLR4 z ryzykiem wystąpienia zakażenia pooperacyjnego u pacjentów poddawanych CABG. Badanie przeprowadzono na grupie 299 kolejnych dorosłych pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, zakwalifikowanych do planowego zabiegu CABG. Za kryteria wykluczenia uznano: wcześniejszą operację klatki piersiowej, CABG bez użycia krążenia pozaustrojowego, obecność czynnej infekcji, operacje zastawek lub operację w trybie nagłym. Wszystkich pacjentów zbadano pod kątem nosicielstwa dwóch polimorfizmów genu TLR2: R753Q (rs5743708) i T16934A (rs4696482) oraz dwóch polimorfizmów genu TLR4: D299G (rs4986790) i T399I (rs4986791). Ponadto zebrano dane kliniczne takie jak niewydolność krążenia wg NYHA, punktację CCS (Canadian Cardiovascular Society), logistyczny EuroSCORE (ESlog), palenie tytoniu, czas trwania choroby wieńcowej, objętość utraty krwi, zapotrzebowanie na przetoczenia preparatów krwiopochodnych, stężenie kreatyniny w surowicy, czas krążenie pozaustrojowego (cardio-pulmonary bypass - CPB), a także dane demograficzne. Przeanalizowano również częstość występowania infekcji w grupie badanej, które rozpoznawano zgodnie z wytycznymi ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control).

W trakcie hospitalizacji, po uzyskaniu świadomej zgody od wszystkich uczestników badania pobrano 2 ml krwi pełnej za pomocą typowej techniki nakłucia żyły. Genomowy kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA) wyizolowano z leukocytów krwi obwodowej przy użyciu zestawu Mini Kit QIA DNA (Qiagen). Następnie zastosowano technikę polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) do zbadania mutacji rs5743708 i rs4696482 – receptora TLR2, jak również rs4986790 i rs4986791 – receptora TLR4.

Ostatnim etapem analizy było zbadanie hipotetycznego związku między zmiennością genów TLR2 i TLR4 a występowaniem infekcji pooperacyjnych u osób po operacjach CABG. Częstość występowania infekcji w grupie badanej wyniosła 15,3 % (46/299). Najczęściej stwierdzano zakażenie miejsca operowanego, które rozpoznano u 21 pacjentów (45,6 % infekcji), następnie zakażenie krwi u 15 (32,6 % infekcji), a w końcu zapalenie płuc u 10 (21,8 % infekcji). Wystąpienie zakażenia nie wpłynęło na śmiertelność szpitalną, ale istotnie wydłużyło czas hospitalizacji ($p = 0,021$) oraz istotnie zwiększyło całkowite koszty leczenia ($p = 0,014$). Analiza jednoczynnikowa wykazała, że starszy wiek ($p = 0,018$), czas klemowania ($p = 0,002$), czas trwania choroby wieńcowej ($p = 0,001$),

stężenie CKMB > 100 w okresie pooperacyjnym ($p = 0,001$), zwiększony drenaż w okresie pooperacyjnym ($p = 0,001$) oraz wyższa skala NYHA przed operacją ($p = 0,001$) istotnie zwiększały ryzyko zgonu szpitalnego. Ze względu na małą liczbę zgonów w badanej grupie wykazanie istotności w analizie wieloczynnikowej nie było możliwe.

Po wykonaniu badań genetycznych w analizowanej grupie stwierdzono, że wśród 299 pacjentów, 158 (52,8 %) było heterozygotami TA bez polimorfizmu TLR2 T16934A (rs4696482). Wariant AA zidentyfikowano w 68 przypadkach (22,8 %), a wariant TT w 74 przypadkach (24,8 %). W badaniu w kierunku nosicielstwa polimorfizmu TLR2 R753Q (rs5743708) około 93 % przypadków stanowiły homozygoty typu dzikiego GG, natomiast 21 uczestników (7,1 %) było heterozygotami GA. W całej badanej grupie nie było pacjentów homozygotycznych AA. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami zakażonymi i niezakażonymi w odniesieniu do rozprzestrzeniania się polimorfizmów T16934A (rs4696482) oraz R753Q (rs5743708) receptora TLR2.

Stwierdzono również, że wśród 299 pacjentów, których zbadano pod kątem wrodzonej obecności polimorfizmu TLR4 D299G (rs4986790), prawie 90 % (260/299) było homozygotami AA bez tej mutacji. Polimorfizm AG zaobserwowano u 38 osobników (12,7 %), natomiast wariant GG zaobserwowano tylko u jednego osobnika. W dalszych badaniach obie podgrupy AG i GG traktowano jako jedną. Ponadto spośród wspomnianych 299 pacjentów, których przebadano na obecność polimorfizmu TLR4 T399I (rs4986791), 260 pacjentów (86,9 %) było homozygotami CC. Genotyp CT stwierdzono w 38 przypadkach (12,7 %), natomiast wariant TT stwierdzono tylko u jednego osobnika. W dalszych badaniach obie podgrupy CT i TT traktowano jako jedną. Genotypowanie TLR4 wykazało, że warianty AG+GG D299G (rs4986790) oraz warianty CT+TT T399I (rs4986791) były częściej obserwowane u pacjentów z zakażeniem pooperacyjnym. Regresja logistyczna również wykazała, że obecność wariantów AG+GG D299G (rs4986790) i CT+TT T399I (rs4986791) była związana z większą częstością występowania infekcji u pacjentów poddawanych procedurom CABG.

Podsumowując, badanie to jest pierwszym tego rodzaju badaniem, które pokazuje, że mutacje TLR2 i TLR4 wpływają na ryzyko wystąpienia zakażenia po CABG. Frekwencja alleli w badanej populacji jest zgodna z aktualnymi danymi literaturowymi. Badanie to nie wykazało żadnego związku między analizowanymi polimorfizmami TLR2 a podatnością na rozwój infekcji. Natomiast nosicielstwo wariantów TLR4 AG+GG D299G (rs4986790) lub

CT+TT T399I (rs4986791) może być czynnikiem, który przyczynił się do częstości występowania infekcji w okresie okołoperacyjnym u pacjentów poddawanych zabiegom CAGB.

Publikacja nr 3

Ocena związku zakażeń pooperacyjnych z wystąpieniem delirium wśród osób poddawanych planowym operacjom pomostowania naczyń wieńcowych.

Z danych Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization - WHO) wynika, iż w roku 2017 choroba niedokrwienna serca (ischaemic heart disease - IHD) dotyczyła 126 milionów osób, co stanowi około 1.72 % całej populacji światowej. W 2016 z powodu IHD odnotowano około 2,2 mln zgonów w Europie i powyżej 9 mln zgonów na świecie. Sprawia to, że choroba niedokrwienna serca jest wciąż jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny. Istotnym elementem leczenia IHD są techniki interwencyjne obejmujące przezskórną angioplastykę wieńcową z lub bez implantacji stentów śródnaczyniowych oraz chirurgiczna rewaskularyzacja mięśnia sercowego. Do dnia dzisiejszego operacje pomostowania naczyń wieńcowych wykonywane na zatrzymanym sercu, przy wykorzystaniu krążenia pozaustrojowego (CPB) z dostępem operacyjnym przez sternotomię pośrodkową są najczęstszą procedurą kardiologiczną. Operacje kardiologiczne obarczone są podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań, co związane jest z inwazyjną techniką operacyjną oraz aktywacją reakcji zapalnej.

Spośród wszystkich potencjalnych powikłań, delirium jest jednym z częstszych. Z dostępnej literatury wynika, że częstość majaczenia u pacjentów poddawanych CABG może wahać się od 8 % do 54 %. Pomimo tego, iż pooperacyjne delirium jest w na ogół odwracalne, jego wystąpienie wiąże się z pogorszeniem rokowania, przedłużoną hospitalizacją i zwiększoną śmiertelnością.

Identyfikacja pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia delirium, a także wprowadzenie postępowania zapobiegawczego w celu zmniejszenia ryzyka pooperacyjnej psychozy, jest niezbędne do poprawy wyników leczenia po operacji CABG. Patogeneza delirium pooperacyjnego jest najprawdopodobniej złożona – liczne czynniki przyczyniają się

do jego rozwoju. Jednym z patomechanizmów wystąpienia pooperacyjnego majaczenia są zmiany zapalne obejmujące OUN, pojawiające się na skutek aktywacji reakcji zapalnej wywołanej przez sam zabieg operacyjny lub towarzyszące zakażenie. Ponadto liczne badania pokazują, że infekcje wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia delirium jak również z cięższym jego przebiegiem. Jednakże większość aktualnie dostępnych badań dotyczy zakażeń dróg moczowych, a związek wystąpienia pooperacyjnego delirium z zakażeniem po operacjach CABG pozostaje niewyjaśniony.

Celem niniejszego badania jest ocena związku zakażeń pooperacyjnych z wystąpieniem delirium i 10-cio letnią śmiertelnością wśród osób poddawanych operacjom pomostowania naczyń wieńcowych.

Przeprowadzono retrospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe pacjentów poddawanych planowej operacji pomostowania naczyń wieńcowych z użyciem krążenia pozaustrojowego w Klinice Kardiologii PUM od kwietnia 2010 do grudnia 2012. Odstąpiono od wymogu uzyskania pisemnej świadomej zgody ze względu na retrospektywny charakter badania, a protokół badania był zgodny z wytycznymi etycznymi Deklaracji Helsińskiej z 1964 r. Przeanalizowano grupę 3098 pacjentów operowanych w szczecińskim ośrodku kardiologicznym, spośród których wyłoniono grupę pacjentów poddawanych operacjom CABG w trybie planowym. Pacjentów obserwowano pod kątem wystąpienia delirium pooperacyjnego w trakcie 30 dni od operacji.

Wszystkich pacjentów oceniono pod kątem infekcji pooperacyjnych, takich jak zapalenie płuc, zakażenie krwi i zakażenie miejsca operowanego (ZMO), zgodnie z kryteriami ECDC. Ponadto zebrano dane kliniczne przed-, około- i pooperacyjne. Dane przedoperacyjne obejmowały: wiek, płeć, wagę, wzrost, palenie tytoniu, choroby współistniejące, frakcję wyrzutową lewej komory, niewydolność krążenia wg skali NYHA, punktację w skali EuroSCORE i EuroSCORE logistic, a także przedoperacyjne parametry laboratoryjne takie jak: Hb, Hct, PLT, HbA1c i stężenie kreatyniny w surowicy. Spośród parametrów okołooperacyjnych analizie poddano: czas trwania krążenia pozaustrojowego, czas operacji, stosowanie amin presyjnych, konieczność użycia IABP, śródoperacyjną ultrafiltrację, pooperacyjną frakcję wyrzutową lewej komory (left ventricular ejection fraction - LVEF), bilans płynów z 1 i 2 doby, wielkość drenażu pooperacyjnego, konieczność przetaczania KKCz

i PLT, a także parametry laboratoryjne takie jak: Hb, Hct, PLT, i stężenie kreatyniny w surowicy w 1 dobie po operacji, CK-MB w 6, 12 i 24 godzinie po operacji.

Przebieg pooperacyjny analizowano pod kątem wystąpienia powikłań pooperacyjnych takich jak przemijające mózgowo napady niedokrwienia (TIA), zawał mięśnia sercowego (MI), udar, migotanie przedsionków (AF) oraz infekcja do 30 doby po operacji. Wstępnie porównano dane demograficzne i przedoperacyjne w grupach z i bez pooperacyjnego delirium. Następnie analizie poddano wpływ parametrów okołooperacyjnych na częstość występowania pooperacyjnego delirium. Kolejnym etapem analizy była ocena częstości występowania powikłań pooperacyjnych u pacjentów, u których wystąpiło pooperacyjne majaczenie w porównaniu z pacjentami bez majaczenia. Końcowym etapem analizy była ocena wpływu infekcji pooperacyjnej na występowanie pooperacyjnego delirium. Dodatkowo uzyskano dane z Krajowego Rejestru Operacji Kardiochirurgicznych dotyczące 5 i 10-letniego przeżycia pacjentów objętych badaniem, analizie poddano więc również wpływ wystąpienia delirium pooperacyjnego na 5 i 10-letnie przeżycie po operacjach CABG.

Spośród 3098 pacjentów poddanych analizie, ostatecznie do grupy badanej zakwalifikowano 778 pacjentów poddawanych planowemu zabiegowi CABG. 187 osób (24 %) grupy badanej stanowiły kobiety. Średnia wieku w grupie wynosiła 65 lat. 240 osób (30.8 %) było aktywnymi palaczami w dniu przyjęcia do szpitala. Porównując dane demograficzne i przedoperacyjne dla grup z delirium i bez, różnice istotne statystycznie stwierdzono dla wieku, ES i ESlog. Pacjenci, u których wystąpiło delirium w okresie pooperacyjnym byli istotnie starsi (70 vs. 64 lata), a także posiadali wyższą punktację w skali ES i ESlog, co świadczy o gorszej kondycji przedoperacyjnej w tej grupie pacjentów.

Nie stwierdzono istotnych różnic, jeśli chodzi o występowanie chorób współistniejących pomiędzy grupami badanymi. Średni czas trwania operacji dla całej grupy wyniósł 151.8 minuty, a czas trwania krążenia pozaustrojowego 50.2 minuty. U czterech pacjentów wystąpiła konieczność zastosowania kontrapulsacji wewnątrzortalnej, a u 20 chorych zastosowano wlew milrinonu. Analizując wszystkie dane okołooperacyjne, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami badanymi z wyjątkiem średniej śródoperacyjnej ultrafiltracji, która była istotnie większa w grupie z delirium 351 ml vs. 148 ml ($p = 0.0215$).

W grupie pacjentów, u których stwierdzono delirium w okresie pooperacyjnym, istotnie częściej występowały infekcje 7.4 % vs. 22 % ($p = 0.0037$). Analizując poszczególne typy infekcji, stwierdzono, że różnice dotyczą jedynie zapaleń płuc i zakażeń mostka. Wystąpienie pooperacyjnego delirium w naszym badaniu wiązało się z gorszym rokowaniem odległym. Stwierdzono istotnie niższą przeżywalność zarówno w 5-cio ($p = 0.0136$) jak i w 10-cio letnim ($p = 0.0134$) okresie obserwacji.

W przeprowadzonym badaniu częstość występowania delirium jest relatywnie niska (7.6 %) w porównaniu z doniesieniami innych autorów. W badaniu Deningera 22.3 % pacjentów z grupy 1538 osób rozwinęło delirium w okresie pooperacyjnym, z kolei Lin w swojej metaanalizie wykazał 17.0 % odsetek majaczenia w grupie 19785 pacjentów poddanych analizie. Różnice te mogą wynikać z faktu, iż do naszego badania włączono jedynie pacjentów kwalifikowanych do operacji CABG w trybie planowym, z wyrównanymi chorobami współistniejącymi w okresie przedoperacyjnym, w relatywnie dobrym stanie ogólnym.

Również bardziej zaawansowany wiek i gorszy stan ogólny przed operacją wiązały się z częstszym występowaniem pooperacyjnego delirium. Pomimo relatywnie niskiego odsetka psychozy w przeprowadzonym badaniu, stwierdzono istotnie statystycznie ($p = 0,0002$) częstsze jej występowanie w grupie osób starszych, co znajduje potwierdzenie w innych publikacjach. Pomimo braku związku wydolności układu krążenia wg NYHA z pooperacyjnym delirium, wykazano istotną zależność pomiędzy punktacją w skali EuroSCORE ($p < 0,0001$) i EuroSCORE logistic ($p < 0,0001$), co potwierdza obserwacje, że stan układu krążenia przed operacją istotnie wpływa na przebieg pooperacyjny, w tym pooperacyjne delirium.

W wykonanym badaniu przebieg śródoperacyjny nie wpływał w żaden sposób na występowanie delirium, co znowu może być wynikiem wyselekcjonowania grupy i niewielkiej liczby komplikacji śródoperacyjnych prowadzących do przedłużonego czasu procedury.

Wiele publikacji wskazuje na związek pomiędzy infekcją a wystąpieniem delirium, jednakże brak jest danych dla potwierdzenia tego związku u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych. Kuswardhani w 2017 roku opublikował, że delirium u osób starszych może być wywołane przez wiele czynników, w tym infekcje, takie jak zakażenie układu moczowego, zapalenie płuc czy sepsa. Z kolei Dutta w 2022 roku podaje, że infekcje są najczęstszymi czynnikami wyzwalającymi delirium, zwłaszcza zakażenia układu moczowego

i zapalenia płuc. Najlepiej udokumentowany związek z delirium mają aktualnie zakażenia układu moczowego. W prezentowanym badaniu już sama infekcja była czynnikiem predysponującym do wystąpienia pooperacyjnego delirium ($p = 0,0037$), natomiast analizując poszczególne typy zakażeń jedynie zapalenie płuc ($p = 0,0025$) i zakażenie mostka ($p = 0,0025$) wiązały się ze zwiększoną częstością pooperacyjnego majaczenia. Nie jest zaskoczeniem, że uogólniona reakcja zapalna może wywoływać całe spektrum zaburzeń funkcji ośrodkowego układu nerwowego związanych z wyrzutem cytokin i zaburzeniami oksygenacji mózgu. W mojej opinii warto podkreślić, że zarówno zapalenie płuc jak i zakażenie mostka mogą prowadzić do zaburzeń wentylacji, a co za tym idzie zaburzeń wymiany gazowej z następującą hipoksją, prowadzącą w konsekwencji do rozwoju zaburzeń funkcji OUN w tym delirium.

Podsumowując, pooperacyjne delirium istotnie zwiększa odległą śmiertelność u pacjentów poddawanych CABG. Zapalenie płuc i zakażenie mostka są infekcjami istotnie zwiększającymi ryzyko wystąpienia pooperacyjnego delirium u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych.

Publikacja nr 4

Zakażenia miejsca operowanego po operacjach kardiochirurgicznych, z uwzględnieniem patomechanizmu, postaci klinicznych, zapobiegania i leczenia.

Zakażenia szpitalne są jednym z najistotniejszych problemów współczesnej medycyny, ze względu wydłużony czas hospitalizacji, a co za tym idzie zwiększone koszty pobytu w szpitalu, konieczność stosowania agresywnych procedur diagnostyczno-terapeutycznych oraz zwiększoną śmiertelność. Aktualne dane epidemiologiczne wskazują, że ogólna częstość występowania zakażeń związanych z opieką zdrowotną w Wielkiej Brytanii wynosi 6,4 %, przy czym zakażenia miejsca operowanego (ZMO) stanowią trzecią, najczęstszą kategorię infekcji nabytych w szpitalu (15,7 % wszystkich zakażeń szpitalnych).

Zakażenie miejsca operowanego jest jednym z najistotniejszych powikłań u pacjentów chirurgicznych i jest ściśle związane z gorszym rokowaniem. Częstość występowania ZMO w poważnych operacjach może sięgać nawet 10–20 %. W Stanach

Zjednoczonych zakażenie miejsca operowanego jest przyczyną ponad 90 000 ponownych hospitalizacji, wydłuża średni czas pobytu w szpitalu o 9,7 dnia i zwiększa koszty leczenia o 700 milionów dolarów każdego roku. Ze względu na inwazyjny charakter samej operacji, zabiegi kardiochirurgiczne obarczone są wysokim ryzykiem wystąpienia zakażenia w okresie pooperacyjnym. Spośród wszystkich potencjalnych zakażeń szpitalnych, zakażenia miejsca operowanego w kardiochirurgii stanowią istotny problem, ze względu na umiejscowienie procedury chirurgicznej w bezpośredniej bliskości istotnych dla życia narządów. Zgodnie z wytycznymi CDC (Centers for Disease Control and Prevention), zakażenie miejsca operowanego definiowane jest jako infekcja, która pojawia się w ciągu 30-90 dni od zabiegu operacyjnego, przy czym czas klasyfikowania zakażeń jest odmienny dla infekcji powierzchownych (do 30 dni od operacji) oraz głębokich i narządowych (nawet do 90 dni od operacji). Infekcje powierzchowne obejmują skórę właściwą i tkankę podskórną, natomiast zakażenia głębokie obejmują tkanki głębokie jak np. powięzi, mięśnie. Najpoważniejszym rodzajem zakażenia miejsca operowanego jest zakażenie narządowe, które obejmuje narządy wewnętrzne lub struktury głębokie ciała, nacinane lub poddawane manipulacjom w trakcie operacji. Wystąpienie tego rodzaju ZMO istotnie zwiększa śmiertelność, wydłuża czas hospitalizacji i pogarsza ogólne rokowanie pacjenta, istotnie wpływając na jego dalsze losy. Można również zdefiniować dwa specyficzne rodzaje powierzchownego ZMO, tj. pierwotne – czyli te które występuje w miejscu nacięcia właściwego w trakcie operacji (np. rana mostka) oraz wtórne zakażenie, które jest stwierdzane w ranie wynikającej z dodatkowego nacięcia powłok (np. rana w miejscu pobrania graftów). Podobny podział można zastosować dla zakażeń głębokich miejsca operowanego dla wybranych procedur chirurgicznych. Zakażenia rany mostka można podzielić na infekcje powierzchowne i głębokie, w zależności od struktur objętych zakażeniem, oraz wczesne i późne - w zależności od czasu wystąpienia. Zakażenia powierzchowne mostka (superficial sternal wound infection - SSWI) obejmują skórę właściwą, tkankę podskórną i ewentualnie powięź piersiową, z kolei infekcje głębokie rany mostka (deep sternal wound infection - DSWI) obejmują tkanki pod powięzią piersiową. Zapalenie śródpiersia (mediastinitis) należy do najpoważniejszych zakażeń pooperacyjnych w chirurgii serca. Poza kryteriami definiującymi mediastinitis wskazanymi przez CDC, klinicyści opracowali kryteria dedykowane rozpoznaniu pooperacyjnego zapalenia śródpiersia. Postawienie rozpoznania pooperacyjnego zapalenia

śródpierśia wymaga spełnienia co najmniej jednego z następujących kryteriów: dodatni wynik badania mikrobiologicznego tkanki lub płynu pobranych ze śródpierśia podczas operacji chirurgicznej lub aspiracji igłowej, zapalenie śródpierśia potwierdzone badaniem anatomicznym lub histopatologicznym, obecność co najmniej jednego z następujących objawów u chorego bez innej rozpoznanej przyczyny: gorączka ($> 38^{\circ}\text{C}$), ból w klatce piersiowej lub niestabilność mostka, oraz co najmniej jedno z następujących: ropna wydzielina ze śródpierśia, zmiany zapalne śródpierśia w badaniu obrazowym, dodatnie posiewy krwi lub wydzielina ropna samoistnie ewakuująca się ze śródpierśia. Co istotne, rozpoznanie mediastinitis można postawić w przeciągu roku od zabiegu operacyjnego, niezależnie od pozostawienia lub nie materiału obcego. Poza wymienionymi, zakażenia miejsca operowanego w kardiologii mogą przyjmować rzadsze manifestacje kliniczne, takie jak: zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, zapalenie wsierdzia, zakażenie wewnątrzbrzuszne, zakażenie dolnych dróg oddechowych czy zakażenie łoża naczyniowego.

Analizując występowanie zakażenia miejsca operowanego po operacjach kardiologicznych, zidentyfikowano wiele czynników ryzyka, które można podzielić na przedoperacyjne, śródoperacyjne i pooperacyjne. Do przedoperacyjnych czynników ryzyka zaliczono: cukrzycę, otyłość, zaawansowany wiek, wysoką punktację w skali ESlog, POChP, niewydolność serca z dysfunkcją lewej komory, palenie tytoniu, płęć żeńską, wielkość piersi, niewydolność nerek, nosicielstwo *Staphylococcus aureus*, chorobę naczyń obwodowych, przedłużony pobyt przedoperacyjny w szpitalu. Śródoperacyjne czynniki ryzyka obejmują: nagły lub pilny tryb przeprowadzenia zabiegu, użycie obu tętnic piersiowych wewnętrznych, operacje złożone np. CABG + AVR (aortic valve replacement - wymiana zastawki aortalnej), wydłużony czas trwania operacji, czas krążenia pozaustrojowego i czas klemowania aorty. Do pooperacyjnych czynników ryzyka zaliczono: pooperacyjną niewydolność oddechową, konieczność zastosowania wsparcia inotropowego i przedłużony pobyt w oddziale intensywnej terapii. Spośród wszystkich wyżej wymienionych nosicielstwo gronkowca złocistego, otyłość, cukrzyca, POChP, niewydolność nerek uznawane są jako te najistotniejsze, zwiększające ryzyko wystąpienia ZMO w kardiologii.

Otyłość, czyli indeks masy ciała (body mass index – BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$, opisywana jest w wielu badaniach klinicznych jako niezależny czynnik ryzyka wystąpienia powikłań infekcyjnych w kardiologii. Ponieważ jest to jeden z modyfikowalnych czynników ryzyka

ZMO, w wielu ośrodkach kardiochirurgicznych zaleca się kontrolę wagi przed operacją, jeśli jest to tylko możliwe. Nie ma jednak wystarczających dowodów naukowych, aby uzasadnić decyzję o opóźnieniu operacji do czasu osiągnięcia wystarczającej utraty wagi. W przypadku operacji kardiochirurgicznej u pacjenta otyłego konieczna jest natomiast modyfikacja dawki antybiotyku stosowanego w okołooperacyjnej profilaktyce antybiotykowej, dokładne przygotowanie pola operacyjnego i wzmocnienie zamknięcia rany, aby zapobiec jej rozejściu po zabiegu. Niektórzy autorzy zalecają również w tej grupie chorych planowe zamykanie mostka z użyciem terapii podciśnieniowej (negative pressure wound therapy - NPWT).

Nierozpoznana przed zabiegiem cukrzyca oraz wystąpienie pooperacyjnej hiperglikemii są również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ZMO u pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych, dlatego też przedoperacyjne badania przesiewowe w kierunku cukrzycy i hiperglikemii w większości ośrodków kardiochirurgicznych są obligatoryjne. U chorych z wysokim przedoperacyjnym stężeniem HbA1c (> 6,5–7 %) zaleca się optymalizację przedoperacyjnej glikemii w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia miejsca operowanego. Ponadto uważa się, że niezbędne jest odpowiednie monitorowanie okołooperacyjnej glikemii za pomocą wlewów insuliny, gdyż wystąpienie hiperglikemii okołooperacyjnej > 200 mg/dl w pierwszym i drugim dniu po operacji może być związane ze wzrostem liczby infekcji. U pacjentów z hiperglikemią wymagających pilnego zabiegu chirurgicznego dożylny okołooperacyjny wlew insuliny jest najskuteczniejszą metodą szybkiego uzyskania kontroli glikemii. Wszystkie kluczowe towarzystwa kardiochirurgiczne, m.in.: STS (Society of Thoracic Surgeons), AATS (American Association for Thoracic Surgery) oraz EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) zalecają utrzymanie okołooperacyjnego stężenia glukozy poniżej 180 mg/dl u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym, natomiast wytyczne hiszpańskiego SEICAV (Spanish Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery) zaleca utrzymanie śródoperacyjnej glikemii w granicach 110-180 mg/dl.

Ze względu na różnorodność operacji kardiochirurgicznych, a co za tym idzie zmienny zakres i inwazyjność procedury, poszczególne zabiegi kardiochirurgiczne przyporządkowano do różnych grup ryzyka wystąpienia ZMO. Za operację najwyższego ryzyka uznano przeszczep serca, następnie operacje pomostowania naczyń wieńcowych (CABG) z równoczesnym pobraniem naczyń do przeszczepu z dystalnych części kończyn,

kolejno CABG wyłącznie z nacięciem mostka oraz pozostałe operacje kardiochirurgiczne. Najniższym odsetkiem miejscowych powikłań infekcyjnych obarczone są izolowane operacje zastawkowe. W kardiochirurgii istnieje szereg skal służących ocenie ryzyka wystąpienia ZMO i kwalifikacji pacjenta do odpowiedniej grupy, a w konsekwencji wdrożenia odpowiedniego postępowania profilaktyczno-terapeutycznego. W praktyce klinicznej niezależnie od zastosowanej metody oceny ryzyka (Brompton Harefield Infection Score - BHIS, Australian Clinical Risk Index - ACRI, Infection Risk Index in Cardiacsurgery - IRIC, The Gatti Score, Northern New England Cardiovascular Disease Study Group Prediction Rule for Mediastinitis, the Friedman Score, Alfred Hospital Risk Index A), stosowanie skal polega na przyporządkowaniu pacjenta do jednej z trzech grup, tj. niskiego, średniego i wysokiego ryzyka wystąpienia zakażenia miejsca operowanego.

Profilaktyka zakażeń miejsca operowanego w medycynie zabiegowej obejmuje szeroki pakiet działań zapobiegawczych w okresie przed-, śród- i pooperacyjnym. Z uwagi na specyfikę operacji kardiochirurgicznych standardowy protokół postępowania okołooperacyjnego zawiera pewne elementy charakterystyczne dla tego rodzaju zabiegów, takie jak: optymalizacja stanu pacjenta przed operacją, przedoperacyjny screening i dekolonizacja *S.aureus*, przygotowanie pola operacyjnego, okołooperacyjna profilaktyka antybiotykowa, miejscowa antybiotykoterapia, terapia podciśnieniowa rany.

Nieprawidłowy stan odżywienia przed operacją, a zwłaszcza hipoalbuminemia, są czynnikiem ryzyka infekcji mostka po operacjach kardiochirurgicznych. U pacjentów, u których stwierdzono hipoalbuminemię (< 2,5 g/ml) lub utratę powyżej 10 % całkowitej masy ciała w ciągu 6 miesięcy przed zabiegiem, należy włączyć enteralne leczenie żywieniowe na 7-10 dni przed planowaną operacją.

Aktualnie nosicielstwo *Staphylococcus aureus* uważane jest za zdefiniowany czynnik ryzyka wystąpienia zakażenia miejsca operowanego u pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym. Zasadnym więc wydaje się podejmowanie wszelkich działań zmierzających do redukcji tego ryzyka. Powszechnie przyjęty protokół postępowania przed operacją kardiochirurgiczną obejmuje więc określenie nosicielstwa *Staphylococcus aureus* na ok 15-30 dni przed zabiegiem. W przypadku uzyskania wyniku pozytywnego, nosicieli eradykuje się, stosując donosowo maść z mupirocyną oraz kąpiele z chlorheksydyną. Czas stosowania powyższego protokołu podawany jest różnie - najczęściej rekomenduje się

stosować go przez 5 dni. Mupirocyna jest lekiem o bezspornie udowodnionej skuteczności w szybkiej eradykacji gronkowca złocistego, niestety obserwuje się narastającą oporność gronkowca złocistego na ten lek. W sytuacji takiej można stosować neomycynę, kwas fusydowy, chlorheksydynę i oktenidynę, należy jednak pamiętać o niewielu aktualnie dostępnych badaniach porównujących skuteczność innych antybiotyków i środków antyseptycznych z mupirocyną. Podsumowując, większość doniesień piśmienniczych zgodna jest, że stosowanie dekolonizacji *S.aureus* przed planowaną operacją kardiochirurgiczną istotnie redukuje częstość ZMO w okresie pooperacyjnym.

Do pakietu najistotniejszych działań zapobiegających ZMO w kardiochirurgii należy okołooperacyjna profilaktyka antybiotykowa (OPA). Standardowo w profilaktyce stosowana jest cefazolina podawana dożylnie w bolusie (2-3 g w zależności od masy ciała: 2 g < 120 kg, 3 g > 120 kg), w okresie 0-60 min przed nacięciem powłok – optymalnie 15-30 min przed ich nacięciem. Wybór antybiotyku stosowanego w OPA w chwili obecnej nie budzi wątpliwości. Doniesienia dotyczące miejscowego stosowania antybiotyków w postaci maści, pudrów, roztworów, aerozoli itp. głównie z zawartością wankomycyny, cefazoliny, gentamycyny, neomycyny, ampicyliny, cefalorydyny, ryfampicyny, bacytracyny itp. w zabiegach kardiochirurgicznych są sprzeczne, a dowody na skuteczność i bezpieczeństwo takiego postępowania ograniczone i niewystarczające. Z uwagi na ryzyko wywołania nadwrażliwości na stosowane substancje, a przede wszystkim na obawy dotyczące narastania antybiooporności w trakcie stosowania takich praktyk – nie zaleca się aktualnie miejscowego stosowania antybiotyków. W wielu wytycznych, w tym najnowszych z 2021 roku, wprost nie rekomenduje się stosowania antybiotyków miejscowo przed zamknięciem rany u pacjentów kardiochirurgicznych, jedynie AATS rekomenduje stosowanie antybiotyków miejscowo na brzegi mostka od otworzenia i tuż przed zamknięciem. W przeciwieństwie do antybiotyków aplikowanych w maściach, roztworach, aerozolach, żelach itp. stosowanie gąbek z antybiotykiem u pacjentów kardiochirurgicznych wypada znacznie korzystniej w dostępnej literaturze. Wiele doniesień wskazuje, że kolagenowe gąbki gentamycynowe (gentamicin-impregnated collagen sponges – GICS) istotnie zmniejszają częstość zakażeń miejsca operowanego w kardiochirurgii – zarówno powierzchownych jak i głębokich. Z uwagi na fakt stosowania różnorodnych praktyk u pacjentów kardiochirurgicznych NICE (National Institute for Health and Care Excellence) w swoich najnowszych rekomendacjach z 2020 roku

dopuszcza rozważenie zastosowania gąbek gentamycynowych w kardiochirurgii, zwracając jednak uwagę na ograniczone dowody na ich skuteczność.

Standard leczenia zakażonej rany po sternotomii obejmuje leczenie chirurgiczne oraz antybiotykoterapię. Postępowanie terapeutyczne powinno być zindywidualizowane w zależności od stanu klinicznego chorego, rozległości infekcji i wyhodowanych drobnoustrojów. Leczenie chirurgiczne zakażeń powierzchownych obejmuje nacięcie i drenaż miejsca operowanego. W zakażeniach głębokich, gdzie leczenie chirurgiczne jest kluczowe, dobierane odpowiednio do danej sytuacji klinicznej, a polega m.in. na usunięciu martwych tkanek, drenażu wszystkich zakażonych przestrzeni i zastosowaniu technik umożliwiających zamknięcie mostka. W obu przypadkach pomocnym w leczeniu może być terapia podciśnieniowa. Oczywiście w całym procesie terapeutycznym ZMO w kardiochirurgii stosowanie antybiotyków stanowi istotny element powodzenia terapii. Już w momencie postawienia rozpoznania ZMO należy podjąć decyzję czy zastosujemy terapię empiryczną czy celowaną, która daje znacznie większe szanse na skuteczne leczenie. Decyzja ta jest ściśle uzależniona od stanu klinicznego pacjenta. Pacjenci w stanie ciężkim na ogół wymagają natychmiastowego włączenia dożylniej antybiotykoterapii, oczywiście po pobraniu materiału do badań mikrobiologicznych. Z kolei chorzy w stanie stabilnym powinni mieć ustalone leczenie na podstawie uzyskanej lekowrażliwości wyhodowanego patogenu. Antybiotykoterapia empiryczna powinna obejmować swoim spektrum najbardziej potencjalne patogeny, odpowiedzialne za zakażenia w danym oddziale – tu konieczna jest dobra znajomość lokalnej sytuacji mikrobiologicznej. W oddziałach, gdzie ryzyko infekcji MRSA (*Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę – MRSA) jest niskie, terapię można rozpocząć z zastosowaniem piperacyliny z tazobaktamem (pod warunkiem, że pałeczki Gram-ujemne hodowane w danym oddziale nie posiadają fenotypu oporności ESBL i/lub AmpC) czy karbapenemu. Tam gdzie ryzyko infekcji MRSA jest wysokie oraz u pacjentów w stanie krytycznym, antybiotykoterapia powinna obejmować swoim spektrum MRSA oraz pałeczki Gram-ujemne (tu wybór leku należy ustalić na podstawie lokalnej lekowrażliwości). Z uwagi na bardzo niski odsetek infekcji o etiologii grzybiczej, nie należy stosować rutynowo leku przeciwgrzybiczego w terapii empirycznej. Jego włączenie może być rozważone u pacjentów krytycznie chorych z czynnikami ryzyka inwazyjnej fungemii. Każdorazowo po uzyskaniu wyników badań mikrobiologicznych, w celu doboru optymalnego leczenia pacjent

powinien być skonsultowany przez specjalistę do spraw antybiotykoterapii. Długość terapii ZMO w kardiochirurgii nie została jednoznacznie określona. Zakażenia powierzchowne leczy się najczęściej 3-4 tygodnie, z czego pierwsze 10-14 dni powinno się stosować terapię dożylną. Czas leczenia zakażeń głębokich uwarunkowany jest wieloma czynnikami (m.in. zastosowane leczenie chirurgiczne, zaawansowanie choroby, wyhodowany patogen) - zaleca się zazwyczaj 4-6 tygodniową antybiotykoterapię, z czego minimum 2-3 tygodnie terapii dożylnej. W niektórych postaciach ZMO np. z zajęciem struktur kostnych, zakażeniach o etiologii grzybiczej - leczenie może być wydłużone nawet do kilku miesięcy.

Podsumowując, zakażenia miejsca operowanego w kardiochirurgii są istotnym problemem medycznym, ze względu na pogorszenie jakości życia po operacji, zwiększoną śmiertelność, wydłużenie czasu hospitalizacji i zwiększenie ogólnych kosztów leczenia. W zapobieganiu ZMO istotne jest wdrożenie postępowania mającego na celu skorygowanie przedoperacyjnych czynników ryzyka takich jak: otyłość, hypoalbuminemia, nieprawidłowe poziomy glikemii, palenie tytoniu, screening pacjentów w kierunku nosicielstwa *S.aureus* wraz z dekolonizacją. Postępowanie okołoperacyjne obejmuje profilaktykę antybiotykową, przygotowanie pola operacyjnego, stosowanie gąbek kolagenowych z antybiotykiem (GICS) oraz utrzymywanie prawidłowych poziomów glikemii. Leczenie ZMO obejmuje interwencję chirurgiczną, zastosowanie terapii podciśnieniowej oraz antybiotykoterapię.

2.4. Podsumowanie:

Na podstawie cyklu publikacji stanowiących podstawę osiągnięcia, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. (Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) wykazano, że zakażenia pooperacyjne po operacjach kardiochirurgicznych silnie wiązały się ze zwiększoną śmiertelnością w 5 i 10-letniej obserwacji (**publikacja nr 1**). Wykazano również, że do mniej zbadanych, a istotnych czynników ryzyka rozwoju infekcji po CABG czynników ryzyka zakażeń należy nosicielstwo polimorfizmów TLR4: AG+GG D299G (rs4986790) lub CT+TT T399I (rs4986791) (**publikacja nr 2**). Stwierdzono, że zapalenie płuc i zakażenie mostka są infekcjami istotnie zwiększającymi ryzyko wystąpienia pooperacyjnego delirium, które same w sobie istotnie zwiększa odległą śmiertelność u pacjentów poddawanych CABG (**publikacja nr 3**). Omówiono

problem zakażeń miejsca operowanego po operacjach kardiochirurgicznych, z uwzględnieniem patomechanizmu, postaci klinicznych, zapobiegania i leczenia. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa stwierdzono, że zakażenia miejsca operowanego w kardiochirurgii są istotnym problemem medycznym, ze względu na pogorszenie jakości życia po operacji, zwiększoną śmiertelność, wydłużenie czasu hospitalizacji i zwiększenie ogólnych kosztów leczenia. W zapobieganiu ZMO istotne jest wdrożenie postępowania mającego na celu skorygowanie przedoperacyjnych czynników ryzyka takich jak: otyłość, hipoalbuminemia, nieprawidłowe poziomy glikemii, palenie tytoniu, screening pacjentów w kierunku nosicielstwa *Staphylococcus aureus* wraz z dekolonizacją. Postępowanie okołooperacyjne obejmuje profilaktykę antybiotykową, przygotowanie pola operacyjnego, stosowanie miejscowo antybiotyków oraz utrzymywanie prawidłowych poziomów glikemii. Leczenie ZMO obejmuje interwencję chirurgiczną, zastosowanie terapii podciśnieniowej oraz antybiotykoterapię (**publikacja nr 4**). Kontynuacja badań w kolejnych latach umożliwi opracowanie działań zapobiegawczych, mających na celu zmniejszenie częstości występowania zakażeń po operacjach kardiochirurgicznych. Ponadto, dzięki temu osiągnięty zostanie cel jakim jest poprawa odległych wyników leczenia.

3. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych:

Pierwszym kierunkiem badań, którym zajmowałam się w swojej pracy naukowej były badania nad oceną wpływu czynników klinicznych i genetycznych na funkcję przeszczepionych nerek, jak również ocena wpływu powikłań infekcyjnych u biorców nerek na upośledzenie funkcji graftu. Jednym z istotnych zagadnień w transplantologii jest poprawa długoterminowych efektów leczenia, pod postacią wydłużenia czasu przeżycia pacjentów oraz utrzymania funkcji graftu. W ramach badań przeprowadzona została analiza przeżycia 232 pacjentów z 6 ośrodków transplantacyjnych w Polsce w obserwacji 15-letniej. Istotnymi predyktorami przeżycia w modelu proporcjonalnego hazardu Coxa w obserwacji 5-, 10- i 15-letniej był wiek oraz stopień immunizacji, natomiast wystąpienie infekcji w okresie okołooperacyjnym było niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu. Żaden z biorców z infekcją nie przeżył więcej niż 5 lat po przeszczepieniu. Seria prac stanowi podsumowanie

badań na temat roli czynników immunologicznych i nieimmunologicznych, związanych zarówno z biorcą jak i dawcą nerek, które wpływają na powikłania leczenia we wczesnym okresie po transplatacji, na wyniki odległe wyrażone czasem przeżycia przeszczepów i chorych w 15-letnim okresie obserwacji. Z tego zakresu tematycznego ukazały się cztery publikacje: (**Transplant Proc, 2014;46:2562-2564; Transplant Proc. 2014; 46: 2696-2968; Transplant Proc. 2014; 46: 2752-2754; Transplant Proc. 2014; 46: 2699-2702.**), które były również prezentowane w formie plakatów na zjazdach i konferencjach naukowych.

Kolejnym kierunkiem badań była ocena występowania powikłań kardiologicznych, dysfunkcji nerek i występowania zakażeń u pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym, a także wpływu tych powikłań na przebieg okołoperacyjny. Badania prowadzone były na grupie pacjentów chirurgii naczyniowej poddawanych zabiegom naczyniowym (operowanych z powodu tętniaka aorty brzusznej i zespołu Leriche'a) oraz kardiochirurgicznym (rewaskularyzacja mięśnia sercowego). Zaburzenie homeostazy podczas interwencji chirurgicznej może mieć swoje natychmiastowe lub odległe skutki, dlatego stale poszukiwane są czynniki okołoperacyjne poprawiające rokowanie i zmniejszające śmiertelność w tych grupach chorych. Wprowadzenie do praktyki chirurgicznej zabiegów endowaskularnych (endovascular aneurysm repair - EVAR) przyczyniło się do znacznego zmniejszenia śmiertelnych powikłań chirurgicznego leczenia tętniaków aorty zstępującej (około 3%) w porównaniu do metody otwartej. W prezentowanym badaniu przeprowadzona została analiza porównawcza czynników elektrofizjologicznych, hemodynamicznych i metabolicznych u chorych poddanych planowej operacji naprawczej tętniaka aorty brzusznej sposobem otwartym oraz za pomocą techniki wewnątrznaczyniowej. Analiza ta wykazała korzystny efekt zabiegów wewnątrznaczyniowych poprzez wpływ na parametry hemodynamiczne oraz zmniejszenie częstości występowania komorowych zaburzeń rytmu serca, które występowały sześciokrotnie rzadziej po zabiegach endowaskularnych niż po zabiegach metodą otwartą (**Ann Vasc Surg. 2014; 28:1659-1664**).

W trakcie mojej działalności naukowej przeprowadziłam wstępną analizę czynników wpływających na częstość występowania infekcji po operacjach kardiochirurgicznych. Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzono na grupie 299 pacjentów poddawanych CABG, operowanych w Klinice Kardiochirurgii Pomorskiego Uniwersytetu

Medycznego. W badanej grupie stwierdzono 46 przypadków zakażeń potwierdzonych mikrobiologicznie, co stanowi ok. 15,4 % całej badanej grupy. Zapalenie płuc stwierdzono w 12 przypadkach, sepsę u 4 chorych, zakażenie miejsca operowanego u 9 chorych. Ponadto u 11 pacjentów zdiagnozowano zarówno zapalenie płuc i sepsę, a w 10 przypadkach ZMO i sepsę. Analizie poddano rodzaj patogenu wywołującego infekcję, z podziałem na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne oraz ze względu na wyhodowane gatunki. Spośród wszystkich uzyskanych patogenów bakterie Gram(+) stanowiły jedynie 19 %, natomiast w blisko 80 % przypadków uzyskano bakterie Gram(-). Wśród bakterii Gram-dodatnich hodowały się głównie gronkowce koagulazoujemne oraz gronkowce złociste (*Staphylococcus aureus* wrażliwy na metycylinę – MSSA), natomiast w grupie patogenów Gram-ujemnych dominowały pałeczki niefermentujące (ok. 50 %), głównie *Pseudomonas aeruginosa*, oraz pałeczki z rodziny *Enterobacterales* (ok. 50 %). Pacjenci z zakażeniem dłużej chorowali przed zabiegiem na chorobę niedokrwinną serca ($p < 0,0001$) a także mieli wyższą punktację w skali ESlog ($p = 0,003$). W badaniu nie stwierdzono istotnych różnic w ilości przetoczonych produktów krwiopochodnych, porównując grupę z i bez infekcji pooperacyjnej. Jedynie ilość drenażu uzyskanego z pola operacyjnego była czynnikiem ryzyka zakażenia pooperacyjnego u pacjentów kardiochirurgicznych ($p < 0,0004$) (**Clin. Surg. 2018 : vol. 3, nr 1, id. art. 1986, p-ISSN: 2474-1647**).

Uzyskane powyżej wyniki skłoniły mnie do zbadania tematu wpływu występowania polimorfizmów receptora TLR2 na częstość nosicielstwa *Staphylococcus aureus* u pacjentów poddawanych CABG. W badanej grupie częstość nosicielstwa gronkowca złocistego wyniosła 22,1%. Spośród 299 pacjentów, których przebadano pod kątem obecności polimorfizmu TLR2 T16934A (rs4696482), ponad połowa pacjentów (52,8 %) była heterozygotami TA bez nosicielstwa mutacji. Genotyp TT wykryto u 74 pacjentów (24,8 %), natomiast genotyp AA wykryto u 66 osób (22,1 %). Nie stwierdzono różnic pomiędzy nosicielami i osobami niebędącymi nosicielami *Staphylococcus aureus* pod względem dystrybucji alleli TLR2 T16934A. Prawie 93 % pacjentów, których przebadano na obecność TLR2 R753Q (rs5743708) było homozygotami GG typu dzikiego. W badanej grupie 21 pacjentów (7,1 %) było heterozygotami GA, podczas gdy żaden pacjent nie był homozygotyczny pod względem mutacji TLR2 R753Q (rs5743708). Genotypowanie TLR2 R753Q wykazało, że pacjentów heterozygotycznych GA wykrywano częściej w grupie nosicieli *Staphylococcus aureus* niż

u osób niebędących nosicielami gronkowca złocistego. Wariant GA polimorfizmu TLR2 R753Q (rs5743708) predysponuje do nosicielstwa *Staphylococcus aureus* (**Anest. Intens. Ter. 2017: vol. 49, nr 2, s. 115-120, p-ISSN: 1642-5758**).

Jako osoba na co dzień zajmująca się zakażeniami szpitalnymi (hospital acquired infections – HAI) oraz ekspert Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków (NPOA) w ramach swojej aktywności naukowej, uczestniczyłam w ocenie przydatności wyników europejskiego badania punktowego PPS HAI & AU (badanie punktowe częstości występowania zakażeń szpitalnych i stosowania antybiotyków, Point Prevalence Surveillance Hospital Acquired Infection and Antibiotic Utility) w zakresie stosowania antybiotyków do oceny przestrzegania rekomendacji leczenia zapalenia płuc w latach 2012-2015. Pozaszpitalne zapalenie płuc jest najczęstszym zakażeniem będącym przyczyną hospitalizacji. Rekomendacje dotyczące postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego, w tym m.in. pozaszpitalnego zapalenia płuc, ukazały się po raz pierwszy w Polsce w 2010 roku w ramach NPOA, następnie zostały zaktualizowane w 2016 roku. W przedstawionym badaniu wykorzystano dane z badania PPS zebrane w latach 2012-2015 do oceny przestrzegania rekomendacji NPOA oraz do analizy stosowanej antybiotykoterapii u pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc. W latach 2012-2015 r. zebrano dane dla 72 698 pacjentów. W grupie tej zakażenie pozaszpitalne było powodem antybiotykoterapii u 13 180 pacjentów (46,8 %), z czego u 3 608 pacjentów (27,4 %) było to pozaszpitalne zapalenie płuc. Spośród 667 pacjentów włączonych do badania, zaledwie 153 (22,8 %) leczonych było zgodnie z rekomendacjami. Zestawy terapeutyczne niezgodne z rekomendacjami, na podstawie ocen ekspertów podzielono na: właściwe (grupa 1) i niewłaściwe (grupa 2). Przestrzeganie rekomendacji oceniono jedynie na 22,8 %, jednakże zdaniem ekspertów prawie 75 % pacjentów otrzymało właściwą antybiotykoterapię empiryczną (**Pol. Arch. Med. Wew. 2018: vol. 128, nr 4, s. 209-215, p-ISSN: 0032-3772**).

Kolejnym, bezpośrednio wynikającym z wykonywanej przeze mnie pracy, obszarem moich zainteresowań jest mikrobiologia lekarska i ściśle wiążąca się z nią polityka antybiotykowa. Efektem tych zainteresowań jest opublikowany opis przypadku empirycznego zastosowania cefepimu u chorej z respiratorowym zapaleniem płuc. (**J Med. Microbiol 2009, 58: 963-964**).

W obszarze moich zainteresowań znajduje się również badanie niskocząsteczkowych związków organicznych w niszy komórek macierzystych szpiku kostnego w różnych stanach patogennych. Przeprowadzone badania wykazały stosunkowo dużą zmienność poziomów histaminy w różnych grupach chorób hematologicznych. Stwierdzono również, że poziom serotoniny był znacznie niższy, niż zwykle mierzony we krwi obwodowej, a także ma wpływ na potencjał proliferacyjny komórek macierzystych. W pracy przedstawiono wyniki analiz ilościowych i statystycznych stężeń histaminy i serotoniny. Analizie poddano szpik kostny pobrany od pacjentów poddawanych rutynowym procedurom diagnostycznym w kierunku chorób hematologicznych oraz leczonych szpitalnie. Poziomy histaminy i serotoniny mierzono za pomocą chromatografii cieczowej z oddziaływaniami hydrofilowymi (HILIC) sprzężonej z tandemową spektrometrią mas. Uzyskane dane poddano analizie statystycznej i skorelowano z rozpoznanymi grupami chorób hematologicznych oraz parametrami morfologii krwi. Histaminę stwierdzono we wszystkich badanych próbkach, w tym od pacjentów bez nowotworu złośliwego, a zgłoszone poziomy były porównywalne z wartościami referencyjnymi we krwi. Ta obserwacja pozwala przypuszczać, że komórki szpiku kostnego mogą wytwarzać i gromadzić histaminę. Ponadto analiza statystyczna wykazała istotny związek między stężeniem histaminy a rozpoznaną mastocytozą oraz między stężeniem histaminy a nowotworami mieloproliferacyjnymi. Odmiennie wyniki uzyskano dla serotoniny, a jej stężenia w większości przypadków były poniżej granicy oznaczalności zastosowanej metody (< 0,2 ng/mL), którą można porównać jedynie z osoczem krwi obwodowej (**Stem Cell Rev. Rep.: 2023: vol. 23, nr 1, s. 807-816, p-ISSN: 1550-8943**).

Bardzo istotną częścią mojej aktywności jest praca w ramach Narodowego Programu Zdrowia (NPZ), do 2020 roku znanego jako Narodowy Program Ochrony Antybiotyków (NPOA), programu Ministerstwa Zdrowia. Praca ta, jako eksperta w/w programie, polega na prowadzeniu cyklicznych szkoleń, warsztatów, wykładów a także udziale w opracowywaniu rekomendacji i zaleceń dla polskich szpitali.

W ramach mojej pracy w NPZ (dawniej NPOA) jestem pierwszym autorem i redaktorem następujących rekomendacji Ministerstwa Zdrowia:

- **Żukowska A., Hryniewicz W., Ozorowski T. i wsp. „Rekomendacje diagnostyki, terapii**

i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020” (red. Żukowska A., Hryniewicz W.). Narodowy Instytut Leków, Warszawa, 2020. www.antybiotyki.edu.pl

- **Żukowska A.**, Ozorowski T., Hryniewicz W. i wsp. „Szpitalna lista antybiotyków – 2020” (red. Hryniewicz W., Ozorowski T., **Żukowska A.**). Narodowy Instytut Leków, Warszawa, 2020. www.antybiotyki.edu.pl

Ponadto, aktywnie uczestniczyłam jako współautor i autor rozdziałów w opracowaniu poniższych rekomendacji, zaleceń i stanowisk:

- „Rekomendacje: Pałeczki *Enterobacteriales* wytwarzające karbapenemazy (CPE). Epidemiologia, diagnostyka, leczenie i profilaktyka zakażeń” (red. Hryniewicz W., Kuch A., Wanke-Rytt M. i **Żukowska A.**). Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2022. ISBN 978-83-949636-7-5; www.antybiotyki.edu.pl

Agnieszka Żukowska – redaktor, współautor.

- Hryniewicz W., Ozorowski T., Albrecht P. i wsp. „Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu” (red. Hryniewicz W., Ozorowski T.). Narodowy Instytut Leków, Warszawa, 2015. www.antybiotyki.edu.pl

Agnieszka Żukowska – współautor.

- „Zasady prezentowania wyników lekowrażliwości bakterii na leki przeciwdrobnoustrojowe - propozycje dla mikrobiologicznych laboratoriów diagnostycznych” (red. Dierżanowska-Fangrat K., Hryniewicz W.).

Agnieszka Żukowska – współautor.

- Stanowisko Zespołu Roboczego ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST w sprawie najczęściej zgłaszanych pytań dotyczących stosowania rekomendacji EUCAST wersja 6.0. 30 maja 2023 – pod przewodnictwem Prof. dr hab. med. Walerii Hryniewicz, z udziałem konsultantów wojewódzkich w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej oraz ekspertów.

Agnieszka Żukowska – członek zespołu roboczego.

- Stanowisko Zespołu Roboczego ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST w sprawie najczęściej zgłaszanych pytań dotyczących stosowania rekomendacji EUCAST wersja 5.0. 15 grudnia 2021 – pod przewodnictwem Prof. dr hab. med. Walerii Hryniewicz, z udziałem konsultantów wojewódzkich w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej oraz ekspertów.

Agnieszka Żukowska – członek zespołu roboczego.

- Stanowisko Zespołu Roboczego ds. oznaczania lekowrażliwości zgodnie z zaleceniami EUCAST w sprawie najczęściej zgłaszanych pytań dotyczących stosowania rekomendacji EUCAST wersja 4.0. 1 maja 2020 – pod przewodnictwem Prof. dr hab. med. Walerii Hryniewicz, z udziałem konsultantów wojewódzkich w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej oraz ekspertów.

Agnieszka Żukowska – członek zespołu roboczego.

- „System kontroli zakażeń związanych z opieką zdrowotną w Polsce”. Stanowisko Stowarzyszenia Epidemiologii Szpitalnej, Polskiego Towarzystwa Zakażeń Szpitalnych, Polskiego Stowarzyszenia Pielęgniarek Epidemiologicznych, Małopolskiego Stowarzyszenia Komitetów i Zespołów ds. Zakażeń Szpitalnych.

Agnieszka Żukowska – współautor.

4. Plany badawcze na przyszłość:

W przyszłości chciałabym nadal łączyć pracę naukową z codzienną praktyką kliniczną. Swoje zainteresowania zamierzam ukierunkować się na zagadnienia związane z terapią zakażeń, zwłaszcza tych wywołanych przez szczepy wielolekooporne, głównie w medycynie zabiegowej i intensywnej terapii. Z pewnością nurtem badawczym pozostanie ocena zakażeń w kardiochirurgii i intensywnej terapii kardiochirurgicznej oraz wykorzystanie zebranych wyników badań do oceny epidemiologii, etiologii, czynników ryzyka zakażeń i stosowanych opcji terapeutycznych, a także ich wpływu na dalsze losy pacjenta.

Ponadto w bieżącym roku rozpoczęłam pracę w ramach projektu z **Oxford University** „**The Burden of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Treatment Failure in Low-, Lower-Middle, Upper-middle and High-Income Countries**”. Projekt ten dotyczy monitorowania zakażeń łożyska naczyniowego, z oceną czynnika etiologicznego i prawidłowości leczenia, a ma on odpowiedzieć na następujące pytania:

1. Jaka jest częstość występowania i skutki oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe w mikrobiologicznie potwierdzonych zakażeniach łożyska naczyniowego (BSI)?

2. W jakim stopniu różnice w BSI można wytłumaczyć nieodpowiednią terapią antybiotykową lub związkiem ze zjadliwością drobnoustrojów w krajach o niskim, średnim oraz o wyższym-średnim i wysokim dochodzie?
3. Czy osoby uboższe mają gorsze wyniki leczenia BSI niż osoby zamożniejsze, i w jakim stopniu można to wytłumaczyć wydłużeniem czasu włączenia prawidłowej antybiotykoterapii u osób ubogich?
4. Czy BSI prowadzą do zwiększenia wydatków na opiekę zdrowotną i zubożenia ludności w krajach o niskim i średnim dochodzie?
5. Jakie są potencjalne koszty i oszczędności wynikające z udoskonalonych możliwości diagnostycznych, które mogłyby skrócić czas do zastosowania odpowiedniej antybiotykoterapii?

Łączenie pracy naukowej z praktyką na stanowisku specjalisty ds. antybiotykoterapii i Przewodniczącej Zespołu Kontroli Zakażeń Szpitalnych daje mi możliwość wdrażania w szpitalach, w których pracuje, najnowszych standardów diagnostyki i terapii przeciwdrobnoustrojowej. Wykorzystując swoje dotychczasowe doświadczenie opracowuję wytyczne w oparciu o aktualne piśmiennictwo, bieżącą sytuację epidemiologiczną oraz mapy mikrobiologiczne szpitala, często zanim opracowane zostaną rekomendacje czy programy ogólnopolskie. Ponadto chciałabym kontynuować szkolenia personelu medycznego w zakresie terapii i diagnostyki zakażeń szpitalnych oraz wdrażania i przestrzegania najistotniejszych zasad ich profilaktyki. Z uwagi na pogarszającą się sytuację epidemiologiczną w kraju i na świecie oraz problem narastającej lekooporności drobnoustrojów, planuję rozwinąć system szkoleń dla lekarzy w zakresie terapii zakażeń wywołanych przez szczepy wielolekooporne.

Szczegółowy wykaz opublikowanych przeze mnie prac naukowych wraz z informacją o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki stanowi odrębny **Załącznik nr 3 do Wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego**.

