

akceptuję
B. Franke

Katowice dnia 29.05.2026r.

Prof. dr hab. n. med. Sławomir Mrowiec
Kierownik Katedry i Kliniki Chirurgii Przewodu Pokarmowego
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Ocena rozprawy doktorskiej

lek. Natalii Emilii Olszewskiej

pt. *„Kolonizacja bakteryjna żółci jako potencjalnie modyfikowalny czynnik ryzyka powikłań po pankreatoduodenektomii u chorych na raka głowy trzustki.”*

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Natalii Olszewskiej jest cyklem dwóch prac powiązanych tematycznie i opublikowanych w recenzowanych czasopismach w 2026r., o łącznym współczynniku oddziaływania IF=7.50 i punktacji MNiSW=210,00. Doktorantka jest pierwszym autorem obu prac.

Przedstawiona rozprawa podzielona jest na 13 części: słowa kluczowe w języku polskim, słowa kluczowe w języku angielskim, podziękowania, wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, założenia i cel pracy, kopie opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski, opinia Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia wszystkich współautorów cyklu publikacji.

Rozprawa nie zawiera autoreferatu prezentującego osiągnięcia i zainteresowania naukowe doktorantki, informacji na temat aktywności w towarzystwach naukowych czy o udziale w konferencjach i stażach naukowych.

Recenzja rozprawy doktorskiej

pt. *„Kolonizacja bakteryjna żółci jako potencjalnie modyfikowalny czynnik ryzyka powikłań po pankreatoduodenektomii u chorych na raka głowy trzustki.”* obejmującej cykl dwóch publikacji oryginalnych:

1. Olszewska N, Guzel T, Śmigielska K, Paluszkiewicz P, Milner A, Podsiadły E, Słodkowski M. Bile Bacterial Colonization Increases Risk of Postoperative Pancreatic Fistula and Worsens Overall Survival Following Pancreatoduodenectomy. *J Clin Med.* 2026 Feb 16;15(4):1566. doi: 10.3390/jcm15041566. PMID: 41753253; PMCID: PMC12942132.
2. Olszewska N, Guzel T, Milner A, Paluszkiewicz P, Podsiadły E, Słodkowski M. Should Preoperative Biliary Decontamination Be Considered to Minimize Morbidity and Mortality Following Pancreatoduodenectomy? *Antibiotics (Basel).* 2026 Jan 29;15(2):134. doi: 10.3390/antibiotics15020134. PMID: 41750432; PMCID: PMC12937456.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi cykl dwóch oryginalnych publikacji naukowych dotyczących kolonizacji bakteryjnej żółci jako czynnika ryzyka powikłań po pankreatoduodenektomii. Tematyka pracy ma istotne znaczenie kliniczne - odsetek ryzyka powikłań po pankreatoduodenektomii jest stale wysoki, a analiza potencjalnie modyfikowalnego czynnika ryzyka powikłań może przyczynić się do zmniejszenia częstości ich występowania oraz poprawy wyników leczenia pacjentów. Wartość naukową rozprawy doktorskiej podnosi fakt doboru jednolitej grupy obejmującej wyłącznie pacjentów z rozpoznaniem gruczolaka przewodowego trzustki poddanych pankreatoduodenektomii.

Publikacja 1

W pierwszej pracy autorzy ocenili wpływ bakteriobii na ryzyko wystąpienia przetoki trzustkowej oraz przeżycie całkowite pacjentów z PDAC poddawanych pankreatoduodenektomii. Dobór analizowanych punktów końcowych należy uznać za trafny z klinicznego punktu widzenia.

Szczególnie wartościowa jest analiza związku kolonizacji bakteryjnej żółci z POPF, która pozostaje jednym z najczęstszych i najpoważniejszych powikłań po pankreatoduodenektomii. Ze względu na istotne trudności terapeutyczne związane z leczeniem tego powikłania, poszukiwanie jego potencjalnie modyfikowalnych czynników ryzyka ma istotne znaczenie kliniczne i może przyczynić się do poprawy wyników leczenia chirurgicznego.

Cenną część badania stanowi analiza bakteriologiczna, ponieważ jest istotnym źródłem danych epidemiologicznych dotyczących częstości kolonizacji żółci przez poszczególne drobnoustroje. Na szczególną uwagę zasługują również przeprowadzone analizy lekooporności, które mogą stanowić podstawę do dalszych rozważań nad optymalizacją i indywidualizacją

antybiotykoterapii okołoperacyjnej.

W przytoczonej pracy autorzy wykazują zależność pomiędzy kolonizacją bakteryjną żółci a występowaniem przetoki trzustkowej. W interpretacji analizy jednoczynnikowej zwracają uwagę na wyższy odsetek przetok trzustkowych typu B w grupie pacjentów z bakteriobią oraz dużą wielkość efektu, zaznaczając, że estymacja jest nieprecyzyjna. Takie sformułowanie, chociaż metodologicznie i statystycznie jest zasadniczo poprawne, niesie ryzyko nadinterpretacji - czytelnik może odnieść wrażenie, że istnieje rzeczywisty efekt, mimo że analiza nie wykazała istotności statystycznej. Przy przedstawionym wyniku (OR = 5.11, 95% CI = 0.65–40.30, p=0.088) estymacja punktowa rzeczywiście wskazuje na dużą wielkość efektu, jednak bardzo szeroki przedział ufności obejmuje zarówno brak związku, jak i bardzo silny efekt. W tej sytuacji interpretacja wyniku powinna być bardziej ostrożna i akcentować przede wszystkim niską precyzję estymacji oraz brak osiągnięcia istotności statystycznej, a nie wielkość efektu - istnieje jedynie sygnał możliwej asocjacji.

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że pacjenci skolonizowani przez bakterie odporne (BRM) charakteryzowali się istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia przetoki trzustkowej typu C. Wykazana zależność może stanowić podstawę do dalszych badań nad śródoperacyjną oceną żółci jako narzędziem stratyfikacji ryzyka oraz skłaniać do rozważań nad modyfikacją i koniecznością indywidualizacji postępowania okołoperacyjnego u chorych skolonizowanych przez bakterie odporne.

W analizie wieloczynnikowej autorzy wykazali związek bakteriobii z wystąpieniem klinicznie istotnej przetoki trzustkowej oraz kolonizacji żółci przez bakterie odporne z wystąpieniem przetoki typu C. W części metodologicznej brakuje informacji dotyczących strategii budowy modelu regresji wieloczynnikowej, w tym kryteriów wyboru zmiennych uwzględnionych w analizie. Poważnym ograniczeniem analizy jest nieuwzględnienie części klasycznych, dobrze zwalidowanych czynników ryzyka POPF, takich jak miękka konsystencja mięszu trzustki, mała średnica przewodu trzustkowego, czy śródoperacyjna utrata krwi. Parametry te są uznawane za jedne z najsilniejszych predyktorów POPF, dlatego ich nieuwzględnienie może ograniczać wiarygodność wniosków dotyczących wpływu bakteriożółci. Autorzy słusznie ograniczyli liczbę zmiennych uwzględnionych w modelu ze względu na niewielką liczbę zdarzeń i ryzyko overfittingu. Jednak lepszym rozwiązaniem mogłoby być użycie walidowanego narzędzia złożonego, takiego jak fistula risk score (FRS), co pozwoliłoby poprawić kontrolę czynników zakłócających bez nadmiernego obciążania modelu.

Kolejnym wnioskiem z pracy jest istotnie gorsze przeżycie całkowite u pacjentów z dodatnimi

posiewami żółci w porównaniu z pacjentami z ujemnymi posiewami. Badanie potencjalnego wpływu kolonizacji bakteryjnej żółci na przeżycie całkowite pacjentów stanowi interesujący kierunek badań, wykraczający poza standardowo analizowane czynniki prognostyczne. Konieczna jest jednak pogłębiona analiza uwzględniająca wpływ wystąpienia powikłań pooperacyjnych - w tym związanych z bakteryjną kolonizacją żółci - na możliwość wdrożenia oraz czas rozpoczęcia leczenia uzupełniającego.

Publikacja 2

Druga praca wchodząca w skład cyklu stanowi rozwinięcie wcześniej przeprowadzonych badań. Opiera się na tej samej kohorcie pacjentów co Publikacja 1, jednak poszerza analizę o praktyczne implikacje wynikające z uzyskanych wcześniej obserwacji, koncentrując się na analizie lekooporności oraz optymalizacji okołoperacyjnej antybiotykoterapii. Autorzy pracy ponownie wskazują, że dodatnie posiewy żółci pobrane śródoperacyjnie wiążą się z gorszym przebiegiem pooperacyjnym (większa częstość POPF, zakażeń miejsca operowanego) oraz wyższą śmiertelnością długoterminową. Analizę pogłębiają o stratyfikację wyników według rodzaju izolowanych drobnoustrojów. Na uwagę zasługuje fakt, że w analizie podgrup istotny związek z występowaniem CR-POPF stwierdzono jedynie dla bakterii beztlenowych. Kolejnym istotnym elementem pracy jest analiza przeżycia uwzględniająca potencjalny efekt modyfikujący ciężkości powikłań pooperacyjnych. Wykazano, że bakteriobilia niekorzystnie wpływa na przeżycie całkowite, przy czym zależność ta dotyczy wyłącznie chorych z ciężkimi powikłaniami pooperacyjnymi. Wyniki te wskazują na istotną współzależność między obecnością bakteriobilii a nasileniem powikłań pooperacyjnych w kształtowaniu rokowania po pankreatoduodenektomii, co podkreśla potencjalną rolę kolonizacji bakteryjnej żółci jako czynnika pogarszającego wyniki leczenia u pacjentów z ciężkimi powikłaniami.

W dalszej części publikacji autorzy przedstawiają szczegółową analizę profilu antybiooporności izolowanych z żółci drobnoustrojów. Wykazano, że bakterie kolonizujące żółć często charakteryzują się opornością na cefalosporyny, przy najwyższej wrażliwości na piperacylinę z tazobaktamem. Choć podobne obserwacje były już wcześniej sygnalizowane w piśmiennictwie, wartością pracy pozostaje przedstawienie rzeczywistego profilu antybiooporności bakterii żółciowych w lokalnej populacji pacjentów, co zwiększa jej potencjalną użyteczność kliniczną. W kolejnym etapie autorzy przeprowadzili analizę empirycznego pokrycia antybiotykowego, oceniając potencjalną skuteczność różnych kombinacji dwóch antybiotyków wobec wyizolowanych

drobnoustrojów. Wykazano, że schematy oparte na amoksycylinie z kwasem klawulanowym w skojarzeniu z gentamycyną lub meropenemem charakteryzują się istotnie szerszym spektrum działania w porównaniu z modelem odzwierciedlającym standardową profilaktykę okołoperacyjną. Wynik ten ma istotne znaczenie praktyczne i może wskazywać na potrzebę indywidualizacji antybiotykoterapii u chorych z kolonizacją bakteryjną żółci. Jednocześnie należy podkreślić, że są to dane modelowe, które wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach.

Podsumowanie

Przedstawione publikacje są spójne i pozostają zgodne z tematyką rozprawy doktorskiej. Publikacja 1 koncentruje się na wykazaniu związku pomiędzy kolonizacją żółci a ryzykiem powikłań pooperacyjnych oraz przeżyciem odległym, natomiast Publikacja 2 rozwija te obserwacje poszerzając analizę mikrobiologiczną i analizując potencjalne implikacje kliniczne dotyczące optymalizacji antybiotykoterapii okołoperacyjnej.

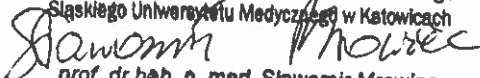
Ograniczenia pracy wynikają z jej jednośrodkowości, a tym samym relatywnie niewielkiej liczebności próby oraz retrospektywnego modelu analizy, co stanowi typowe limitacje w tego typu badaniach. Jednocześnie taka konstrukcja badania sprzyja większej homogenności analizowanej populacji. Najistotniejszym aspektem, który znacząco wpływa na możliwość interpretacji części uzyskanych wyników, jest brak opisu strategii doboru zmiennych do analizy wieloczynnikowej oraz nieuwzględnienie niektórych klasycznych czynników ryzyka POPF.

Moim zdaniem pomimo tych uwag praca doktorska stanowi istotny wkład w rozwój wiedzy dotyczącej roli kolonizacji bakteryjnej żółci u pacjentów poddawanych pankreatoduodenektomii, poruszając problem stosunkowo nowy i nadal nie w pełni ugruntowany w piśmiennictwie dotyczącym tego zagadnienia.

Wartościowymi aspektami pracy są szczegółowa analiza bakteriologiczna wraz z oceną empirycznego pokrycia antybiotykowego, a także analiza powikłań i przeżycia w podgrupach pacjentów skolonizowanych przez bakterie odporne oraz w zależności od rodzaju izolowanych drobnoustrojów. Na szczególną uwagę zasługuje również ocena wpływu dodatnich posiewów żółci nie tylko na wyniki krótkoterminowe, ale także na przeżycie całkowite. Prace generują istotne hipotezy badawcze wymagające dalszej weryfikacji w badaniach prospektywnych.

Wniosek końcowy

Rozprawa pt. „*Kolonizacja bakteryjna żółci jako potencjalnie modyfikowalny czynnik ryzyka powikłań po pankreatoduodenektomii u chorych na raka głowy trzustki.*” przygotowana pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Macieja Słodkowskiego oraz dr n. med. Tomasza Guzela jako promotora pomocniczego zawiera oryginalne wnioski dotyczące nowego obszaru w chirurgii ogólnej i onkologicznej oraz bakteriologii. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r., poz. 1668), w związku z czym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Natalii Emilii Olszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Chirurgii Przewodu Pokarmowego
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Sławomir Mrowiec