

COLLEGIUM MEDICUM
Instytut Nauk Medycznych
Katedra Pediatrii
65-046 Zielona Góra, ul. Zyty 28
tel.+48 797977240; 797977241

Dr hab. med. Marcin Zaniew, prof. UZ
Kierownik Katedry Pediatrii Collegium Medicum
Uniwersytet Zielonogórski
Email: m.zaniew@cm.uz.zgora.pl

Zielona Góra, 7.03.2022 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

lekarza Katarzyny Werbel pt: „Aspekty epidemiologiczne i kliniczne zakażeń układu moczowego u dzieci i młodzieży hospitalizowanych w Klinice Pediatrii i Nefrologii Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku” przygotowanej pod kierunkiem Pani dr hab. med. Katarzyny Taranty-Janusz.

Zakażenia układu moczowego (ZUM) są jednymi z najczęstszych schorzeń o podłożu bakteryjnym jakie występują w populacji pediatrycznej. Stanowią one też częstą przyczynę hospitalizacji w okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym. Prawidłowe postępowanie terapeutyczne w przypadku ZUM jest niezwykle istotne w aspekcie ewentualnych powikłań, mogących prowadzić do zaburzeń zarówno ostrych (urospesa, AKI) jak i odległych (przewlekła choroba nerek, nadciśnienie tętnicze). Biorąc pod uwagę liczne doniesienia na temat narastającej antybiotykooporności zasadna jest konieczność monitorowania wrażliwości na antybiotyki szczepów bakteryjnych odpowiadających za ZUM oraz określenie wczesnych parametrów predykcyjnych wrażliwości/oporności na antybiotyki, które pozwoliłyby podjąć najbardziej optymalną decyzję odnośnie początkowego leczenia ZUM, jeszcze przed uzyskaniem wyniku posiewu moczu. Wychodząc z powyższych przesłanek uważam wybór tematu rozprawy doktorskiej za bardzo aktualny i posiadający duże znaczenie kliniczne.

Przedstawiona do oceny praca ma układ typowy dla rozprawy doktorskich i zawiera 9 rozdziałów rozmieszczonych na 197 stronach tekstu. Bardzo dobrym pomysłem było stworzenie osobnego rozdziału z krótkim podsumowaniem wyników (co przy dużej ich liczbie jest pomocne dla czytającego) oraz rozdziału dotyczącego ograniczeń przeprowadzonego badania. Jest to wyraz dobrej praktyki, *de facto* przyjętej w dobrych czasopismach naukowych i jest zgodne z wysokimi wymogami stawianymi przed badaczami. Piśmiennictwo jest bardzo bogate, liczy 223 pozycje właściwie dobranych z uwzględnieniem tych najbardziej aktualnych. W zakresie edytorskim jedynie może nieco razić nieużywanie skrótów wcześniej wyjaśnionych terminów lub wyjaśnienie dopiero przy kolejnym występowaniu (np. PChN, PCT, CRP, OPM).

We wstępie w sposób zwięzły, ale wystarczający Doktorantka porusza zagadnienia związane z ZUM, omawiając je w 6 podrozdziałach. Było to z pewnością dość trudne zadanie z uwagi na obszerność tego tematu oraz mnogość publikacji. W tej części rozprawy brakuje jedynie wyjaśnienia pojęć powikłane/niepowikłane ZUM (ew. proste/złożone ZUM), które to zresztą pojawiają się kilkakrotnie w treści rozprawy. Niemniej sposób przedstawienia złożonego tematu ZUM świadczy o bardzo dobrym teoretycznym przygotowaniu do podjętego tematu badań. W tej części rozprawy Autorka nie ustrzegła się drobnych błędów; w podrozdziale 5 (str. 38) omyłkowo przypisano pozycje piśmiennictwa.

W pracy Doktorantka postawiła sobie za cel retrospektywnej oceny wrażliwości na antybiotyki i chemioterapeutyki oraz częstości występowania szczepów bakteryjnych, izolowanych z próbek moczu pobranego u dzieci i młodzieży hospitalizowanych z powodu ZUM w Klinice Pediatrii i Nefrologii Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego (UDSK) w Białymstoku w latach 2010 – 2017. Dodatkowo sformułowała cele szczegółowe, do których należały:

- 1/ Analiza statystyczna parametrów antropometrycznych, osobniczych, socjalnych i biochemicznych grupy pacjentów objętych badaniem.
- 2/ Ocena częstości występowania uropatogenów w badaniach mikrobiologicznych moczu.
- 3/ Ocena wrażliwości drobnoustrojów na najczęściej stosowane antybiotyki i chemioterapeutyki.
- 4/ Ocena tendencji wzrostowej/spadkowej wrażliwości drobnoustrojów na antybiotyki na przestrzeni lat objętych badaniem.

5/ Ocena zależności wrażliwości bakterii na antybiotyki od wartości wskaźników stanu zapalnego.

Wartym podkreślenia jest, że cel 5 jest próbą oceny przydatności wskaźników stanu zapalnego w określeniu wrażliwości na antybiotyki, co z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej byłoby bardzo przydatne. Należy pochwalić, że Doktorantka rozbudowała swoją pracę o ten element łącznie z analizą statystyczną metodą CART, która znacznie ją wzbogaca i nadaje jej element nowatorski.

Badaniem objęto 525 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Pediatrii i Nefrologii Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego (UDSK) w Białymstoku w latach 2010 – 2017. Wstępną analizą początkowo objęto 711 przypadków ZUM. Po wykluczeniu przypadków, które nie spełniały kryteriów włączenia, bądź też nie kwalifikowały się do badania z uwagi na kryteria wyłączenia, do ostatecznej analizy zakwalifikowano 627 epizodów ZUM. W tym miejscu możemy znaleźć informację, że podziału ZUM (na OOZN i zapalenie dolnych dróg moczowych) dokonano na podstawie zaleceń PTNefDz. Jednakże nie jest to zgodne z przedstawionym podziałem w rozdziale – wyniki, który uwzględniał także nieokreślone ZUM. Taki podział ma swoje uzasadnienie, ale stwarza trudności w porównywaniu uzyskanych wyników z pracami innych autorów, gdzie podział jest zgodny z ogólnie przyjętymi zaleceniami.

Metodykę badania szczególnie część dotycząca badań biochemicznych i laboratoryjnych przedstawiono dość skrótowo. Proponowałbym podać normy laboratoryjne i szczegółowo opisać metodykę oznaczania kluczowych analizowanych parametrów tj. CRP, PCT oraz kreatyniny (patrz cel 5). Mimo powszechnego oznaczania tych parametrów, metodyka ich oznaczania może różnić się pomiędzy laboratoriami, co może mieć znaczenie dla planowania przyszłych badań/badania weryfikującego uzyskane wyniki przez innych badaczy. W aspekcie analizy stężenia kreatyniny jako parametru oceniającego funkcję nerek można mieć zastrzeżenia. Skądinąd rozumiem, że ocena oszacowanego GFR (eGFR) eliminowałaby z analizy dość dużą grupę chorych (< 1 rż). W tej sytuacji można mieć wątpliwości co do wartości wyników analiz uwzględniających ten parametr. Jeżeli już Doktorantka decyduje się na włączenie tego parametru, powinno zostać to wyjaśnione w dyskusji lub przynajmniej w części dotyczącej ograniczenia badania.

Wyniki badania zostały omówione w 101-stronicowym rozdziale i przedstawione na 56 tabelach i 82 rycinach, bardzo starannie opracowanych. Znacznym ułatwieniem dla czytającego jest przedstawienie wyników w kilku podrozdziałach. W pracy Doktorantka

przeanalizowała ogromną liczbę danych, epidemiologicznych, klinicznych, mikrobiologiczno-laboratoryjnych, co bez wątpienia budzi podziw. Powoduje to, że praca ma wielowymiarowy charakter w pozytywnym znaczeniu, mimo że przedstawione wyniki są bardzo obszerne i może się wydawać że jest to pewnym utrudnieniem dla czytającego. Bardzo dobrym pomysłem było skrótowe 3-stronicowe podsumowanie wyników. Analizy statystyczne zostały przeprowadzona poprawnie, a metody statystyczne właściwie dobrane. Nieco niezrozumiałe jest podział na grupę z zaburzeniami mikcji i zaburzeniami czynności układu moczowego (tabela 11). Wydawać by się mogło, że to jedna i ta sama grupa. Domyślam się, że ta pierwsza grupa to pacjenci z objawami zaburzeń mikcji bez zdiagnozowanego (jeszcze) zaburzenia. Niestety powoduje to dalsze niejasności. Na rycinie 15 grupa dzieci z wadami układu moczowego i zaburzeniami mikcji to ta sama grupa co wyżej czy obie w/w grupy (z zaburzeniami mikcji + zaburzeniami czynnościowymi)?

W dyskusji Doktorantka omówiła wyniki swoich badań nawiązując do odpowiednio dobranych prac. Rozdział ten jest dobrze napisany, o odpowiedniej objętości. Niskie wartości parametrów stanu zapalnego u dzieci z wadami układu moczowego w porównaniu z dziećmi bez wad jest nieco intrygujące, co słusznie zauważyła Doktorantka. Brakuje mi jednak próby wytlumaczenia istotnych rozbieżności pomiędzy wynikami uzyskanymi w pracy, a tymi przez innych autorów (piśmiennictwo poz. 191).

Na koniec pracy, na podstawie przeprowadzonej analizy Doktorantka przedstawiła kilka wniosków, z których większość pokrywa się z wcześniejszymi obserwacjami innych autorów/danymi epidemiologicznymi. Przedstawione wnioski odpowiadają postawionym celom. Można mieć jedynie wątpiwości co do sformułowania wniosku 3, cytuję: „Nieprawidłowa kwalifikacja zakażenia dolnych dróg moczowych jako OOZN i zastosowanie w tym wypadku antybiotyku zamiast chemioterapeutyku sprzyja narastającej oporności na antybiotyki, a także może wiązać się z obserwowanym wzrostem wrażliwości na nitrofurantoinę.” Wniosek ten zawiera w sobie hipotezę, która nie była przedmiotem badania. Bardzo ważnym z praktycznego punktu widzenia jest jednak fakt zwiększania się wrażliwości na ten chemioterapeutyk. Wniosek 5 jest oryginalnym spostrzeżeniem, jednakże jak zaznacza sama Doktorantka, przydatność oceny parametrów stanu zapalnego do oceny wrażliwości na antybiotyki wymaga dalszych badań.

Przedstawiona mi praca dotyczy zawsze aktualnego i częstego problemu jakim są ZUM u dzieci, dlatego jest wartościową pozycją nie tylko dla lekarzy nefrologów dziecięcych ale również pediatrów. Do najważniejszych walorów pracy należy uznać wartość praktyczną

poczynionych obserwacji. Mimo, że analiza dotyczyła dzieci pochodzących z jednego ośrodka, uzyskane wyniki mogą mieć zastosowanie ponad lokalne. Nie podlega dyskusji ich przydatność w podejmowaniu leczenia przyszłych pacjentów leczonych w Klinice Pediatrii i Nefrologii UDSK w Białymstoku. Analiza przeprowadzona w szerszej perspektywie czasowej jak również na relatywnie dużym materiale jest kolejną zaletą tej pracy. Mimo, że można mieć pewne obawy co do ostatecznej przydatności uzyskanych wyników w zakresie oceny wskaźników zapalnych w codziennej praktyce w przewidywaniu wrażliwości/oporności na antybiotyki, temat jest bardzo ciekawy i wymaga dalszych badań, czego Doktorantka jest świadoma.

Chciałbym podkreślić, że moje uwagi nie umniejszają walorów pracy. Należy dodać, że praca została opublikowana w wysokopunktowanym czasopiśmie (IF 4,242; 140 pkt. MNiSW), zatem można sądzić że znalazła także uznanie wśród recenzentów zaproponowanych przez redaktora/-ów czasopisma [Werbel K, Jankowska D, Wasilewska A, Taranta-Janusz K. Clinical and Epidemiological Analysis of Children's Urinary Tract Infections in Accordance with Antibiotic Resistance Patterns of Pathogens. J Clin Med. 2021 Nov 12;10(22):5260].

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska jest ciekawym i oryginalnym opracowaniem i świadczy o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu badawczego przez Doktorantkę. Rozprawa spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim. W związku z tym proszę Wysoki Senat Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o przyjęcie rozprawy autorstwa lek. Katarzyny Werbel i dopuszczenie Jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Kierownik Katedry Pediatrii
Instytut Nauk Medycznych
Collegium Medicum
UNIWERSYLET ZIELONOGÓRSKI
dr hab. n. med. Marcin Zaniew, prof. UZ

