

UNIwersYTET MEDYcZNY WE WROcŁAWIU
KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII PEDIATRYCZNEJ
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław; tel 71 736 44 00
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska

Wrocław, 22.04.2022.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA
NEFROLOGII PEDIATRYCZNEJ
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel. 71 736 44 00, faks: 71 736 44 09

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. 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”

Zakażenia układu moczowego (ZUM) pozostają najczęstszym problemem nefrologicznym w populacji pediatrycznej i flagową infekcją bakteryjną u dzieci. Pomimo doświadczenia klinicznego bazującego na powszechności zjawiska, postępów w diagnostyce i ugruntowanych krajowymi zaleceniami wytycznych dotyczących terapii oraz profilaktyki, skuteczne leczenie nadal pozostaje wyzwaniem. Podstawową przeszkodą na drodze do sukcesu terapeutycznego wydaje się narastająca lekooporność bakterii wywołujących ZUM, wynikająca z nieumiejętnego doboru leku. Lokalny monitoring wrażliwości patogenów, obejmujący specyfikę danego środowiska (regionu czy konkretnego szpitala) powinien być rutynowym środkiem kontroli, umożliwiającym bieżącą modyfikację zaleceń na podstawie aktualnych wyników badań mikrobiologicznych.

Co zdumiewające, opracowania dotyczące tego zagadnienia na forum krajowym są nieliczne i dotyczą ośrodków klinicznych nefrologii dziecięcej, co nie ukazuje w pełni skali zjawiska. Pacjenci nefrologiczni to głównie dzieci z cięższym przebiegiem klinicznym ZUM i towarzyszącymi współchorobowościami, podczas gdy

większość ZUM leczonych w oddziałach ogólnopediatrycznych dotyczy pacjentów bez towarzyszących czynników ryzyka rozwoju zakażeń. Zaplanowane przez Doktorantkę badanie, obejmujące pacjentów Kliniki Pediatrii i Nefrologii, wydaje się łączyć oba powyższe aspekty. Wybór tematu rozprawy i baza kliniczna są więc trafne, ponieważ dotyczą aktualnego zagadnienia o zasadniczym znaczeniu dla codziennej praktyki lekarskiej.

Rozprawa ma typowy układ, jest przejrzysta i dobrze zaplanowana. Orientację w tekście ułatwiają wykaz skrótów, spisy tabel i rycin.

Wstęp rozprawy doktorskiej stanowi przegląd aktualnego stanu wiedzy wsparty bogatą (223 pozycje) bazą piśmiennictwa. Doktorantka omawia epidemiologię i patogenezę ZUM, ze szczególnym uwzględnieniem patofizjologii zjadliwości bakterii, mechanizmów obronnych układu moczowego i czynników ryzyka rozwoju ZUM. Niektóre zagadnienia (np. wady w układzie moczowym) i procedury (cewnikowanie) są omówione zbyt szczegółowo, podczas gdy temat profilaktyki i leczenia ZUM został potraktowany lakonicznie. Zabrakło również informacji na temat patomechanizmów wytwarzania przez bakterie lekooporności, bardzo wskazanej ze względu na główny cel pracy.

Zawarta we wstępie analiza doniesień światowych jest podstawą do zbudowania argumentacji uzasadniającej podjęcie własnych badań, korespondujących z wynikami otrzymanymi przez innych badaczy.

Cele badania zostały nakreślone jasno i precyzyjnie. Doktorantka postawiła przed sobą zadanie retrospektywnej oceny szczepów bakteryjnych hodowanych z moczu pacjentów z ZUM pod kątem ich wrażliwości na antybiotyki i chemioterapeutyki. Dodatkowo wzbogaciła analizę o dane antropometryczne i

socjalne, jak również parametry biochemiczne (kreatynina w surowicy), wykładniki stanu zapalnego (CRP, prokalcytonina) i leukocytozę.

Cele pracy są głęboko osadzone w kontekście klinicznym, co podnosi wartość pracy i daje nadzieję na wykorzystanie jej wyników w codziennej praktyce.

Większość materiału została dobrana zgodnie z ogólnie przyjętymi kryteriami rozpoznania ZUM i obejmowała pacjentów w wieku 0-18lat. Włączenie do grupy badanej pacjentów z uprzednio rozpoznanym ZUM i rozpoczętą antybiotykoterapią nasuwa pytanie o wiarygodność wyniku wrażliwości patogenów na poszczególne leki. Dyskusyjne wydaje się również uwzględnianie w grupie badanej pacjentów z dodatnim posiewem moczu bez leukocyturii – podkreślenia wymaga fakt konieczności potwierdzenia objawów klinicznych sugerujących ZUM, ponieważ w innym przypadku rozpoczęcie antybiotykoterapii należy uznać za wątpliwe. Najprawdopodobniej ten rozdział jest pokłosiem retrospektywnego charakteru analizy, co powinno zostać uwypuklone w opisie metodyki badania.

Wprawdzie metodyka badań nie budzi zastrzeżeń, ale doprecyzowania wymaga terminologia. Dzieci poniżej 2.r.ż. zostały słusznie zakwalifikowane do oddzielnej grupy ze względu na specyfikę przebiegu klinicznego i patogenezę ZUM. Jednak nazwanie jej „nieokreślonym ZUM” nie jest trafnym wyborem ze względu na jednoznaczne stanowisko Polskiego Towarzystwa Nefrologów Dziecięcych, definiującego ZUM w tej grupie wiekowej jako infekcję obejmującą górne drogi moczowe. Do rozważenia przy przygotowywaniu materiału do druku pozostaje użycie jednolitych siatek centylowych dla wszystkich grup wiekowych.

Prawidłowo wybrano narzędzia analizy statystycznej, uwzględniające liczebność badanych grup. Na pochwałę zasługuje zastosowanie nowoczesnych

narzędzi Data Mining do oceny przydatności konkretnych wartości wskaźników stanu zapalnego w przewidywaniu lekowrażliwości.

Wyniki zostały omówione w rozdziale wzbogaconym o 56 tabel i 82 ryciny. W pierwszej części Doktorantka konsekwentnie oceniała badane parametry antropometryczne i wskaźniki stanu zapalnego, porównując ich wartości w podgrupach wyselekcjonowanych ze względu na wiek, płeć, obecność wad w układzie moczowym oraz obraz kliniczny ZUM i opisując szczegółowo zależności pomiędzy poszczególnymi wskaźnikami. Wyniki badań potwierdziły m.in. częstsze występowanie ZUM o gorączkowym przebiegu w populacji młodszych pacjentów, przewagę występowania wad, w tym OPM wysokiego stopnia, wśród chłopców, a także brak zależności między wykładnikami stanu zapalnego a płcią u wszystkich badanych. Jednocześnie niektóre uzyskane wyniki analiz, jak np. wyższe wartości CRP i WBC u pacjentów bez wady oraz wyższe wartości kreatyniny u dziewcząt w porównaniu z chłopcami, wydają się trudne do interpretacji w kontekście klinicznym.

W drugiej części Doktorantka skupiła się na szczegółowym omówieniu wyników badań bakteriologicznych moczu, poddając ocenie częstość występowania poszczególnych patogenów oraz ich oporność w stosunku do szerokiego wachlarza antybiotyków, analizowaną porównawczo na przestrzeni lat. Te wyniki są najcenniejszymi spostrzeżeniami klinicznymi tej rozprawy, na ich podstawie można bowiem wysnuć wnioski odnośnie aktualnej kondycji farmakoterapii i zaproponować rozwiązania zmierzające w kierunku indywidualizacji terapii, czyli wprowadzenia do codziennej praktyki medycyny spersonalizowanej.

Wyniki zostały poddane starannej analizie, która potwierdziła dominującą rolę *Escherichia coli* jako patogenu odpowiedzialnego za ZUM, zróżnicowanie flory w zależności od występowania wad w układzie moczowym, płci czy nawrotowości ZUM.

Doktorantka wykazała również systematycznie wzrastającą oporność nie tylko w stosunku do najczęściej stosowanych antybiotyków, ale również wobec rzadziej stosowanych preparatów, jak gentamycyna, ciprofloksacyna czy cefalosporyna IV generacji cefepim. Zachęcającym wydał się brak wzrostu oporności wobec cefuroksymu, który okazał się najczęściej stosowanym antybiotykiem, niezależnie od postaci ZUM. Brak takiej tendencji również w przypadku nitrofurantoiny wynika zapewne z jej rzadkiego stosowania, nawet w przypadku zapaleń dolnych dróg moczowych. Wyniki te udowadniają, że to decyzje terapeutyczne kształtują profil oporności bakterii i należy monitorować na bieżąco tendencje umożliwiające dobór preparatu do aktualnej konfiguracji mikrobiologicznej.

Analiza danych przy użyciu drzewa klasyfikacji i regresji CART wydaje się ciekawą próbą wykorzystania markerów stanu zapalnego w predykcji oporności bakterii. Jednak ze względu na niską czułość i swoistość wybranych parametrów, wyniki te należy traktować raczej jak prezentację zastosowań nowych metod analizy statystycznej, które mogą okazać się w przyszłości przydatne w analizie bardziej specyficznych markerów zapalenia, jak np. NGAL czy IL-18.

Zwieńczeniem rozprawy jest poprowadzona logicznie dyskusja, w której Doktorantka pokazała umiejętność interpretacji danych w odniesieniu do licznych doniesień światowych, analizowanych wnikliwie i ze zrozumieniem. Dowodzi to znajomości tematu i pokazuje umiejętność interpretacji danych w kontekście ich późniejszego zastosowania w praktyce klinicznej.

Wnioski odpowiadały na postawione na początku rozprawy cele, choć nie znalazł się wśród nich żaden dotyczący analizy danych klinicznych, antropometrycznych czy wskaźników stanu zapalnego, co sugerowałby pierwszy ze szczegółowych celów pracy. Wyniki te nie zostały również podsumowane w



streszczeniu rozprawy. To dowodzi wprawdzie umiejętności krytycznej oceny danych i selekcji istotnych z punktu widzenia kliniki spostrzeżeń, ale sugeruje też nadmiar szczegółowych analiz o umiarkowanym znaczeniu, stanowiących aż połowę wszystkich zaprezentowanych wyników.

Do obowiązków recenzenta należy również konstruktywny krytycyzm, umożliwiający korektę pewnych niedociągnięć i przygotowanie wyników rozprawy do publikacji w dobrym czasopiśmie.

Uwagi merytoryczne zostały umieszczone w komentarzach dotyczących poszczególnych części rozprawy. Drobne uwagi edytorskie dotyczą niefortunnych sformułowań, jak np. antybiotyki wyższych szczebli czy odsetki procentowe. Niektóre fragmenty wstępu zawierają informacje z zakresu wiedzy elementarnej, nieprzystającej do poziomu rozprawy doktorskiej, jak chociażby stwierdzenia dotyczące budowy układu moczowego czy podziału odpowiedzi immunologicznej na humoralną i komórkową. Pewne skróty myślowe, jak np. obecność „tzw. zastawek pęcherzowo-moczowodowych”, również wymagają doprecyzowania. Polskie tłumaczenie angielskiego terminu statystycznego *hazard ratio (HR)* to iloraz hazardu, a nie jego współczynnik, analogicznie do ilorazu szans (*ang. odds ratio – OR*).

Zdumienie recenzenta wywołał brak uznania dla wkładu Promotora w powstanie rozprawy. Wdzięczność wyrażona na kartach dysertacji stanowi o gotowości Doktoranta do uczestniczenia w relacji Mistrz - uczeń, która ma zasadnicze znaczenie nie tylko dla rozwoju naukowego, ale warunkuje także doskonalenie na polu praktyki klinicznej.

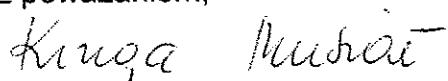
Wszystkie powyższe krytyczne uwagi nie umniejszają wartości merytorycznej rozprawy, która stanowi istotny wkład w pogłębianie wiedzy na temat patogenezy ZUM u dzieci i wyznacza nowe trendy w skutecznej terapii dostosowywanej do



lokalnej specyfiki dominującej flory patogenicznej. Opracowanie to zawiera elementy nowatorskie, jak ocena zmienności lekooporności na przestrzeni lat i jej powiązanie z klasycznymi markerami stanu zapalnego jako predyktorami odpowiedzi na zastosowaną terapię. Badanie to powinno stanowić wskazówkę do regularnego monitoringu profilu lekooporności wszystkich szczepów patogennych w danym ośrodku, ponieważ wyniki mogą okazać się przydatne również w terapii infekcji dróg oddechowych, zakażeń centralnego układu nerwowego czy sepsy.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska pt. „Aspekty epidemiologiczne i kliniczne zakażeń układu moczowego u dzieci i młodzieży hospitalizowanych w Klinice Pediatrii i Nefrologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku” spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2021 r., poz. 478). Dlatego przedkładam Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. Katarzyny Werbel do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,



Prof. dr hab. n. med. Kinga Musiał

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatrycznej

Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu