



Warszawa, 25.03.2022

### **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 Szpitala Klinicznego w Białymstoku”**

Podstawę formalną wykonania recenzji stanowi uchwała Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 20.01.2022 r.

#### **Wstęp**

Zakażenia układu moczowego (ZUM) stanowią drugie po zakażeniach układu oddechowego najczęstsze infekcje bakteryjne u dzieci. Prawidłowa diagnostyka i leczenie w tym dobór antybiotyku oraz postępowanie po wystąpieniu zakażenia stanowią niezwykle istotny problem kliniczny zarówno dla lekarzy pierwszego kontaktu jak i lekarzy specjalistów nefrologów dziecięcych. Od wielu lat istnieją kontrowersje dotyczące sposobu, czasu trwania leczenia jak i koniecznych badań obrazowych, a obowiązujące rekomendacje wymagają częstych nowelizacji ze względu na pojawiające się nowe dowody z prac naukowych

Doktorantka podjęła się niezwykle ważnego zagadnienia dokładnej oceny epidemiologii i kliniki zakażeń układu moczowego u dzieci hospitalizowanych w jednym ośrodku nefrologii dziecięcej znajdującym się w uniwersyteckim szpitalu klinicznym. Doktorantka szczególny nacisk w swojej pracy położyła na analizę lekowrażliwości bakterii powodujących ZUM oraz stosowanych antybiotyków. Podjęcie tego tematu jest szczególnie ważne w dobie narastającej lawinowo oporności drobnoustrojów na stosowane antybiotyki i chemioterapeutyki.

#### **Ocena formalna**

Przedstawiona do oceny rozprawa obejmuje: 197-stronnicowe opracowanie w języku polskim, którego uzupełnienie stanowi 56 tabel, 82 ryciny oraz 223 pozycje piśmiennictwa. Układ pracy odpowiada wymogom stawianym pracom doktorskim.

## Ocena szczegółowa

**Wstęp** zawiera wyczerpujące informacje dotyczące epidemiologii, postaci i czynników ryzyka zakażeń układu moczowego. Na szczególną uwagę zasługuje niezwykle precyzyjny i zgodny z aktualną wiedzą opis mechanizmów zjadliwości bakterii i mechanizmów obronnych układu moczowego. Klasyfikacja i zasady leczenia zakażeń układu moczowego opisane we wstępie są zgodne z aktualnymi rekomendacjami polskimi i europejskimi. Cenną część wstępu stanowi zwięzłe omówienie najnowszych Zaleceń Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej dotyczących postępowania z dzieckiem z zakażeniem układu moczowego. Elementem, którego zabrakło we wstępie, jest opis mechanizmów działania leków przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w ZUM oraz opis mechanizmów oporności bakterii. Cennym uzupełnieniem wstępu mogłoby być także wspomnienie o peptydach antybakteryjnych produkowanych przez nabłonek dróg moczowych takich jak katelicyna oraz alfa- i beta-defensyna.

**Hipoteza badawcza i cel pracy** zostały jasno i precyzyjnie sformułowane. Przedstawiono cel pracy – retrospektywną ocenę wrażliwości na antybiotyki i chemioterapeutyki oraz częstości występowania szczepów bakteryjnych izolowanych z próbek moczu u dzieci w latach 2010-2017 hospitalizowanych w jednym ośrodku nefrologii dziecięcej. Doktorantka przedstawiła także rozwinięcie celu pracy w postaci 5 celów szczegółowych.

Rozdział **Pacjenci i metody** dokładnie opisuje grupę badaną oraz zastosowane metody. Na uwagę zasługuje jasne przedstawienie kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów z badania. W sposób zwięzły, ale precyzyjny omówiono metodykę badań. Drobnym mankamentem tej części jest brak odnośnika literaturowego do zastosowanych siatek centylowych (WHO oraz polskich norm – OLA i OLAF). W bardzo jasny sposób przedstawiono metody statystyczne. Doktorantka zastosowała metody statystyczne adekwatne do celu i zabranego materiału. Zabrakło natomiast opisu sposobu przedstawienia w wynikach danych o charakterze ciągłym takich jak masa lub wskaźniki stanu zapalnego.

Rozdział **Wyniki** składa się z 3 podrozdziałów. Część pierwsza niezwykle szczegółowo opisuje grupę badaną, rodzaj zakażenia układu moczowego, objawy kliniczne, stwierdzane nieprawidłowości w układzie moczowym oraz wyniki badań laboratoryjnych. Cennym uzupełnieniem wyników są bardzo czytelne tabele i ryciny. Bardzo ciekawą część wyników stanowi dokładna analiza parametrów stanu zapalnego u badanych dzieci. W tej części **Wyników** dostrzegam pojedyncze drobne mankamenty, które nie wpływają na odbiór całości pracy. Na stronach 89 i 91 występuje ten sam błąd edytorski – Doktorantka podaje, że

stężenie kreatyniny u dzieci z ZUM między 2 a 24 m.ż. jest wyższe niż u dzieci starszych, podczas gdy (zgodnie z danymi w tabeli) jest to wartość znamienne niższa. Cennym uzupełnieniem wyników byłaby także analiza nie tylko samego stężenia kreatyniny, ale, zwłaszcza u dzieci w wieku powyżej 2 lat, wskaźnika przesączania kłębuszkowego.

Szczególną wartość pracy stanowi przede wszystkim druga część **Wyników** – Analiza badań mikrobiologicznych w grupie badanej. Doktorantka w sposób jasny a zarazem bardzo precyzyjny i drobiazgowy analizuje szczepy bakterii hodowane z dróg moczowych z uwzględnieniem wieku, płci, współistniejącej wady układu moczowego. Wykazano m.in. istotnie częstsze występowanie zakażeń o etiologii innej niż *Escherichia coli* u pacjentów z wadami układu moczowego i nawrotami ZUM. Warte podkreślenia jest relatywnie częste (13,2%) hodowanie z moczu chłopców otrzymujących chemioprophylaktykę szczepów *Pseudomonas aeruginosa*. U obu płci u pacjentów otrzymujących chemioprophylaktykę znamienne rzadziej hodowano *E. coli* w porównaniu do pacjentów nieotrzymujących profilaktyki. Inne niż *E. coli* drobnoustroje szczególnie często hodowano u chłopców z czynnikami ryzyka ZUM. Należy podkreślić wagę tych wyników dla planowania strategii postępowania u pacjentów z czynnikami ryzyka i nawrotami ZUM.

Kolejną część **Wyników** Doktorantka poświęciła niezwykle istotnemu problemowi lekowrażliwości hodowanych drobnoustrojów. Na początku Autorka szczegółowo omawia stosowane chemioterapeutyki i antybiotyki. Tutaj zwraca uwagę rzadkie (9,21%) stosowanie furazydyny u dzieci z zapaleniem pęcherza. Na szczególne uznanie zasługuje dokładna analiza profilów lekowrażliwości. Warte podkreślenia jest duża częstość (ok. 25%) występowania oporności bakterii na amoksycylinę z kwasem klawulanowym – wciąż jeszcze, niesłusznie stosowanej w I rzucie leczenia ZUM u dzieci. Kolejnym istotnym wynikiem Pracy jest wykazanie narastającej w kolejnych latach oporności na antybiotyki w tym ampicylinę, amoksycylinę z kwasem klawulanowym oraz tikarcylinę z kwasem klawulanowym. Co warte podkreślenia u dzieci z nawrotami ZUM zaobserwowano także narastającą oporność na cefalosporyny I generacji (ale nie dla II generacji). Niezwykle niepokojący jest zaobserwowany przez Doktorantkę wzrost oporności na cefalosporyny III generacji w tym na ceftazydym oraz na cefepim – cefalosporynę IV generacji – w całej grupie jak i w grupach ryzyka. Podobne narastanie oporności w kolejnych latach stwierdzono dla antybiotyków aminoglikozydowych i fluorowanych chinolonów. W tym miejscu warto podkreślić odwrotne zjawisko stwierdzone przez Autorkę – wzrost wrażliwości w przypadku nitrofurantoiny. Na szczególne uznanie zasługuje analiza za pomocą drzewa klasyfikacji i regresji (CART) zależności pomiędzy wskaźnikami stanu zapalnego a lekowrażliwością wyhodowanych

szczepów *E. coli*. Uzyskane wyniki mogą być pomocne w doborze antybiotyku w oparciu o wykładniki stanu zapalnego w oczekiwaniu na wynik posiewu moczu. Kolejną zaletą pracy jest wprowadzenie odrębnego rozdziału (rozdział V) podsumowującego wyniki uzyskane przez Doktorantkę.

**Dyskusja** poprowadzona jest przez Doktorantkę w sposób wzorowy. Doktorantka w prawidłowy sposób interpretuje uzyskane wyniki i odnosi je do wyników innych autorów. Tam, gdzie wykazano istotne różnice, stawia trafne hipotezy wyjaśniające rozbieżności. Niezwykle dokładnie Doktorantka analizuje m.in. swoje wyniki dotyczące wykładników stanu zapalnego i lekowrażliwości. Autorka bardzo sprawnie omawia problem narastającej lekooporności drobnoustrojów powodujących ZUM i podaje wyjaśnienia tego zjawiska. Bardzo dojrzałe poprowadzona jest także dyskusja dotycząca znaczenia leukocyturii w rozpoznawaniu ZUM.

Na uwagę zasługuje jasne i rzetelne przedstawienie ograniczeń wykonanych badań. Doktorantka słusznie podkreśla, że analizie poddano jedynie przypadki dzieci hospitalizowanych (a nie leczonych ambulatoryjnie), co mogło mieć wpływ na wyniki. Dokładne omówienie ograniczeń pokazuje szeroką wiedzę Doktorantki w zakresie ZUM u dzieci i wskazuje na Jej dojrzałość naukową.

W przedstawionej pracy doktorskiej Doktorantka zacytowała aż 223 pozycje piśmiennictwa. Dobór piśmiennictwa oceniam jako wzorowy. Doktorantka zacytowała wszystkie najważniejsze pozycje piśmiennictwa z omawianego zagadnienia zarówno z zakresu badań podstawowych jak i analiz klinicznych. Zacytowano także większość aktualnych rekomendacji towarzystw naukowych dotyczących ZUM u dzieci.

### **Wnioski**

Zwieńczeniem pracy jest 5 wniosków logicznie wypływających z przeprowadzonej analizy. Wnioski odpowiadają na postawione cele.

### **Wartość praktyczna pracy**

Uzyskane wyniki i sformułowane na ich podstawie wnioski stanowią bardzo dużą wartość praktyczną. Jak już wspomniano, zakażenia układu moczowego stanowią jeden z najczęstszych problemów w praktyce pediatri i nefrologa dziecięcego. Nieprawidłowe lub opóźnione leczenie ZUM stanowi czynnik ryzyka uogólnienia się infekcji, a w dłuższej perspektywie powstawania blizn w miąższu nerek, nadciśnienia tętniczego i przewlekłej choroby nerek. Z drugiej strony ogromnym problemem współczesnej medycyny jest narastanie lekooporności wśród bakterii. Stąd konieczny jest racjonalny i oparty na dowodach naukowych dobór antybiotyku zarówno w leczeniu empirycznym jak i celowanym (terapia

deeskalacyjna). Praca Doktorantki stanowi unikatowe podsumowanie ogromnego materiału klinicznego w zakresie bardzo wielu aspektów zakażeń układu moczowego u dzieci. Wiele z wypływających z pracy wniosków ma istotne znaczenie praktyczne.

Ponadto, uzyskane wyniki mogą być wyjściem do dalszych badań. Po raz kolejny warto podkreślić tutaj nowatorską analizę zależności lekowrażliwości drobnoustrojów od wartości wskaźników stanu zapalnego. Warto, żeby Doktorantka rozwijała ten obiecujący temat także w formie pracy prospektywnej.

### **Podsumowanie**

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim w myśl art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym (Dz. U. z 2021 poz. 478). Praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Postawienie celów, zaplanowanie badań, wykonanie pracy, z której wyciągnięto istotne wnioski, świadczą o doskonałym opanowaniu warsztatu badawczego przez Doktorantkę oraz demonstrują umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Doktorantka wykazała się przy tym dużą wiedzą teoretyczną w dziedzinie nefrologii dziecięcej a w szczególności w zakresie fizjologii i patofizjologii zakażeń układu moczowego u dzieci. Drobne uwagi nie mogą przesłonić wartości przedstawionej Rozprawy. Potwierdzeniem ogromnej wartości Pracy jest publikacja jej wyników w wysoko punktowanym czasopiśmie – Journal of Clinical Medicine (IF 4,242, 140 pkt MEiN).

Mając na uwadze powyższe przedkładam Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. Katarzyny Werbel do dalszych etapów przewodu doktorskiego a ze względu na szczególne walory pracy i jej niezwykle praktyczny charakter wnoszę o jej wyróżnienie.

dr hab. n. med. Piotr Skrzypczyk



Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny