Olsztyn 2016.12.19

Dr hab. n. med. Elżbieta Jarocka-Cyrta, prof. UWM w Olsztynie
Kierownik Kliniki Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia Dzieci
Wydział Nauk Medycznych
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
Ul. Żołnierska 18A
10-561 Olsztyn

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lekarz Marleny Waszkiewicz-Stojdy
„ Aspekty epidemiologiczne i kliniczne zakażeń rotawirusowych u dzieci hospitalizowanych w Uniwersyteckim Dziecięcym Szpitalu Klinicznym w Białymstoku w latach 2011-2013"

Biegunki infekcyjne stanowią jeden z większych problemów zdrowotnych na świcie, generują ogromne koszty społeczne i ekonomiczne. Do czynników etiologicznych najczęściej wywołujących ostre zapalenie żołądka i jelit, zarówno w krajach rozwijający się jak i rozwiniętych, należą rotawirusy. Na zakażenia rotawirusami najbardziej podatne są najmłodsze dzieci. Większość przypadków zachorowań w tej grupie wiekowej powodują patogeny należące do grupy A, które wywołują ostrą biegunkę prowadzącą w krótkim czasie do odwodnienia, w ciężkich przypadkach stanowiącego zagrożenie życia. Dane epidemiologiczne wskazują, iż w następstwie infekcji rotawirusowych na świcie rocznie umiera ponad 600 tysięcy dzieci. Rotawirusy odgrywaj również wiodąca rolę w zakażeniach szpitalnych, przyczyniając się do wydłużenia hospitalizacji i zwiększenia wydatków na leczenie. Wstępne wieloośrodkowe badania wskazują, iż wprowadzenie szczepień przeciw rotawirusom może zmienić sytuację epidemiologiczną poprzez zmniejszenie liczby zachorowań i hospitalizacji. Należy jednak pamiętać, iż szczepienia generują zmiany dominujących genotypów wirusa. W planowaniu prac nad nowymi szczepionkami szczególnie duże znacznie mają regularne badania epidemiologiczne, w tym obserwacje dotyczące zarówno zmian sezonowych jak i długofalowych trendów zróżnicowania genotypów rotawirusów na różnych obszarach naszego globu. Ponieważ w piśmiennictwie znajdujemy nieliczne opracowania dotyczące aspektów epidemiologicznych zakażeń

rotawirusowych w Polsce, wybór tematu badań prowadzonych przez Doktorantkę uważam za szczególnie trafny. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż prace badawcze prowadzone były pod nadzorem specjalisty z zakresu chorób zakaźnych dr hab. n. med. Artura Sulika, w ośrodku zajmującym się od lat problematyką schorzeń infekcyjnych u dzieci.

Rozprawa doktorska lekarz Marleny Waszkiewicz-Stojdy liczy wraz z piśmiennictwem 85 stron, ma typowy dla tego rodzaju opracowań układ, zawiera 31 rycin i 31 tabel. Tabela 16 nie występuje w pracy, natomiast tabela nr 18 pojawia się dwukrotnie (strona 37 i strona 41). Utrudnieniem dla czytającego jest brak spisu tabel i rycin oraz wielokrotnie brak odniesień w tekście do konkretnej tabeli. Piśmiennictwo składa się 169 pozycji literaturowych oryginalnych i poglądowych w większości pochodzących z ostatnich 10 lat. W opracowaniu piśmiennictwa występują drobne uchybienia. Niektóre pozycje cytowane są dwukrotnie (pozycja 51 i 121), w przypadku danych uzyskanych ze stron internetowych brakuje adresów (pozycja 50,111, 115). Pracę uzupełnia zamieszczony na początku spis treści i użytych w tekście skrótów, a także umieszczone na końcu streszczenie pracy w języku polskim i angielskim.

We wstępie Autorka omawia szczegółowo podstawowe dla jej pracy zagadnienia, wykazując się dobrą znajomością tematu. W pierwszej części wstępu rozprawy scharakteryzowane są poszczególne czynniki etiologiczne biegunek wirusowych u dzieci. W następnych rozdziałach Doktorantka szczegółowo omawia zakażenia rotawirusowe. Opisuje kolejno budowę rotawirusów i podział na serogrupy, patomechanizm wywołanych przez nie biegunek, symptomatologię, metody diagnostyczne i postępowanie terapeutyczne oraz działania profilaktyczne, w tym szczepienia. Wstęp zawiera także szczegółową analizę epidemiologii zakażeń rotawirusowych w Polsce i na świecie oraz informacje o dominującej roli rotawirusów w zakażeniach wewnątrzszpitalnych. Autorka zwraca uwagę na potrzebę aktualizacji badań epidemiologicznych, wynikającą między innymi z dużej dynamiki zmian dominujących genotypów wirusa, co w pełni uzasadnienia potrzebę podjęcia badań podjętych przez Doktorantkę.

Szczegółowe cele badania obejmowały:

1. ustalenie udziału rotawirusów jako czynnika etiologicznego ostrej biegunki wirusowej wśród dzieci hospitalizowanych w Klinice Obserwacyjno-Zakaźnej Dzieci w latach 2011-2013,
2. ocenę sezonowości zachorowań na zakażenia wirusowe na tle innych wirusowych przyczyn ostrej biegunki,
3. ocenę struktury wiekowej pacjentów z biegunką rotawirusową,

4. analizę przebiegu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych dzieci z biegunką rotawirusową w odniesieniu do pacjentów z biegunką wywołaną przez adenowirusy i norowirusy,
5. analizę częstości występowania poszczególnych serotypów rotawirusów,
6. ocenę udziału rotawirusów w wywoływaniu zakażeń szpitalnych w Uniwersyteckim Dziecięcym Szpitalu Klinicznym w Białymstoku w latach 2011-2013.

Doktorantka zaplanowała badania prospektywne, obejmujące dzieci z objawami dyspeptycznymi, hospitalizowane w Klinice Obserwacyjno-Zakaźnej Dzieci UDSK w Białymstoku. Na prowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, jednak nie znajdujemy tej informacji w tekście. Zakres badań był bardzo szeroki, obejmowały one dane z wywiadu z charakterystyką objawów klinicznych, analizę wybranych parametrów laboratoryjnych oraz, co szczególnie wartościowe, określenie genotypów rotawirusów. Wszystkie analizy zostały przeprowadzone przez Doktorantkę. Udział rotawirusów w zakażeniach szpitalnych opracowano wykorzystując dane Szpitalnego Zespołu Kontroli Zakażeń opracowane na podstawie kart kontroli zakażeń zgłoszonych w latach 2011-2013. Wyniki badań zostały przedstawione w formie opisowej oraz w postaci rycin i tabel. Zastrzeżenie recenzenta budzi jednak fakt, iż w wielu przypadkach Autorka przedstawia te same wyniki w formie graficznej i w tabeli, co nie znajduje uzasadnienia ponieważ stanowi jedynie powtórzenie danych (przykładowo: tabela 3 i rycina 3, tabela 4 i rycina 4, tabela 6 i rycina 5, tabela 7 i rycina 6, tabela 13 i rycina 7).

W latach 2011-2013, hospitalizowano łącznie 2225 dzieci, u których ostatecznie rozpoznano ostrą biegunkę lub nieżyt żołądkowo-jelitowy o etiologii wirusowej. Zakażenie rotawirusami potwierdzono w 735 przypadkach, norowirusami w 125 przypadkach, adenowirusami w 67 przypadkach. U ponad połowy z 2225 pacjentów nie udało się określić czynnika etiologicznego. Zakres i sposób prowadzenia badań Autorka opisuje w rozdziale „Materiały i metody". Na podstawie przeprowadzonych analiz Autorka wykazała, że sezonowość występowania zakażeń rotawirusowych w badanej grupie, wiek wystąpienia infekcji, obraz kliniczny i wyniki badań laboratoryjnych nie odbiegają zasadniczo od prezentowanych w przez autorów z innych ośrodków w Polsce. Potwierdziła natomiast pewne różnice przebiegu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych dzieci z biegunką rotawirusową w odniesieniu do pacjentów z biegunką wywołaną przez adenowirusy i norowirusy. Szczególne znaczenie kliniczne i epidemiologiczne ma wykazanie w badanej grupie dzieci z infekcją rotawirusową dominacji genotypu wirusa G9P[8].

Analizując zakażenia szpitalne Autorka stwierdziła, iż najczęściej występowały zakażenia jelitowe, ze znaczną przewagą rotawirusów jako czynnika etiologicznego zarówno na oddziałach zabiegowych, jak i niezabiegowych oraz na oddziale intensywnej terapii.

Wyniki zostały omówione w ramach Dyskusji, która wskazuje na dobrą znajomość problematyki ostrych biegunek infekcyjnych. W tej części rozprawy Doktorantka trafnie konfrontuje uzyskane przez siebie wyniki z danymi z literatury. Należy zaznaczyć, iż Autorka świetnie zna wyniki opracowań polskich autorów w tej dziedzinie i wielokrotnie odwołuje się do nich w swoim opracowaniu. Krytyczne podejście do uzyskanych wyników świadczy o jej dojrzałości naukowej. Na podkreślenie zasługuje wnikliwa analiza uzyskanych wyników pilotażowych badań dotyczących genotypów rotawirusów. Uzyskane wyniki mogą być podstawą do pogłębionych, długofalowych badań tego fascynującego i niezwykle istotnego klinicznie problemu.

Wnioski wypływające z dysertacji odpowiadają celom pracy.

Po lekturze pracy nasuwają się pewne uwagi.

Ze względu na znaczną przewagę liczby pacjentów z rozpoznanym zakażeniem rotawirusami w stosunku do liczny pacjentów z zakażeniem norowirusami i adenowirusami, w celu przeprowadzenia szczegółowych badań Doktorantka wybrała losowo 101 pacjentów z zakażeniem rotawirusowym. Nie znajduję jednak w tekście uzasadnienia, dlaczego liczba 101 pacjentów, mniejsza od liczby pacjentów z zakażeniem norowirusem, została przyjęta za odpowiednią do dalszych analiz. Nie ma również informacji o metodzie, jaką zastosowano przy losowym wyborze, a także nie ma danych wskazujących, iż wybrana podgrupa pacjentów jest reprezentatywna. Również w Dyskusji nie znajdujemy wyjaśnienia, dlaczego przyjęto takie założenia.

W opinii recenzenta w rozdziale „Materiały i metody" brakuje informacji dotyczących schorzeń współwystępujących u pacjentów z infekcjami rotawirusowymi, co w badaniach prospektywnych nie powinno stanowić problemu. Nie podano kryteriów włączenia i ewentualnego wykluczenia pacjentów do prowadzonych analiz. W opinii recenzenta ocena czasu hospitalizacji lub parametrów takich jak stężenie białka C-reaktywnego, liczby leukocytów powinno mieć odniesienie do towarzyszących innych schorzeń infekcyjnych, tak częstych u najmłodszych dzieci.

Zastrzeżenia metodologiczne budzi ocena wysokości temperatury ciała hospitalizowanych dzieci (rozdział 5.1.7 strona 31). Tytuł rozdziału wskazuje, iż pomiary dotyczą wysokość temperatury ciała hospitalizowanych dzieci w trakcie trwania zakażenia. W opisie wyników mowa jest o temperaturze mierzonej jednorazowo w momencie przyjęcia

do szpitala, bez uwzględnienia np. stosowanych leków przeciw gorączkowych. W opinii recenzenta wymaga to wyjaśnienia.

Obserwacje poczynione przez Doktorantkę dotyczące stężenia białka C-reaktywnego mają duże znacznie kliniczne, ponieważ jest to jeden z parametrów powszechnie stosowany we wstępnym różnicowani infekcji wirusowych i bakteryjnych. Doktorantka wykazała, że stężenie białka C-reaktywnego w czasie trwania infekcji rotawirusowej osiągało wartości od 0 do 10,78 mg/dl, mediana 0,31 mg/dl i było istotnie wyższe niż stężenie CRP w grupie dzieci z biegunką norowirusową i adenowirusowa. W dyskusji Autorka przytacza wyniki innych autorów (pozycja piśmiennictwa 153 i 154) wskazujące na bardzo wysokie (11,2 - 15,79 mg/dl) średnie stężenie CRP u pacjentów z zakażeniem rotawirusowym. Rozbieżność między własnymi wynikami i wynikami z cytowanych pozycji piśmiennictwa Doktorantka tłumaczy różnicami w czasie pobierani krwi i stopniem odwodnienia pacjentów. W rzeczywistości w pozycji piśmiennictwa 154 („*Hypertransaminasaemia in children with viral gastroenteritis*") średnie stężenie CRP podane jest w mg/L (12,9mg/L), co odpowiada stężeniu 1,29 mg/dl. W pozycji piśmiennictwa 153 („*Serum transaminase elevation in children with rotavirus gastroenteritis: Seven years experience*") średnie stężenie CRP u pacjentów z infekcją rotawirusową wynoszące 15,79 mg/ dl jest tak wysokie i tak znacznie odbiega od opisywanych w większości publikacji, że jedynym wytłumaczeniem w opinii recenzenta jest mylnie podana jednostka miary mg/dl zamiast mg/L.

Poczynione z obowiązku recenzenta uwagi krytyczne nie umniejszają wartości merytorycznej pracy, stanowią natomiast podstawę do dyskusji podczas publicznej obrony.

W podsumowaniu mojej recenzji stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarz Marleny Waszkiewicz-Stojdy przedstawia aspekty kliniczne i epidemiologiczne zakażeń rotawirusowych u dzieci, co oprócz wartości poznawczej ma istotne implikacje kliniczne. Doktorantka udowodniła zdolność do prowadzenia badań i rozwiązywania problemów naukowych.

Dysertacja spełnia ustawowe kryteria rozprawy doktorskiej. W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarz Marleny Waszkiewicz-Stojdy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med.
Elżbieta Jarocka-Cyrta
specjalista chorób dzieci
gastroenterolog
3362843