

**Recenzja osiągnięcia naukowego: „Nowe czynniki zaburzające funkcje układu moczowego u dzieci z nietrzymaniem moczu” oraz całokształtu dorobku naukowo-dydaktycznego
dr n. med. Agaty Korzenieckiej-Kozerskiej**

I. Dane ogólne

Dr n. med. Agata Teresa Korzeniecka-Kozerska urodziła się w dniu 12 stycznia 1966 roku, w Białymstoku. W 1990 roku ukończyła studia medyczne w Akademii Medycznej w Białymstoku.

Bezpośrednio po zakończeniu stażu rozpoczęła pracę zawodową w Klinice Pediatrii i Nefrologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. L. Zamenhafa w Białymstoku, gdzie pracuje dotychczas, w tym od 2008 roku na etacie adiunkta. W 1994 roku uzyskała specjalizację I^o w dziedzinie pediatrii, w 1998 roku specjalizację II^o w dziedzinie pediatrii, a następnie w roku 2008 – specjalizację w dziedzinie nefrologii. Pracując pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Walentyny Zoch-Zwierz napisała pracę doktorską pt.: „Ocena wyników uroflometrii i cystometrii u dzieci z pierwotnym moczeniem nocnym w zależności od wieku” i po publicznej obronie w 2004 roku, uzyskała stopień doktora nauk medycznych.

Pogłębiając swoje kwalifikacje zawodowe brała udział w licznych stażach i kursach, w kraju i za granicą. W latach 2010/2011 odbyła Studia Podyplomowe w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, w zakresie „Metodologia Badań Klinicznych”. W roku 2011 odbyła szkolenie indywidualne z zakresu badań urodynamicznych u dzieci, w Oddziale Urologii Szpitala Uniwersyteckiego w Gandawie.

II. Ocena pracy habilitacyjnej

Zainteresowania naukowe habilitantki obejmują szereg ważnych zagadnień dotyczących układu moczowego, w tym neurogenną i nieneurogenną dysfunkcję pęcherza. Problematyka etiopatogenezy nietrzymania moczu u dzieci widoczna jest w wielu pracach doktor Korzenieckiej-Kozerskiej. Ich kontynuację i znaczące pogłębienie stanowi przedstawiona do recenzji praca składająca się z siedmiu artykułów zebranych w cykl zatytułowany „Nowe czynniki zaburzające funkcje układu moczowego u dzieci z nietrzymaniem moczu”. Publikacje te charakteryzują się jednorodną tematyką związaną z nietrzymaniem moczu u dzieci, a habilitantka jest ich pierwszym autorem. Wszystkie prace

ukazały się w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, w tym sześć w czasopismach opatrzonych punktacją IF i mają znaczącą wartość punktową: łączny współczynnik IF - 5,387, punktacja MNiSW – 107.

Przedstawiona do recenzji praca habilitacyjna doktor nauk medycznych Agaty Korzenieckiej-Kozerskiej dotyczy ważnego i ciągle aktualnego problemu nietrzymania moczu u dzieci, jego patogenezę i następstw miejscowych oraz ogólnoustrojowych.

Opracowanie składa się z następujących części:

- *Wprowadzenie*, zawierające aktualną terminologię i charakterystykę patologii określanych ogólnie terminem „nietrzymanie moczu”, podział zaburzeń oddawania moczu, który przedstawia najbardziej użyteczne klasyfikacje, chociaż nie do końca zgodne z aktualnymi zaleceniami International Children’s Continence Society, oraz omówienie przyczyn zaburzeń oddawania moczu u dzieci. W tej części zawarty jest także cel naukowy, sformułowany jako poszukiwanie nowych czynników mogących mieć wpływ na funkcjonowanie układu moczowego u dzieci z nietrzymaniem moczu.

- *Metodologia przeprowadzonych badań i przedstawienie wyników*, gdzie grupę badaną stanowiły dzieci z nietrzymaniem moczu o charakterze neurogennym, dzieci z monosymptomatycznym moczeniem nocnym oraz dzieci ze złożonymi zaburzeniami oddawania moczu w postaci moczenia nocnego i nietrzymania moczu w dzień. U wszystkich dzieci wykonano badania urodynamiczne, a następnie dokonano oceny poszczególnych parametrów badania w powiązaniu z czynnikami wpływającymi na czynność dróg moczowych. Materiał, metodę oraz wyniki i wnioski przedstawiono w formie streszczeń w języku polskim, dołączając pełne kopie siedmiu artykułów wydanych w języku angielskim. Ze względu na dużą różnorodność analizowanych zagadnień, wydaje się konieczne oddzielne omówienie każdej z siedmiu publikacji będącej podstawą opracowania zbiorczego.

1. Celem pracy z 2005 roku, “Functional bladder capacity and urine osmolality in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis” była ocena pojemności pęcherza oraz osmolalności moczu u dzieci z pierwotnym monosymptomatycznym moczeniem nocnym, w zależności od wieku i płci. Badaniem objęto 263 dzieci, podzielonych na dwie grupy: grupa I – 160 dzieci w wieku 5-9 lat (63 dziewczynki i 97 chłopców), grupa II – 103 dzieci w wieku 10-15 lat (25 dziewcząt i 78 chłopców). Nie odnotowano różnic w czynnościowej pojemności pęcherza w zależności od płci, ani osmolalności moczu nocnego w zależności od płci i wieku, natomiast obserwowano wzrost czynnościowej pojemności pęcherza, który był zależny od wieku badanych. W pracy tej zwraca uwagę bardzo rozbudowana statystyka oraz duża ilość skrótów, co utrudnia śledzenie treści artykułu.

2. Artykuł z 2013 roku "Urinary nerve growth factor level in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele" miał na celu ocenę wydalania czynnika wzrostu nerwu (nerve growth factor - NGF) w moczu dzieci z pęcherzem neurogennym na podłożu przepukliny oponowo-rdzeniowej oraz możliwość klinicznego zastosowania tej oceny jako nieinwazyjnego biomarkera zaburzonej czynności pęcherza. Badaniem objęto 48 dzieci, spośród których 28 miało neurogeną dysfunkcję pęcherza, a pozostałych 20 zdrowych dzieci stanowiło grupę kontrolną. Badanie miało charakter prospektywny i było dobrze zaplanowane. Randomizacja była prowadzona w oparciu o jasno wytyczone kryteria. U wszystkich dzieci z pęcherzem neurogennym wykonano badania urodynamiczne pozwalające ocenić podatność ściany pęcherza, ciśnienie wypieracza podczas skurczów nadaktywnych oraz przy osiągnięciu maksymalnej pojemności cystometrycznej, a także korelację zwieracz-wypieracz, dzięki wykonywanej jednocześnie elektromiografii. Poziom NGF oznaczany był u wszystkich dzieci włączonych do badania, przy użyciu metody immunoenzymatycznej. Poziom NGF w moczu dzieci z pęcherzem neurogennym był istotnie wyższy w porównaniu z grupą kontrolną. Wykazano pozytywną zależność pomiędzy poziomem NGF a ciśnieniem wypieracza przy maksymalnym wypełnieniu cystometrycznym pęcherza i negatywną zależność w stosunku do podatności pęcherza. W dyskusji autorzy zwracają uwagę na istotnie wyższe wartości NGF w pęcherzach z nadaktywnością wypieracza, a także podczas zakażenia układu moczowego, szczególnie wywołanego przez bakterie *E. coli*. We wnioskach znalazła się także ważna uwaga o konieczności prowadzenia dalszych badań nad określeniem roli NGF w patogenezie neurogennych zaburzeń pęcherza u dzieci z przepukliną oponowo-rdzeniową.

3. W pracy, która ukazała się w 2014 roku, zatytułowanej: „The assessment of thiol status in children with neurogenic bladder caused by meningomyelocele”, autorzy zwrócili uwagę na wpływ statusu oksydacyjnego na czynność pęcherza. Wykazano istotne statystycznie różnice w poziomie grup sulfhydrylowych (tioli) w moczu u pacjentów z nadczynnością i bez nadczynności pęcherza neurogennego, podobnie jak pomiędzy pacjentami pozostającymi na czystym przerywanym cewnikowaniu i pacjentami niewymagającymi cewnikowania. To ważne spostrzeżenie zwraca uwagę na rolę stresu oksydacyjnego, który może leżeć u podstaw patofizjologii zaburzeń czynności pęcherza neurogennego.

4. W jednej z poprzednich prac wykazano już wyższą ekspresję czynnika wzrostu nerwu (NGF) w ścianie nadczynnego wypieracza, ale tamto badanie dotyczyło pacjentów z neurogeną dysfunkcją pęcherza na tle przepukliny oponowo-rdzeniowej. W pracy, z 2014

roku, pt.: “Urinary nerve growth factor in patients with detrusor overactivity” habilitantka wykazuje podobną zależność w odniesieniu do dzieci z nadczynnym wypieraczem bez podłoża neurogennego. Sugeruje możliwość zastosowania metody oznaczania NGF w moczu w celu wykrywania nadczynnego pęcherza, bez konieczności wykonywania badania urodynamicznego. Pragnę zwrócić uwagę, że określenie „nadczynny wypieracz” jest pojęciem urodynamicznym, co oznacza, że może być stosowane wyłącznie w oparciu o wynik badania urodynamicznego, w odróżnieniu od „nadczynnego pęcherza (overactive bladder - OAB), który rozpoznaje się na podstawie charakterystycznych objawów i zgodnie z zleceniami International Children’s Continence Society (ICCS) nie wymaga wykonania badania urodynamicznego.

5. Szczególne miejsce w cyklu publikacji wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej, zajmuje praca z 2014 roku pt. „Urinary calcium excretion in patients with monosymptomatic enuresis”. Autorzy jako pierwsi dokonali oceny wydalania wapnia zjonizowanego z moczem i wykazali statystycznie znamienne różnice w stężeniu jonów wapnia w moczu dzieci z monosymptomatycznym moczeniem nocnym, w porównaniu do grupy kontrolnej. Sugerują, że podwyższony poziom wapnia zjonizowanego w moczu może być przyczyną nadczynności pęcherza i odpowiadać za nietrzymanie moczu w nocy. W podsumowaniu, zwracają uwagę na dwa aspekty hypercalciurii u dzieci z monosymptomatycznym moczeniem nocnym: pierwszy to potrzeba wykonania badania urodynamicznego w celu wykrycia nadczynności wypieracza, drugi - to aspekt terapeutyczny, wskazujący na konieczność leczenia hypercalciurii zanim rozpocznie się leczenie moczenia nocnego. Niewątpliwie, wyniki tej pracy są dużym i oryginalnym wkładem habilitanta do współczesnych badań nad doskonaleniem metod diagnostycznych i terapeutycznych moczenia nocnego u dzieci.

6. Kolejna praca, z 2014 roku, zatytułowana „Folate and homocysteine status in children with neurogenic bladder due to meningomyelocele”, ponownie nawiązuje do problemów pęcherza neurogennego u dzieci z przepukliną oponowo-rdzeniową, tym razem w aspekcie roli kwasu foliowego i homocysteiny. Celem tej pracy była ocena wzajemnych zależności pomiędzy kwasem foliowym i homocysteiną, a czynnością nerek i pęcherza, w powiązaniu z aktywnością fizyczną pacjentów. Realizując założone cele badawcze, w prowadzonej analizie wyników, autorzy brali pod uwagę dane demograficzne oraz kliniczne, a także oznaczenia parametrów biochemicznych wydolności nerek, poziomu homocysteiny w surowicy i w moczu, poziomu kwasu foliowego w surowicy i ocenę urodynamiczną pęcherza. Wykonane badania wykazały, że dzieci z pęcherzem neurogennym na podłożu przepukliny

oponowo-rdzeniowej mają istotnie wyższe poziomy homocysteiny w surowicy i w moczu w porównaniu z grupą kontrolną. Poziom kwasu foliowego w surowicy był podobny w obu grupach, ale wskaźnik kwas foliowy/homocysteina był istotnie niższy w grupie dzieci z przepukliną oponowo-rdzeniową i korelował z parametrami urodynamicznymi. Nowatorstwo tej pracy przejawia się w analizie wpływu homocysteiny na czynność pęcherza neurogenego. Na szczególną uwagę zasługuje zawarte w tekście pytanie: czy pacjenci z przepukliną oponowo-rdzeniową i podwyższonym poziomem homocysteiny, suplementowani kwasem foliowym, mogą liczyć na poprawę czynności pęcherza? Mam nadzieję, że habilitantka będzie nadal pracowała nad tym problemem i w przyszłości poznamy odpowiedź.

7. Praca, z 2015 roku, pt.: „Urodynamic findings and renal function in children with neurogenic bladder after myelomeningocele”, oparta jest o analizę danych 112 pacjentów które uwzględniają wiek, płeć, wagę ciała (BMI Z-score WHO), poziom przepukliny oponowo-rdzeniowej, aktywność fizyczną, parametry urodynamiczne oraz parametry wydolności nerek. Autorzy, jako pierwsi, opisują czynność dolnych dróg moczowych u dzieci z przepukliną oponowo-rdzeniową w odniesieniu do poziomu uszkodzenia i aktywności fizycznej. Nie znaleziono różnic w parametrach urodynamicznych i rodzaju neurogenności pęcherza w zależności od aktywności ruchowej pacjentów, a jednocześnie zwrócono uwagę na zależność filtracji kłębkowej (glomerular filtration rate - GFR) od parametrów urodynamicznych pęcherza. Najczęściej stwierdzaną nieprawidłowością w badaniach urodynamicznych, we wszystkich grupach pacjentów niezależnie od poziomu uszkodzenia, aktywności fizycznej i stosowania cewnikowania, była nadczynność wypieracza. Obserwacje te pozwoliły na bardzo istotne sformułowanie, że nawet dzieci z niskim poziomem uszkodzenia rdzenia, chodzące, mogą mieć zaburzenia czynności pęcherza prowadzące do pogarszania się funkcji nerek.

Przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe doktor nauk medycznych Agaty Korzenieckiej-Kozerskiej, zatytułowane: „Nowe czynniki zaburzające funkcje układu moczowego u dzieci z nietrzymaniem moczu” oceniam pozytywnie, choć nie bez uwag. Uderza szeroki horyzont spojrzenia na zagadnienie neurogennej dysfunkcji pęcherza i jej wpływu na czynność górnych dróg moczowych u dzieci z wadą dysraficzną kręgosłupa.

Zgromadzony materiał badawczy pozwolił na potwierdzenie istniejących oraz wysunięcie oryginalnych spostrzeżeń dotyczących czynników wpływających na stan górnych i dolnych dróg moczowych u dzieci z neurogeną dysfunkcją pęcherza lub nadczynnością wypieracza występującą na podłożu nieneurogenym.

Oparte o staranną analizę materiału wnioski, świadczą zarówno o praktycznej jak i teoretycznej wiedzy autorki umożliwiającej naukową analizę problemów klinicznych i potwierdzają, że dr n. med. Agata Korzeniecka-Kozerska jest dojrzałym pracownikiem naukowym w zakresie medycyny klinicznej.

III. Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy dr n. med. Agaty Korzenieckiej-Kozerskiej obejmuje 77 prac naukowych. Prace oryginalne, opublikowane w recenzowanych czasopismach, stanowią 38 pozycji o łącznej punktacji *Impact Factor* 26,896 i MNiSW 484. Indeks cytowań wg Web of Science wynosi: All Databases – 38, Core Collection – 26.

Habilitantka jest też autorem 39 komunikatów zjazdowych, z czego 13 prezentowanych było na kongresach międzynarodowych i 26 na krajowych. Doniesienia te publikowane były w postaci streszczeń w recenzowanych czasopismach lub w materiałach zjazdowych. Ponadto jest współautorem 1 monografii.

Od początku pracy zawodowej dr Agata Korzeniecka-Kozerska koncentrowała się na zagadnieniach dotyczących zaburzeń czynności nerek i pęcherza. Rezultaty tych zainteresowań stały się podstawą do napisania i ogłoszenia rozprawy doktorskiej obronionej w 2004 roku, pt: „Ocena wyników uroflometrii i cystometrii u dzieci z pierwotnym moczeniem nocnym w zależności od wieku”.

Prowadzone badania kliniczne skutkowały powstawaniem publikacji dotyczących nietrzymania moczu u dzieci, a szczególnie monosymptomatycznego moczenia nocnego oraz neurogennej dysfunkcji pęcherza.

Wśród publikacji związanych z etiologią zaburzeń oddawania moczu u dzieci z monosymptomatycznym moczeniem nocnym, na szczególne wyróżnienie zasługuje praca pt: „Ocena czynności dolnych dróg moczowych u dzieci z monosymptomatycznym moczeniem nocnym”, opublikowana w 2008 roku, w Polskim Merkuriuszu Lekarskim. Zwraca ona uwagę na potrzebę wczesnej diagnostyki i leczenia zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych, ponieważ pozwala to na szybsze ustąpienie moczenia nocnego i uniknięcie niekorzystnych powikłań w sferze psychicznej dziecka.

Innym ważnym zagadnieniem pozostającym w kręgu zainteresowań habilitantki jest problematyka związana z epidemiologią i czynnością układu moczowego u dzieci z pęcherzem neurogennym. Habilitantka podjęła próbę klinicznej oceny pacjentów z pęcherzem neurogennym w aspekcie czynności nerek i wyniki swojej pracy opublikowała w artykule:

”Clinical characteristics of children with neurogenic bladder due to meningomyelocele – eighteen-year retrospective study”, który ukazał się w 2015 roku, w czasopiśmie *Pediatrica Polska*. Zwraca uwagę na złożoność następstw wady, jaką jest przepuklina oponoworzeniowa i konieczność zastosowania wielospecjalistycznej opieki, mając na względzie fakt, że jednym z najcięższych powikłań pęcherza neurogennego jest niewydolność nerek. Problematyka ta jest także przedmiotem innej pracy zatytułowanej: „Ocena czynności nerek u dzieci cewnikowanych z pęcherzem neurogennym po operacji przepukliny oponoworzeniowej”, która wykazuje celowość, a wręcz konieczność opróżniania pęcherza poprzez systematyczne cewnikowanie (tzw. czyste przerywane cewnikowanie), albowiem zapobiega ono uszkodzeniu nerek i chroni pacjentów przed pogorszeniem jakości życia w przypadku konieczności leczenia nerkozastępczego. Ta ostatnia praca jest częścią pracy zbiorowej pod redakcją E. Krajewskiej-Kułak, C.R. Łukaszuk, J. Lewko i W. Kułaka pt.: „W drodze do brzegu życia”.

Szczególne miejsce w kręgu zainteresowań doktor Korzenieckiej-Kozerskiej zajmują zagadnienia związane z badaniami urodynamicznymi u dzieci. Dzięki doświadczeniu klinicznemu potrafił powiązać zaburzenia czynnościowe pęcherza moczowego z wadami anatomicznymi i zakażeniami układu moczowego. Prace takie, jak: „Analiza przebiegu odpływów pęcherzowo-moczowodowych (OPM) u dzieci” i „Evaluation of bladder instability in children with recurrent urinary tract infections” dały cenne praktyczne wskazówki dla postępowania diagnostycznego i terapeutycznego.

Habilitantka, będąc nefrologiem dziecięcym, pragnie poznać czynniki wpływające na procesy zapalne w nerkach i ryzyko włóknienia u dzieci z zakażeniami układu moczowego, wadami układu moczowego, kłębuszkowymi zapaleniami nerek i nadciśnieniem. Interesuje się zaburzeniami metabolicznymi w kamicy układu moczowego u dzieci. Jest pierwszą autorką lub współautorką wielu prac poświęconych tej tematyce.

Oceniając dorobek habilitantki, należy podkreślić jej aktywny udział w 17 projektach badawczych i to zarówno uczelnianych (15), jak i międzyuczelnianych (2), z czego w 9 jako kierownik projektu.

Całokształt dorobku naukowego dr n. med. Agaty Korzenieckiej-Kozerskiej wskazuje na wielostronne zainteresowania oraz zapał do badań klinicznych. Wiele jej prac ma znaczenie poznawcze nie tylko w skali krajowej, ale i międzynarodowej, czego wykładnikiem jest ich prezentacja na międzynarodowych kongresach i publikacje w renomowanych czasopismach zagranicznych. Prace są dobrze zaplanowane, rzeczowo przeprowadzone i należycie udokumentowane. Wnioskując z dotychczasowego dorobku naukowego należy

przyjąć, że dalsza działalność badawcza rokuje nowe osiągnięcia naukowe.

IV. Działalność dydaktyczno - organizatorska

Doktor Agata Korzeniecka-Kozerska bierze czynny udział w pracy dydaktycznej od początku swojej pracy zawodowej. W Klinice Pediatrii i Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku pełni funkcję osoby odpowiedzialnej za dydaktykę. Prowadzi zajęcia ze studentami zarówno w języku polskim, jak i angielskim. Współpracuje przy opracowywaniu planów i programów nauczania dla studentów III i IV roku Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim. Jest opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Pediatrii i Nefrologii, w którym powstają prace prezentowane na konferencjach naukowych w kraju i za granicą, odnosząc sukcesy (dwie nagrody na Konferencji Młodych Naukowców w Koszycach). W latach 2013-2015, brała udział w pracach jury w czasie organizowanych corocznie Białystok International Medical Congress for Young Scientists.

Prowadzi wykłady z zakresu nefrologii na kursach doskonalących dla lekarzy pediatrów. W Niepaństwowej Wyższej Szkole Pedagogicznej w Białymstoku, prowadzi wykłady z zakresu: „Edukacja i Promocja Zdrowia”, „Medycyna Społeczna”, „Zdrowie Publiczne”, „Biomedyczne Podstawy Rozwoju i Wychowania” oraz „Podstawy Pierwszej Pomocy”.

Jest opiekunem 2 lekarzy w trakcie specjalizacji w dziedzinie pediatrii oraz promotorem 3 prac magisterskich i 3 prac licencjackich. Ponadto recenzowała 2 prace magisterskie i 2 prace licencjackie. Była recenzentem artykułów publikowanych w czasopiśmie: Irish Journal of Medical Science, Journal of Public Health i Pediatric Nephrology.

Dr n. med. Agata Korzeniecka-Kozerska brała czynny udział w wielu konferencjach, zjazdach i kongresach naukowych w kraju (13) i za granicą (8). Była organizatorem i współorganizatorem 3 konferencji naukowych, które odbyły się w Polsce.

Niewątpliwie godny odnotowania jest fakt uzyskania przez habilitantkę, w latach 2006 – 2013, sześciu nagród przyznawanych przez Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, za wybitne osiągnięcia naukowe w danym roku akademickim.

Habilitantka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej, International Pediatric Nephrology Association (IPNA), International Continence Society

(ICS) oraz członkiem założycielem Stowarzyszenia Pomocy Dzieciom z Moczeniem Nocnym „Dobra Nocka”.

V. Wnioski końcowe

Sylwetkę dr n. med. Agaty Korzenieckiej-Kozerskiej oceniam niezwykle pozytywnie. Z zawodowego punktu widzenia jest lekarzem o szerokich zainteresowaniach zawodowych. Ma znaczny liczbowo i znaczący dorobek naukowy, zarówno z punktu widzenia poznawczego, jak i wartościowych zastosowań praktycznych. Całokształt dorobku naukowego oraz praca habilitacyjna pt.: „Nowe czynniki zaburzające funkcje układu moczowego u dzieci z nietrzymaniem moczu”, świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu autorki do samodzielnej pracy naukowej. Praca habilitacyjna, poprzez opracowanie i wiarygodną analizę przedstawionego materiału oraz wytyczenie kierunków dalszych poszukiwań badawczych, stanowi istotny wkład w rozwój wiedzy o czynności pęcherza.

Biorąc ponadto pod uwagę pracowitość oraz sumienność w prowadzeniu pracy naukowej, uważam, że nadanie stopnia doktora habilitowanego doktor nauk medycznych Agacie Korzenieckiej-Kozerskiej jest uzasadnione i stawiam wniosek o Jej dopuszczenie do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Małgorzata Zako - Wtrowska