UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych

Kierownik dr. hab. Leszek Szenborn prof. nadzw.

Wasze pismo z dnia:	Wasz znak:	Nasz znak	Data:
07.11.2016	DWL-551/2016	Wk-18/..../16	31.12.2016.

Prof. dr hab. Irina Kowalska
Dziekan Wydziału Lekarskiego
z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania
w Języku Angielskim UM w Białymstoku

Recenzja rozprawy naukowej

w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplina medycyna

pt. ***„Aspekty epidemiologiczne i kliniczne zakażeń rotawirusowych u dzieci hospitalizowanych w Uniwersyteckim Dziecięcym Szpitalu Klinicznym w Białymstoku w latach 2011-2013"***

lek.med. Marleny Waszkiewicz-Stojdy

promotor

Dr hab. n. med. Artur Sulik

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Dzieci

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ul. Chałubińskiego 2-2a 50-368 Wrocław
T: +48 71 770 31 51 F: +48 71 770 31 52 kpi@spsk1.com.pl www.umed.wroc.pl

Opis treści rozprawy

Rozprawa składa się ze **wstępnej części** zwanej przez Autorkę „Wstępem", co jest wykładem wyjaśniającym definicje obranego przedmiotu badań oraz przedstawieniem czynników etiologicznych, ogólnej i regionalnej sytuacji epidemiologicznej, postaci klinicznych, problemu zakażeń wewnątrzszpitalnych, zagadnień dotyczących współczesnej diagnostyki laboratoryjnej i profilaktyki zakażeń rotawirusowych.

Celem rozprawy była analiza zachorowań na zakażenia rotawirusowe przewodu pokarmowego wśród dzieci hospitalizowanych w Uniwersyteckim Dziecięcym Szpitalu Klinicznym w Białymstoku, a w szczególności udział rotawirusów i ich genotypów, jako czynnika etiologicznego ostrej biegunki, w tym zakażeń szpitalnych; ocena sezonowości zachorowań i struktury wiekowej pacjentów; analiza przebiegu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych w porównaniu do pacjentów z biegunką adeno- i norowirusową;
Podjęcie przez Doktorantkę zadania uważam za działania trafne i potrzebne.

Czwarty rozdział rozprawy zawiera zasadniczą treść pt. **Materiał i metody.**

Przedmiotem prospektywnej analizy było 2225 pacjentów z biegunką, w tym 735 przypadków wywołanej rotawirusami, 125 norowirusami i 67 adenowirusami. Ostatecznie, po zredukowaniu grupy rotawirusowej do 101 przypadków, do analizy statystycznej zakwalifikowano 293 dzieci. Dane poddane analizie gromadzone były w systemie informatycznym SOLMED. Etiologia biegunek potwierdzana była testami antygenowymi w zakładzie Laboratoryjnej Diagnostyki Pediatrycznej. Badania molekularne wykonano w 48 próbkach w zebranych w ciągu 6 miesięcy (8 na miesiąc) w zakładzie Diagnostyki Mikrobiologicznej i Immunologii Infekcyjnej UM w Białymstoku.

Zastosowane **metody statystyczne** były odpowiednie do przeprowadzonych analiz, a ich dobór poprzedzony został sprawdzeniem normalności rozkładu zmiennych. Większość wyników jest przedstawiona z użyciem statystyki opisowej. Wybrane wyniki poddano analizie statystycznej odpowiednio do rozkładu zmiennych, charakteru badanych parametrów i liczebności badanych zmiennych.

Piąty rozdział rozprawy pt. „Wyniki obserwacji" przedstawia wyniki badań - są one zestawione w 3 podrozdziałach zawierających 31 tabel i 31rycin w tym 29 wykresów oraz dwie ilustracje. Dane przedstawione w większości tabel są następnie przedstawione na wykresach i przedstawiają szczegółowo analizowane cechy.

Zawartość tabeli oraz opis tekstowy tych wyników wskazują na: 1/ etiologię ostrych biegunek, pośród których rotawirusy w badanych latach stanowiły przyczynę od 25-42% , średnio 33%, 2/ wybitną sezonowość biegunek rotawirusowych od grudnia do maja, ze szczytem w marcu; 3/ częstsze występowania zakażeń w pierwszych dwóch latach życia, niezależnie od etiologii; 4/ znamiennie częstsze występowanie wymiotów w zakażeniach rota i noro w porównaniu z adenowirusami; 5/ znamiennie wyższą temperaturę ciała w zakażenia rotawirusowych; 6/wolniejszą dynamikę zakażenia wirusowego; 7/ znamiennie dłuższą potrzebę hospitalizacji w zakażeniach rota w porównaniu z noro; 8/ znamiennie wyższą leukocytozę w zakażeniach adeno w porównaniu z rota; 9/ częstsze występowanie podwyższonej aktywności ASpAT niż ALAT; 10/ niezależność rodzaju odwodnienia od etiologii; 11/ częstsze występowanie hipokaliemii w zakażeniach rota; 12/ częstsze zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej w zakażeniach rota.

Zakażenia przewodu pokarmowego stanowiły 60,3% zakażeń szpitalnych w analizowanym okresie, w tym o etiologii rota- 48,9% (80% pośród zakażeń jelitowych), noro- 3,34% oraz adenowirusowe 0,63%. Występowały one w zimnej porze roku, w przeważającej części na oddziałach niezabiegowych i niezależnie od płci pacjentów.

Badania molekularne: w 27/48 próbek zidentyfikowano podtyp G a w 46/48 podtyp P. Dominujacym genotypem był G9P[8] wykazany w 18/27 próbkach oraz G4P[8] u 8 i G1P[8] u jednego dziecka. Niezidentyfikowano genotypy w 43,8% próbek.

W rozdziale 6. rozprawy (**Omówienie wyników i dyskusja**) Autorka omawia wyniki swoich badań porównując je z wynikami innych autorów. Wyniki autorki w większości znajdują odzwierciedlenie w publikacjach innych autorów.

Rozprawę kończy 5 **wniosków,** które zawierają skrótowo podane wyniki badań i wskazują na:

- dominującą rolę zakażeń rotawirusowych, jako przyczyny zakażeń przewodu pokarmowego oraz zakażeń szpitalnych na oddziałach niezabiegowych u dzieci.
- sezonowość biegunek wirusowych u dzieci,
- małą przydatność objawów klinicznych w różnicowaniu etiologii biegunek
- istotnie wpływ zakażenia rotawirusowego na częstsze występowanie zaburzeń ogólnoustrojowych niż w zakażeniach noro i adenowirusowych.
- dominację genotypu G9P[8], jako dominującej przyczynie biegunek w regionie Białegostoku latach 2011-13.

Piśmiennictwo składa się z 169 pozycji, które celowo odnoszą się do tekstu

Uwagi recenzenta

Część teoretyczna zawarta we wstępie jest dobrze opracowana i odpowiada potrzebom części badawczej, gdyż wprowadza czytelnika w zagadnienia konieczne do prawidłowego zrozumienia rozprawy w szczególności w zakresie epidemiologii, patogenezy, leczenia i profilaktyki. Autorka wykazała dobrą wiedzę teoretyczną w dziedzinie pracy.

Celowość opracowania obranego tematu jest duża, przede wszystkim dla praktyki klinicznej oraz służb epidemiologicznych. Jest to prospektywna, wieloczynnikowa analiza danych pozyskanych od dzieci z ostrą biegunką, zebranych w ciągu 3 lat badań, z ograniczonego geograficznie terenu. Szczególne znaczenie mają wykazanie roli zakażeń rotawirusowych, jako dominującego czyznnika zakażeń szpitalnych oraz oznaczenie genotypów, co stanowi wkład do ogólnoświatowej wiedzy o epidemiologii zakażeń rotawirusowych.

Metodyka badań jest uzasadniona specyfiką pracy nadzoru epidemiologicznego i ograniczona rodzajem dostępnych danych. W opisie metody losowej kwalifikacji próbek do badania genotypów nie uwzględniono pochodzenia od pacjentów zakażonych środowiskowo oraz zakażonych wewnątrzszpitalnie.

Wyniki badań są przede wszystkim przedstawiane za pomocą statystyk opisowych, przedstawienia median i zakresów oraz zbadania istotności różnic odpowiednimi metodami statystycznymi. Moje zastrzeżenia dotyczą: w rozdziale 5.1.7. w analizie gorączki nie ma informacji, ile dzieci miało temperaturę uznawaną za gorączkę tj. >38,5 stopnia C, co w przypadku zakażeń rotawirusowych omawiane jest następnie w dyskusji. W rozdziale 5.1.10 niestosownie używa się pojęcia „enzymów wątrobowych", powinno być „aminotransferaz".

Omówienie własnych badań i ich porównanie z pracami innych autorów jest wystarczające.
Moje zastrzeżenia dotyczą następujących nieścisłości:
Str. 59: obecność szczepionki w narodowym programie szczepień nie jest równoważna ze statusem szczepienia obowiązkowego; w zdaniu oceniającym „spadek liczby hospitalizacji od .,.. do.. - chodziło o ich redukcję o x%;
Str. 60: zaskakuje wymienianie „wiatru" jako czynnika wpływającego na sezonowość zakażeń, przy braku informacji o cechach fizykochemicznych czynnika zakaźnego tj. łatwości

szerzenia się zakażeń (w tym uporczywego wydalania wirusów, po przebyciu ostrego okresu choroby), odporności rotawirusów na działanie czynników zewnętrznych i antyseptycznych, minimalnej dawce wirusów wywołujących zakażenie oraz potrzebie korzystania z instytucji ochrony zdrowia z powodu sezonowych, epidemicznych zakażeń układu oddechowego. W strefie tropikalnej i subtropikalnej zakażenie wirusami grypy, podobnie jak rotawirusami występują całorocznie bez sezonowości.

Autorka dwukrotnie omawia dane, które nie zostały przedstawione w rozdziale „Wyniki": tj. o występowaniu gorączki > 38,5 stopnia (str. 62) oraz o ciężkości zakażenia rotawirusowego u włączonych do badania pacjentów (str.66). Również komentarz o lepszej zgłaszalności zakażeń szpitalnych w poszczególnych latach nie jest uprawniony dostępnymi wynikami własnymi. Wystarczyło porównać odsetek zakażeń rota w poszczególnych latach, w stosunku do zgłaszalności zakażeń szpitalnych w ogóle. Na stronie 66 znajduję także nieuprawnioną interpretację wyników ze strony 31. Wymioty w zakażeniach norowirusowych występowały nawet częściej (67,2%) niż w rotawirusowych, a jest zinterpretowane odwrotnie ze wskazaniem na istotność. W akapicie o genotypach (str.67) nie omówiono faktu, że pobrane losowo, wg algorytmu 48 próbki kału pochodzą w istocie tylko z jednego sezonu epidemicznego 2012/13 oraz czy próbki pochodziły od pacjentów z zakażeniami szpitalnymi. Brakuje także akapitu o skuteczności dostępnych w Polsce szczepionek wobec wykazanych genotypów rotawirusów.

Wnioski są sformułowane w formie 5 stwierdzeń i odpowiadają na pytania zadane na wstępie pracy.

Piśmiennictwo jest w pełni wykorzystane i odpowiednio dobrane do tematu rozprawy.

W ostatecznej ocenie pracy

Za mocne strony rozprawy uważam wartość naukową rozprawy (wybór tematu i postawionych celów), skrupulatne przeanalizowanie wszystkich dostępnych danych, wykazanie znaczenia zakażeń rotawirusowych, jako przyczyny zakażeń wewnątrzszpitalnych oraz rodzaju genotypów rotawirusów krążących w jednym sezonie epidemicznych na określonym terenie.

Jako słabości, odnotowuję za mało krytyczne stanowisko wobec zaobserwowanych zjawisk w sensie znaczenia stwierdzanych objawów i wyników laboratoryjnych dla praktyki lekarskiej oraz szczegółowo wymienione powyżej niedociągnięcia.

Rozprawa odpowiada wymogom stawianym przy promocji na stopień doktora nauk medycznych zgodnie z odp. Ustawą.

Na tej podstawie stawiam wniosek do Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim UM w Białymstoku o dalsze postępowanie w sprawie nadania stopnia naukowego doktora nauk medycznych lek. med. Marlenie Waszkiewicz-Stojdzie

Recenzent dr med. hab. Leszek Szenborn prof. nadzw.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII
I CHORÓB INFEKCYJNYCH
kierownik

dr hab. Leszek Szenborn prof. nadzw.