



**CENTRUM MEDYCZNE KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO
Klinika Pediatrii**

01-813 Warszawa, Marymoncka 99/103

Kliniczny Oddział Pediatriczny; Szpital Bielański im ks. J. Popiełuszki

01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80

e-mail: tjackowska@cmkp.edu.pl; tel/fax: 22 864 11 67

Warszawa, 04.09.2019

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Lek. med. Anna Falszewska

pt: "Metody oceny stopnia odwodnienia u dzieci z ostrą biegunką"

W Europie ostra biegunka jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji u dzieci do 3 roku życia. Przyczyną hospitalizacji jest odwodnienie o różnym stopniu nasilenia. Podstawowym leczeniem jest podaż doustnych płynów nawadniających o zmniejszonej osmolarności, w przypadku niepowodzenia nawadnianie enteralne przez sondę nosowo-żołądkową, a w ostateczności nawadnianie dożylnie. Istotnym elementem leczenia jest prawidłowe żywienie. Karmienie piersią powinno być kontynuowane przez cały czas trwania terapii nawadniającej. Dieta odpowiednia dla wieku powinna być dołączana w trakcie lub niezwłocznie po okresie wstępnego nawodnienia. U dzieci hospitalizowanych, które nie są karmione piersią, można rozważyć zastosowanie diety bezlaktozowej. Wskazania do stosowania leków są ograniczone. Można rozważyć stosowanie probiotyków o udokumentowanym działaniu (przede wszystkim *Lactobacillus rhamnosus* GG i *Saccharomyces boulardii*), racekadotrylu (lek o działaniu hamującym wydzielanie) lub smektynu dwuoktanościennego (lek o działaniu adsorpcyjnym). Antybiotyki nie powinny być stosowane rutynowo.

Odwodnienie w przebiegu ostrej biegunki stanowi jedno z najczęstszych i najpoważniejszych powikłań. Odpowiednia ocena stanu odwodnienia jest kluczowa w celu ustalenia postępowania, konieczności hospitalizacji. Powszechnie uznanym złotym standardem w ocenie stopnia odwodnienia jest procentowy ubytek masy ciała. W codziennej praktyce jest jednak rzadko stosowany z powodu braku informacji o masie ciała tuż sprzed zachorowaniem. Stopień odwodnienia praktycznie oceniamy na podstawie objawów klinicznych, wydłużonego czasu powrotu kapilarnego, oceny napięcia skóry, toru oddychania.

Od kilkunastu lat podejmowane są próby opracowania czulej i swoistej skali do oceny stopnia odwodnienia, łączącej dane z wywiadu i objawy stwierdzane w badaniu fizykalnym. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (*European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN*) oraz Europejskiego Towarzystwa Chorób Infekcyjnych Dzieci (*European Society of Paediatric Infectious Diseases, ESPID*) zalecają stosowanie Klinicznej Skali Odwodnienia (*Clinical Dehydration Scale*). Ograniczone, ale mocne dane przemawiają za stosowaniem skali Vesikariego. Jej przydatność kliniczna jest jednak niewielka, stosuje się ją głównie w badaniach naukowych. Wśród laboratoryjnych metod oceny stopnia odwodnienia jedynie prawidłowe stężenie wodorowęglanów zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia odwodnienia >5% ubytku masy ciała.

Założenia i cele pracy doktorantki to poszukiwanie narzędzi ułatwiających precyzyjną ocenę stopnia odwodnienia, gdyż prawidłowe oszacowanie jego ciężkości przekłada się na sposób postępowania.

Na pracę doktorską składają się cztery publikacje, w tym dwie w j. angielskim opublikowane w *Eur J Pediatr* (IF-2,24 w 2017 roku) i *Arch Dis Child* (IF-3,158) i dwie opublikowane w czasopiśmie polskich: *Zakażenia XXI wieku* i *Standardy Medyczne/Pediatrics*. Prace zostały opublikowane w latach 2017-2019, a sumaryczna punktacja MNiSW z 2019 roku wynosi 210 punktów (70+140). We wszystkich publikacjach doktorantka jest pierwszym autorem.

1. Falszewska A, Szajewska H. Ostra biegunka infekcyjna u dzieci – co mówią aktualne dane? *Zakażenia XXI wieku*. 2018; 1(2):79–87.
doi:10.31350/zakazenia/2018/2/ZZ2018011.
2. Falszewska A, Dziechciarz P, Szajewska H. Diagnostic accuracy of clinical dehydration scales in children. *Eur J Pediatr*, 2017 Aug;176(8):1021-1026. doi: 10.1007/s00431-017-2942-8. Epub 2017 Jun 1.
3. Falszewska A, Szajewska H, Dziechciarz P. Diagnostic accuracy of three clinical dehydration scales: a systematic review. *Arch Dis Child*, 2018 Apr;103(4):383-388. doi: 10.1136/archdischild-2017-313762. Epub 2017 Oct 31.
4. Falszewska A, Dziechciarz P, Szajewska H. Wartość diagnostyczna parametrów laboratoryjnych w ocenie odwodnienia – przegląd systematyczny. *Standardy Medyczne/Pediatrics*, 2019, T. 16, DOI:10.17443/SMP2019.16.04

W pierwszej poglądowej pracy „Ostra biegunka infekcyjna u dzieci – co mówią aktualne dane”, opublikowanej w czasopiśmie Zakażenia XXI wieku w 2018, doktorantka omawia epidemiologię obraz kliniczny, postępowanie i wskazania do hospitalizacji u dziecka z ostrą biegunką w zależności od czynnika etiologicznego i stanu klinicznego. Omawia aktualnie stosowane skale do oceny klinicznej stopnia odwodnienia oraz aktualne wytyczne diagnostyki mikrobiologicznej i laboratoryjnej biegunki, postępowanie lecznicze (nawodnienie doustne, dożylne, zalecane leki w zależności od mechanizmu działania, probiotyki, wskazania do podawania antybiotyków) zgodnie z wytycznymi ESPGHAN i ESPID oraz Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Infekcyjnych (*Infection Diseases Society of America, ISDA*).

W drugiej oryginalnej pracy, będącej przeglądem systematycznym „Wartość diagnostyczna parametrów laboratoryjnych w ocenie odwodnienia – przegląd systematyczny”, opublikowanej w Standardach Medycznych (Pediatrics) w 2019 roku, doktorantka przeszukując 3 bazy danych [*Medline (przez PubMed)*, *EMBASE* oraz *Cochrane Library*] i 2 rejestry badań klinicznych, jak również piśmiennictwo dołączone do zakwalifikowanych badań poddała ostatecznie analizie 8 badań, w których uczestniczyło 870 pacjentów. Doktorantka oceniła wartość diagnostyczną 8 testów laboratoryjnych: azot mocznika (ang. *blood urea nitrogen, BUN*)/mocznik, wodorowęglany, pH, niedobór zasad, kwas moczowy w surowicy, kreatyninę, końcowo-wydechowe stężenie dwutlenku węgla, ciężar właściwy moczu. Większość badań nie potwierdzała skuteczności diagnostycznej powyższych parametrów w ocenie stopnia odwodnienia. Z przeglądu systematycznego doktorantka wysunęła wniosek, że nie zaleca się stosowania pojedynczych testów laboratoryjnych ani ich kombinacji jako jedyne sposobu do oceny stopnia odwodnienia u dzieci z ostrą biegunką.

Publikacja "*Diagnostic accuracy of clinical dehydration scales in children*", opublikowana w 2017 roku w *Eur J Pediatr* dotyczyła oceny dokładności diagnostycznej Klinicznej Skali Odwodnienia (*Clinical Dehydration Scale; CDS*), skali opracowanej przez Światową Organizację Zdrowia (*WHO*) oraz skali *Gorelicka* do oceny odwodnienia u dzieci. Było to prospektywne, obserwacyjne badanie przeprowadzone między październikiem 2014, a grudniem 2016 roku u dzieci z ostrą biegunką w wieku od 1 miesiąca do 5 roku życia. Po przyjęciu do szpitala rejestrowano masę każdego pacjenta i oceniano stopień odwodnienia na podstawie w/w trzech skal. Wzorcem odniesienia była procentowa zmiana masy ciała stwierdzana na

podstawie różnicy między masą w dniu wypisu oraz w dniu przyjęcia. Oceniano czułość, swoistość, dodatni i ujemny współczynnik wiarygodności (*Likelihood Ratio*; LR). Ze 128 dzieci włączonych do badania pełne dane uzyskano od 118 pacjentów, których włączono do analizy. Większość dzieci nie była odwodniona lub miała odwodnienie w stopniu lekkim. Tylko Kliniczna Skala Odwodnienia (CDS) wykazała ograniczoną wartość w potwierdzeniu rozpoznania odwodnienia $\geq 6\%$ (dodatni LR 3,9, 95% CI: 1,1 do 9,1), ale nie była wystarczająco wiarygodna, aby takie odwodnienie wykluczyć (ujemny LR 0,6, 95% CI: 0,2 do 0,99). Autorka podsumowuje, że w badanej kohorcie Kliniczna Skala Odwodnienia (CDS) miała ograniczoną wartość diagnostyczną w przypadku silnego odwodnienia u dzieci z biegunką, ale nie była przydatna w stwierdzeniu lub wykluczeniu braku odwodnienia ($< 3\%$) czy niewielkiego odwodnienia (3-6%). Skale WHO i Gorelick nie były pomocne w ocenie odwodnienia. Autorka podkreśla, że otrzymane wyniki były przeprowadzone w Polsce, czyli w kraju rozwiniętym i nie powinno się je przenosić do krajów rozwijających.

Publikacja "*Diagnostic accuracy of three clinical dehydration scales: a systematic review*", opublikowana w 2018 roku w Arch Dis Child stanowiła podsumowanie dotychczasowych danych naukowych oceniających skuteczność diagnostyczną trzech skal: Klinicznej Skali Odwodnienia (CDS), skali WHO i Gorelicka u dzieci z biegunką. Analizie poddano trzy bazy danych, dwa rejestry badań klinicznych i publikacje z analizowanych artykułów. Wzorcem odniesienia była procent utraty masy ciała. Głównymi analizowanymi wynikami były czułość, swoistość oraz dodatni i ujemny współczynnik wiarygodności (LR). Ostatecznie uwzględniono dziesięć badań. Na podstawie przeglądu systematycznego wysunięto wniosek, że w krajach o wysokim dochodzie Kliniczna Skala Odwodnienia (CDS) może pomóc w ocenie odwodnienia od umiarkowanego do ciężkiego ($\geq 6\%$) (dodatni współczynnik wiarygodności wynosił 3,9–11,79) ale miała ograniczoną wartość w zakresie jego wykluczenia (ujemne LR 0,55–0,71). W krajach o niskim dochodzie Kliniczna Skala Odwodnienia (CDS) wykazywała ograniczoną wartość zarówno w zakresie potwierdzenia jak i wykluczania umiarkowanego i ciężkiego odwodnienia. W krajach o wysokim jak i niskim dochodzie Kliniczna Skala Odwodnienia (CDS) nie wykazywały przydatności diagnostycznej przy braku odwodnienia ($< 3\%$) jak i niewielkim odwodnieniu (3%–6%). Skala WHO jak i Gorelicka nie wykazały żadnej lub miały ograniczoną skuteczność diagnostyczną w ocenie odwodnienia u dzieci z biegunką zarówno w krajach wysokim jak i niskim dochodzie.

Otrzymane wnioski z przeprowadzonego systematycznego przeglądu są spójne z wynikami badania oryginalnego autorki.

Otrzymane wnioski są niezwykle ważne, bowiem wykazano, że dopóki nie będą dostępne bardziej wiarygodne skale do oceny odwodnienia u dzieci z biegunką to w Polsce użyteczna może być jedynie Kliniczna Skala Odwodnienia (CDS), celem zastosowania interwencji medycznej, czyli nawodnienia pacjenta. Autorka radzi, aby jednak zachować ostrożność, ponieważ dane z systematycznego przeglądu, pokazują na przydatność skali w przypadku odwodnienia od umiarkowanego do ciężkiego (>6%), zaś w pozostałych przypadkach odwodnienia CDS ma niską dokładność diagnostyczną.

Doktorantka kończy swoją pracę doktorską podsumowaniem i trzema wnioskami, które wynikają z opublikowanych prac oraz odpowiadają na cele postawione w pracy. Niezwykle ważny jest rozdział omawiający kierunki dalszych badań, szczególnie sposobu oceny końcowej masy ciała w dniu wypisu pacjenta.

Publikacje, składające się na pracę doktorską, mają formę spójnego tematycznie zbioru czterech artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych. Te cztery publikacje to jedna oryginalna w j. angielskim, będąca wynikiem badania klinicznego, dwie inne prace oryginalne stanowią przegląd systematyczny (jedna w j. angielskim, a druga w j. polskim) oraz jedna praca pogładowa w j. polskim.

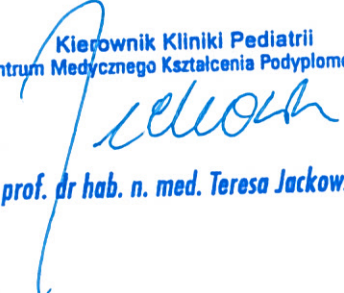
Prace oryginalne zostały opublikowane w czasopismach pediatrycznych o wysokim stopniu oddziaływania i są wysoko oceniane w środowisku pediatrycznym.

Rozprawa liczy 87 stron, opatrzona jest streszczeniem w j. polskim i angielskim i 28 pozycjami piśmiennictwa (nie podano jaki klucz zastosowano przy cytowaniu piśmiennictwa). Do pracy została dołączona zgoda Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na prowadzenie badań i oświadczenia współautorów publikacji.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13. Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz.595 z późniejszymi zmianami) w związku z art. 179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2019 roku. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 roku poz.1669 z późniejszymi zmianami).

Uważam, że wybór tematu pracy doktorskiej był słuszny, został dobrze opracowany i opublikowany w renomowanych czasopismach. Zatem wnioskuję do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. **Anny Falszewskiej** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Stawiam równocześnie wniosek o wyróżnienie pracy. Swoją decyzję uzasadniam faktem, że prace składające się na przewód doktorski były opublikowane, dwie z wysokim *Impact Factorem*. Ponadto uzyskane wyniki mają praktycznie zastosowanie.

Kierownik Kliniki Pediatrii
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

prof. dr hab. n. med. **Teresa Jackowska**