

Prof. dr hab. med. Leszek Szenborn  
Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych  
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu  
ul Chałubińskiego 2-2a  
50-369 Wrocław

Wrocław, dnia 01.10.2019

### **Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Anny Falszewskiej**

#### **„Metody oceny stopnia odwodnienia u dzieci z ostrą biegunką”**

Rozprawa doktorska oparta jest o spójny tematycznie poniższy cykl czterech publikacji

- 1. Anna Falszewska, Hanna Szajewska Ostra biegunka infekcyjna u dzieci – co mówią aktualne dane? Acute infectious diarrhea in children – what do current data show? Zakażenia XXI wieku. 2018;1(2):79–87. 5 pkt MNiSW/KBN**
- 2. 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. IF. 3,2 40 pkt MNiSW/KBN**
- 3. 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. IF 2,24 30 pkt MNiSW/KBN**
- 4. Anna Falszewska, Piotr Dziechciarz, Hanna Szajewska, Wartość diagnostyczna parametrów laboratoryjnych w ocenie odwodnienia – przegląd systematyczny Standardy Medyczne/Pediatrics, 2019, T. 16, DOI:10.17443/SMP2019.16.04 5. pkt MNiSW/KBN**

**Praca doktorska została wykonana w Klinice Pediatrii I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem prof. dr hab. Hanny Szajewskiej. Łączna punktacja cyklu wynosi 5,4 punktów IF oraz 80 pkt MNiSW/KBN**

Celem przedstawianej rozprawy była ocena różnych metod stopnia odwodnienia u dzieci z ostrą biegunką. Zbadano porównawczo wartość diagnostyczną trzech skal odwodnienia: 1.CDS (Clinical Dehydration Scale), 2.skali WHO (World Health Organisation) oraz 3.skali Gorelicka w określaniu stopnia odwodnienia. Rozprawa podejmuje ważny z punktu widzenia praktycznego temat, jakim jest wiarygodna ocena stopnia odwodnienia.

W pierwszej, wprowadzającej w zagadnienie ostrych biegunek infekcyjnych u dzieci, publikacji przedstawiono dane dotyczące epidemiologii, diagnostyki oraz zasad postępowania na podstawie wytycznych europejskich towarzystw ESPHAGAN i ESPID w zestawieniu z wytycznymi amerykańskimi (IDSA). Praca ta wyczerpująco wyjaśnia wszystkie aspekty obranego przedmiotu badań oraz przedstawia informacje i definicje dotyczące zagadnienia ostrych biegunek infekcyjnych u dzieci.

W kolejnych trzech oryginalnych publikacjach Doktorantka dostarczyła nowatorskie dane na temat przydatności różnych narzędzi diagnostycznych wykorzystywanych do oceny stopnia odwodnienia u małych dzieci. Doktorantka prowadziła przez 27 miesięcy prospektywne badanie obserwacyjne w grupie dzieci w wieku od 1 miesiąca do ukończenia 5 roku życia z objawami spełniającymi kryteria rozpoznania ostrej biegunki infekcyjnej. Pacjentami włączonymi do badania były dzieci po przyjęciu na oddział Szpitalny. Spośród 128 pacjentów włączonych do badania u 118 uzyskano komplet danych do dalszej analizy. U każdego pacjenta oceniano masę ciała. Następnie oceniano stopień odwodnienia na podstawie CDS, skali WHO oraz skali Gorelicka w określaniu stopnia odwodnienia w warunkach polskich. Testem referencyjnym był procent ubytków masy ciała stwierdzany na podstawie różnicy masy ciała z dnia wypisu oraz dnia przyjęcia. Głównymi punktami końcowymi były czułość, swoistość, dodatni oraz ujemny wskaźnik wiarygodności (LR-likelihood ratio). Stwierdzono, że CDS może być skuteczna w ocenie odwodnienia  $\geq 6\%$  (dodatni LR 3,9 95%CI 1,1-9,1) ale nie jest wystarczająco wiarygodna, by takie odwodnienie wykluczyć (ujemny LR 0,6 95%CI 0,2-0,99). Nie potwierdzono skuteczności diagnostycznej skal w stwierdzaniu i wykluczaniu braku ( $<3\%$ ) oraz niewielkiego odwodnienia. Nie potwierdzono także, by skala WHO była użytecznym narzędziem w wykrywaniu braku odwodnienia ( $<5\%$ ) lub odwodnienia w stopniu umiarkowanym (5-10%). Skala Gorelicka również nie była wiarygodna zarówno w potwierdzeniu, jak i wykluczeniu odwodnienia powyżej pięciu. W badaniu tylko ograniczona liczba dzieci była odwodniona powyżej 10%, co uniemożliwiało określenie wartości diagnostycznej skal w zakresie ciężkiego odwodnienia. Wyniki badań doktorantki były zgodne z publikacjami z innych krajów rozwiniętych.

Trzecia publikacja stanowi systematyczny przegląd piśmiennictwa światowego dotyczący skuteczności diagnostycznej tych samych trzech skal w ocenie stopnia odwodnienia u dzieci z ostrą biegunką. Doktorantka przeszukała trzy bazy i wybrała do analizy badania przeprowadzone u dzieci z niezłym żołądkowo-jelitowym, u których do oceny stopnia odwodnienia wykorzystywane były oceniane wcześniej trzy skale. Testem referencyjnym był procent ubytków masy ciała wyliczony na podstawie różnicy masy ciała przed i po terapii nawadniającej. Głównymi punktami końcowymi były czułość, swoistość, dodatni oraz ujemny wskaźnik wiarygodności. Do przeglądu włączono 10 badań. Na ich podstawie Doktorantka wykazała, że w krajach o wysokim dochodzie (w krajach rozwiniętych) CDS istotnie zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania umiarkowanego lub ciężkiego odwodnienia ( $\geq 6\%$ ). Miała ona jednak ograniczoną wartość w przypadku jego wykluczania. W krajach o niskim dochodzie (w krajach rozwijających się) CDS miała ograniczoną przydatność zarówno w potwierdzeniu jak i wykluczaniu umiarkowanego oraz ciężkiego odwodnienia. Niezależnie od regionu, w którym analizowano zastosowanie skali CDS, nie udowodniono jej skuteczności diagnostycznej w zakresie potwierdzania jak i wykluczenia braku odwodnienia ( $<3\%$ ) oraz niewielkiego odwodnienia (3- 6%). Skala WHO, niezależnie od ocenianego stopnia odwodnienia i kraju, w którym badanie było przeprowadzone, miała ograniczoną lub nie miała skuteczności diagnostycznej w ocenie stanu odwodnienia u dzieci z ostrą biegunką. Dane zgromadzone dotyczące skali Gorelicka, poza jednym wyjątkiem, również nie potwierdziły jej skuteczności diagnostycznej.

Ostatnia oryginalna praca doktorantki miała na celu podsumowanie dotychczasowych danych naukowych dotyczących wartości diagnostycznej wybranych parametrów

laboratoryjnych w ocenie stopnia odwodnienia u dzieci z ostrą biegunką. Doktorantka przeanalizowała aktualny stan trzech baz danych, jak również aktualne piśmiennictwo dołączone do zakwalifikowanych badań oraz rejestry badań klinicznych pod kątem przydatności różnych badań laboratoryjnych w ocenie stanu odwodnienia. Testem referencyjnym jak we wcześniejszych dwóch badaniach był procent ubytku masy ciała. Główne punkty końcowe stanowiły czułość, swoistość, dodatni oraz ujemny wskaźnik wiarygodności. Przeanalizowano osiem badań, w których uczestniczyło 870 pacjentów obejmujących. Doktorantka oceniła znaczenie diagnostyczne następujących badań diagnostycznych: azot mocznika, BUN/mocznik, wodorowęglany, pH, niedobór zasad, kwas moczowy w surowicy, kreatynina, końcowo-wydechowe stężenie dwutlenku węgla oraz ciężar właściwy moczu. Większość przeprowadzonych badań nie potwierdzała skuteczności w/w parametrów w ocenie stopnia odwodnienia. Niektóre pozytywne wyniki pojedynczych badań nie zostały potwierdzone w badaniach innych autorów. Analiza dostępnych danych naukowych nie dostarczyła dowodów na zalecanie stosowania pojedynczych testów laboratoryjnych ani ich kombinacji, jako jedyne sposobu oceny stopnia odwodnienia u dzieci z ostrą biegunkę

Pracę wieńczą trzy praktyczne wnioski:

1. Wyniki oryginalnego badania wskazują, że skala CDS może być przydatna w rozpoznawaniu odwodnienia w stopniu umiarkowanym lub ciężkim u dzieci z ostrą biegunką w krajach rozwiniętych, takich jak Polska. Nie potwierdzono natomiast skuteczności diagnostycznej skal WHO i Gorelicka.
2. Na podstawie przeglądu systematycznego piśmiennictwa stwierdzono, że CDS może być przydatna w rozpoznawaniu umiarkowanego lub ciężkiego odwodnienia ( $\geq 6\%$ ), ale tylko w krajach rozwiniętych. Nie potwierdzono natomiast skuteczności diagnostycznej skal WHO i Gorelicka w ocenie odwodnienia u dzieci z ostrym nieżytem żołądkowo-jelitowym.
3. Nie zaleca się stosowania pojedynczych testów laboratoryjnych, jak i ich kombinacji, jako jedyne sposobu oceny stopnia odwodnienia u dzieci z ostrą biegunką.

### **Ocena merytoryczna**

a/ Ostry nieżyt żołądkowo-jelitowy jest główną przyczyną hospitalizacji najmłodszych dzieci, a ostra biegunka stanowi drugą na świecie przyczynę po zapaleniach płuc przyczynę zgonów u dzieci do 5. roku życia. Nawet w warunkach europejskich na jedno dziecko przypada od 0,5 do 2 epizodów biegunki w ciągu roku. Odwodnienie w przebiegu biegunki jest najczęstszym i najpoważniejszym powikłaniem, a jego wiarygodna ocena i korekta ma zasadnicze znaczenie w postępowaniu klinicznym. Istnieje kilka sposobów oceny odwodnienia propagowane przez różne organizacje międzynarodowe lub zespoły autorów, których użyteczność została porównana i sprawdzona w warunkach polskich. Dlatego podjęcie przez doktorantkę tego bardzo ważnego tematu jest bardzo trafne i oryginalne.

b/ Uzyskane wyniki są niezwykle ważne, przede wszystkim dlatego, że pokazują ograniczenia we wnioskowaniu na podstawie propagowanych metod oceny odwodnienia. Za bardzo ważną uważam także krytyczną ocenę przez Doktorantkę sposobów wyznaczania „końcowej masy ciała” w badaniach klinicznych poświęconych ocenie stanu odwodnienia.

Poza „złotym standardem”, gdy znana jest masa ciała pacjenta sprzed zachorowania, stosowane sposoby są niewystarczająco jednolite i przez to mniej wiarygodne. Opracowanie, zwalidowanie i rozpowszechnienie nowego standardu postępowania umożliwiłoby bardziej wiarygodną ocenę przydatności metod służących do szacowania ubytków masy ciała. Uzyskane dane mogą mieć wpływ na praktykę medyczną w kraju i na świecie

c/ Rozprawa Doktorska lek. med. Anny Falszewskiej jest przygotowana perfekcyjnie pod względem formalno-językowym, stylistycznym i interpunkcyjnym. Nie zauważyłem żadnych niedociągnięć pod tym względem.

## **2. Ocena metodologiczna**

a/ Piśmiennictwo zaprezentowane w egzemplarzu dostarczonym mi do oceny, jak i w czterech oryginalnych doniesieniach, zawiera najnowsze pozycje literaturowe, jest dobrze dobrane i świadczy o osiągniętej przez Doktorantkę umiejętności wykorzystywania materiałów źródłowych do analizy swoich danych i porównywania ich z innymi punktami odniesienia.

b) Doktorantka posiada umiejętność trafnego i precyzyjnego formułowania problemów i hipotez. Zapoznanie się z Rozprawą Doktorską stanowiło przyjemność.

c/ Metody i narzędzia badawcze zostały prawidłowo dobrane do celów Rozprawy Doktorskiej. Doktorantka posiadała umiejętność prowadzenia prospektywnych badań klinicznych, wykonywania metaanaliz na podstawie przeglądu piśmiennictwa oraz analizy rejestrów badań klinicznych i stosowania w ocenie ich wyników właściwych metod statystycznych. Uważam, że Doktorantka wybrała optymalną metodykę badań dostępną dla swoich badań.

d/ Układ pracy i struktura podziału treści są jasne, przejrzyste i można powiedzieć perfekcyjne. Rozprawa zawarta jest na 80 stronach (w tym zawarte są reprinty cyklu publikacji) składa się z typowych rozdziałów (Streszczenia, Wstępu, Założeń i celów pracy, Reprintów cyklu doktorskiego, Podsumowania, Kierunki dalszych badań oraz Wniosków. Dodatkowo dostępna jest Bibliografia (28 właściwie dobranych pozycji).

Rozprawa doktorska i stanowiący jej część cykl publikacji jest ważnym wkładem w wiedzę na temat optymalizacji oceny stanu odwodnienia u dzieci z ostrą biegunką infekcyjną. Rozprawa dostarcza istotne dane na temat przydatności różnych narzędzi klinicznych w polskich i światowych realiach, zawiera znaczące aspekty praktyczne dla nauki, które można nazwać „practice changig research”. W ostatecznej ocenie pracy nie wnoszę krytycznych uwag.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art.179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2019 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz1669 z późn.zm.

Wobec powyższego Rozprawę Doktorską oceniam, jako bardzo wartościową i spełniającą wszystkie warunki pracy doktorskiej. Dlatego przedkładam wniosek o dopuszczenie lekarz Anny Falszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wnioskuję o jej wyróżnienie.

Wyróżnienie uzasadniam znaczeniem przeprowadzonych przez Doktorantkę badań o przydatności różnych narzędzi klinicznych do oceny stanu odwodnienia w przebiegu ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci w polskich i światowych realiach oraz praktycznym znaczeniem wyników dla nauki.

  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII  
I CHOROBY INFEKCYJNYCH  
kierownik  
prof. dr hab. Leszek Szenbom