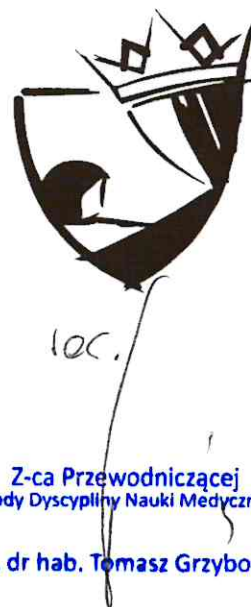




WARSZAWSKI UNIwersYTET MEDYCZNY  
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka



## Recenzja rozprawy doktorskiej

### 1. Uwagi wstępne

**Podstawa prawna:** LADL.5201.1691.2026

**Przedmiot oceny:** rozprawa doktorska mgr Katarzyny Muszyńskiej-Radskiej pt. „*Epidemiologia sepsy noworodkowej o wczesnym i późnym początku z oceną lekowrażliwości patogenów w sepsie wczesnej*”, wykonana pod kierunkiem dr hab. Iwony Sadowskiej-Krawczyńskiej, prof. UMK, w Katedrze Neonatologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

Przedłożona rozprawa ma charakter publikacyjny i opiera się na cyklu dwóch oryginalnych artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie *Journal of Clinical Medicine*, poświęconych epidemiologii sepsy noworodkowej oraz analizie lekowrażliwości patogenów odpowiedzialnych za sepsę o wczesnym początku.

### 2. Ocena ogólna i struktura pracy

Rozprawa liczy 57 stron i obejmuje 12 rozdziałów. Zawiera wprowadzenie teoretyczne, określenie celu pracy, omówienie publikacji stanowiących podstawę rozprawy, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo obejmujące 29 pozycji oraz dokumentację formalną dotyczącą współautorstwa i zgody komisji bioetycznej.

Układ pracy jest logiczny i przejrzysty. Część wprowadzająca, w sposób syntetyczny, przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący patofizjologii, epidemiologii, diagnostyki i leczenia sepsy u noworodków. Cele badawcze wynikają bezpośrednio z przedstawionego przeglądu piśmiennictwa. Konstrukcja rozprawy odpowiada standardom prac doktorskich opartych na cyklu publikacji.

Pod względem redakcyjnym praca została przygotowana starannie. Język jest poprawny, terminologia medyczna jest stosowana konsekwentnie, a wywód naukowy prowadzony jest w sposób uporządkowany. Nieliczne uchybienia redakcyjne mają charakter kosmetyczny i nie wpływają na wartość merytoryczną rozprawy.

### **3. Cel i przedmiot pracy oraz aktualność tematu**

Sepsa noworodkowa pozostaje jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności noworodków. Wynika to z faktu, że zakażenie u noworodków często występuje z niespecyficznymi objawami, a jego rozpoznanie jest trudne. Ryzyko sepsy jest najwyższe u wcześniaków, w tym noworodków o bardzo niskiej masie urodzeniowej, które mają niedojrzały układ odpornościowy. W związku z tym konieczne jest ciągłe monitorowanie oporności na antybiotyki, ponieważ patogeny wywołujące sepsę noworodkową oraz ich wrażliwość zmieniają się w czasie i w zależności od regionu. W piśmiennictwie odnotowano istotne przypadki oporności, takie jak częsta oporność *Escherichia coli* na ampicylinę u noworodków o bardzo niskiej masie urodzeniowej oraz znaczna oporność izolatów paciorkowców grupy B na klindamycynę, co bezpośrednio wpływa na wybór antybiotyków stosowanych empirycznie i w terapii celowanej. Wcześnieactwo jest najsilniejszym pojedynczym czynnikiem ryzyka sepsy o wczesnym początku; wskaźniki są odwrotnie proporcjonalne do wieku ciążowego, a częstość występowania sepsy wczesnej w Stanach Zjednoczonych wzrasta z około 0,5 na 1000 żywych urodzeń wśród noworodków urodzonych o czasie do 6 na 1000 przed 34 tygodniem ciąży i 32 na 1000 w okresie od 22 do 24 tygodnia. Polskich danych dotychczas brak. Wcześnieaki mają osłabione mechanizmy obronne organizmu, co

zwiększa ich podatność na zakażenia inwazyjne i pogarsza wyniki leczenia. Trudności diagnostyczne – wywiad, badanie fizykalne, morfologia krwi, liczba płytek krwi oraz pojedyncze biomarkery nie pozwalają w sposób wiarygodny wykluczyć sepsy, dlatego prawidłowo pobrany posiew krwi jest badaniem rozstrzygającym.

Sepsa przyczynia się do poważnych powikłań, w tym zapalenia opon mózgowych, niewydolności wielonarządowej, retinopatii wcześniaków, opóźnienia wzrostu, porażenia mózgowego oraz innych niekorzystnych skutków neurorozwojowych, co dodatkowo zwiększa obciążenie związane z wysoką zachorowalnością, nawet wśród dzieci, które przeżyły.

Lokalne dane dotyczące wrażliwości stanowią wytyczne dla terapii empirycznej; cefalosporyny trzeciej generacji mogą sprzyjać selekcji gram-ujemnych drobnoustrojów wytwarzających beta-laktamazy, a długotrwałe stosowanie antybiotyków może sprzyjać kolonizacji szczepów opornych; szczególny nacisk kładzie się na badania wrażliwości, ponieważ izolaty paciorkowców grupy B charakteryzują się wysokim poziomem oporności.

W swojej pracy Doktorantka postawiła następujące cele badawcze:

1. Jedno-ośrodkową analizę epidemiologii EOS i LOS u wcześniaków;
2. Ocenę etiologii EOS u noworodków urodzonych przedwcześnie i o czasie;
3. Analizę lekowrażliwości patogenów odpowiedzialnych za EOS;
4. Ocenę adekwatności terapii empirycznej;
5. Analiza śmiertelności związanej z poszczególnymi patogenami oraz mechanizmami oporności.

Cele rozprawy doktorskiej zostały sformułowane jasno, są spójne oraz odpowiadają współczesnym potrzebom praktyki klinicznej.

#### 4. Metodologia i baza źródłowa

Badania miały charakter retrospektywny i obejmowały dziesięcioletni okres obserwacji (2014–2023) w wysokospecjalistycznym ośrodku neonatologicznym III stopnia referencyjności. Zastosowana metodologia została opisana poprawnie i pozwalała na realizację założonych celów badawczych.

Na szczególne podkreślenie zasługuje:

- jednoznaczne zdefiniowanie EOS i LOS, podkreślenie kluczowego znaczenia badania mikrobiologicznego;
- Określenie kryteriów kwalifikacji pacjentów;
- Eliminacja prawdopodobnych kontaminacji materiału biologicznego;
- Wykorzystanie współczesnych metod identyfikacji patogenów (MALDI-TOF MS);
- Ocena lekowrażliwości zgodnie ze standardami EUCAST;
- Analiza zmian epidemiologicznych w długofalowej perspektywie.

Baza źródłowa obejmuje aktualne piśmiennictwo międzynarodowe oraz polskie wytyczne eksperckie. Dobór literatury należy uznać za właściwy dla zakresu tematycznego rozprawy.

#### 5. Szczegółowa ocena zawartości i osiągnięć naukowych

##### Publikacja 1

Pierwsza publikacja przedstawia kompleksową jednoośrodkową ocenę epidemiologii sepsy noworodkowej u wcześniaków urodzonych w latach 2014–2023. Wykazano wyraźne różnice w etiologii między EOS a LOS. Autorzy wykazali dominację bakterii Gram-ujemnych, szczególnie *Escherichia coli*, w EOS oraz przewagę gronkowców

ul. Karowa 2 • 00-315 Warszawa

telefaks: (0-22) 59 66 155 (484) • e-mail: [rbokiniec@wum.edu.pl](mailto:rbokiniec@wum.edu.pl) • [www.szpitalkarowa.pl](http://www.szpitalkarowa.pl)

koagulazo-ujemnych w LOS. Istotnym wynikiem było również wykazanie względnej stabilności lokalnej epidemiologii sepsy w analizowanym dziesięcioletnim okresie, w tym także podczas pandemii COVID-19.

Zaletą pracy jest długi okres obserwacji (10 lat), oraz jasno zdefiniowane kryteria włączenia i wyłączenia z analizy. Autorzy przedstawili szczegółową charakterystykę patogenów EOS i LOS przy użyciu odpowiednich metod mikrobiologicznych (BACTEC, MALDI-TOF MS, EUCAST). Uzyskane wyniki mają bezpośrednie znaczenie kliniczne dla doboru empirycznej terapii u wcześniaków. Wyniki wskazują na brak istotnych różnic w profilu patogenów w ciągu lat obserwacji.

Jednakże należy zwrócić uwagę, że jest to badanie jednośrodkowe, co bezpośrednio przekłada się na małą liczbę EOS włączonych do badania. Niestety, autorzy nie przedstawili analizy antybiotykoporności patogenów, co byłoby ważnym uzupełnieniem rekomendacji dotyczących leczenia empirycznego.

Podsumowując, praca dostarcza ważnych danych epidemiologicznych dotyczących infekcji o wczesnym i późnym początku w populacji noworodków urodzonych przedwcześnie. Potwierdza również dane publikowane w innych krajach.

## **Publikacja 2**

Druga publikacja koncentruje się na lekowrażliwości patogenów odpowiedzialnych za EOS. Warto podkreślić dokładny opis procedur pobierania materiału, identyfikację drobnoustrojów i oznaczanie lekowrażliwości zgodnie z aktualnymi wytycznymi EUCAST. Zastosowane metody mikrobiologiczne pozwoliły uzyskać wiarygodne wyniki. Warto podkreślić długi czas obserwacji (10 lat), co pozwoliło ocenić zmiany epidemiologiczne i trendy w oporności bakterii. W tej pracy autorzy przeanalizowali również skuteczność zastosowanego leczenia (w tym antybiotykoterapii empirycznej) oraz zależność między opornością bakterii a wynikami leczenia. Dzięki temu wyniki pracy przekładają się na codzienną praktykę kliniczną.

ul. Karowa 2 • 00-315 Warszawa  
telefaks: (0-22) 59 66 155 (484) • e-mail: [rbokiniiec@wum.edu.pl](mailto:rbokiniiec@wum.edu.pl) • [www.szpitalkarowa.pl](http://www.szpitalkarowa.pl)

Należy jednak zwrócić uwagę, że ta praca ma charakter jednoośrodkowy, a liczba noworodków z dodatnim posiewem krwi wynosi 39. Z tego powodu trudno jest przełożyć uzyskane wyniki na całą populację polskich noworodków. Dodatkowo, retrospektywny charakter danych uniemożliwia przeprowadzenie pełnej analizy z uwzględnieniem czynników zakłócających.

Metodologia w badaniu jest przejrzysta i zgodna z współczesnymi zasadami badań epidemiologicznych oraz mikrobiologicznych. Wprowadzone metody statystyczne zostały zastosowane prawidłowo i świadczą o znajomości zasad biostatystyki.

Podsumowując

Metodologia oraz analiza statystyczna spełniają kryteria stawiane badaniom epidemiologicznym. Ograniczenia wynikają głównie z retrospektywnego charakteru pracy i niewielkiej liczby włączonych przypadków, co jest charakterystyczne dla jednoośrodkowych badań w neonatologii.

### **Osiągnięcia naukowe**

Do najważniejszych osiągnięć naukowych doktorantki zaliczam:

- stworzenie szczegółowej charakterystyki lokalnej epidemiologii EOS i LOS;
- wieloletnią analizę trendów występowania patogenów;
- ocenę profili lekowrażliwości w populacji noworodków;
- wykazanie utrzymującej się skuteczności rekomendowanej terapii empirycznej przy jednoczesnym wskazaniu jej ograniczeń;
- Dostarczenie danych wspierających lokalne programy zarządzania antybiotykoterapią (antimicrobial stewardship).

Interpretacja wyników jest prawidłowa, ostrożna i zgodna z uzyskanym materiałem badawczym. Autorka nie formułuje nadmiernie uogólnionych wniosków i uwzględnia ograniczenia badań.

## **6. Uwagi krytyczne i dyskusyjne**

Pomimo wysokiej wartości naukowej rozprawy należy wskazać kilka kwestii wymagających dyskusji.

1. Badanie ma charakter jednoośrodkowy, co ogranicza możliwość pełnego uogólniania wyników na populację krajową.
2. Liczba noworodków z potwierdzoną mikrobiologicznie sepsą jest w obu pracach stosunkowo niewielka, co mogło obniżyć moc statystyczną niektórych analiz.
3. W pracy zabrakło analizy częstości występowania dodatnich posiewów krwi do całkowitą liczbę pobranych posiewów krwi, co pozwoliłoby pokazać częstość występowania infekcji o wczesnym początku w oddziale
4. Cenne byłoby rozszerzenie dyskusji o potencjalnych konsekwencjach praktycznych proponowanego rzadszego stosowania cefalosporyn III generacji lub karbapenemów w kontekście polityki antybiotykowej oraz ryzyka selekcji szczepów opornych.

## **Pytania do Doktorantki**

1. Jakie są przesłanki kliniczne przemawiające za ewentualną modyfikacją obowiązujących schematów terapii empirycznej EOS w badanym ośrodku?
2. Czy obserwowana wysoka oporność *E. coli* na ampicylinę może być związana z lokalnymi praktykami stosowania śródporodowej profilaktyki antybiotykowej?

3. Jakie korzyści i ograniczenia autorka widzi w rutynowym zastosowaniu metod molekularnych w diagnostyce sepsy noworodkowej?
4. Czy planowane są badania wieloośrodkowe, które umożliwią potwierdzenie przedstawionych obserwacji?

## **7. Wnioski końcowe**

Rozprawa w pełni realizuje postawione cele badawcze. Przedstawione wyniki dostarczają nowych i wartościowych danych dotyczących epidemiologii sepsy noworodkowej oraz aktualnych profili lekowrażliwości patogenów odpowiedzialnych za EOS.

Praca wnosi istotny wkład w rozwój nauk medycznych, w szczególności neonatologii, pediatrii i mikrobiologii klinicznej. Uzyskane wyniki mają znaczenie nie tylko poznawcze, ale również praktyczne, wspierając podejmowanie decyzji terapeutycznych w codziennej praktyce klinicznej.

Moim zdaniem rozprawa spełnia warunki określone w art. 190 ust. 5 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz potwierdza umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez kandydatkę.

## **8. Konkluzja i wniosek o dopuszczenie do publicznej obrony**

W konkluzji stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Katarzyny Muszyńskiej-Radskiej pt. **„Epidemiologia sepsy noworodkowej o wczesnym i późnym początku z oceną lekowrażliwości patogenów w sepsie wczesnej”** spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Wnoszę o dopuszczenie mgr Katarzyny Muszyńskiej-Radskiej do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora, w tym do publicznej obrony rozprawy doktorskiej.

ul. Karowa 2 • 00-315 Warszawa  
telefaks: (0-22) 59 66 155 (484) • e-mail: [rbokiniec@wum.edu.pl](mailto:rbokiniec@wum.edu.pl) • [www.szpitalkarowa.pl](http://www.szpitalkarowa.pl)

Podpisano przez/ Signed by:  
JOANNA PAULINA  
SELIGA-SIWECKA  
Data/ Date: 22.07.2026 09:31  
mSzo<sup>2</sup>fir

