



UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych

Kierownik: prof.dr hab. Leszek Szenborn

Korzysta per.
p. 711-2
Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

ul. Chalubińskiego 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

Wrocław 6.09.2026

Do

PRZEWODNICZĄCEJ RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE

dr hab. Iwona Sadowska-Krawczenko, prof. UMK

Recenzja rozprawy doktorskiej

**Epidemiologia sepsy noworodkowej o wczesnym i późnym początku
z oceną lekowrażliwości patogenów w sepsie wczesnej**

Autor: mgr Katarzyny Muszyńska-Radska

Promotor: dr hab. Iwona Sadowska-Krawczenko, prof. UMK

Na całym świecie sepsa noworodkowa jest główną przyczyną śmiertelności niemowląt. Szacunki pokazują, że ponad milion noworodków umiera każdego roku z powodu ciężkich infekcji na całym świecie. Większość tych zgonów ma miejsce w krajach rozwijających się, gdzie opieka medyczna jest gorsza. Narastającym problemem jest występowanie oporności na antybiotyki. Przedłożona do oceny rozprawa doktorska jest dobrym przykładem wykorzystania i podsumowania wyników pracy wytworzonych przez 10 lat w jednym referencyjnym ośrodku, która potwierdza słuszność stosowania się do rekomendacji w leczeniu empirycznym sepsy noworodkowej ze szczególnym uwzględnieniem lekowrażliwości drobnoustrojów.

Przedstawione powyżej powody potwierdzają, że wybrany przez doktorantkę temat rozprawy doktorskiej jest aktualny a także istotny dla działań zdrowia publicznego w Polsce.

Rozprawa podejmuje ważny z punktu widzenia praktycznego temat jakim była analiza patogenów wywołujących sepsę noworodkową o wczesnym i późnym początku, z oceną ich lekowrażliwości oraz możliwego wpływu pandemii COVID-19. Ta ostatnia, przez powszechne stosowanie niespecyficznych środków i metod ograniczania transmisji zakażeń wywarła wielki wpływ na epidemiologię chorób zakaźnych na świecie. Objawiło się to w czasie pandemii zanikiem epidemiczności grypy, zakażeń wirusem RSV i wielu innych powszechnie występujących chorób zakaźnych. Zaniechanie stosowania uciążliwych dla ludzi i gospodarki restrykcji, po zakończeniu pandemii, zaowocowało nieobserwowanym wcześniej nawrotem zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pyogenes*, pałeczkę krztuśca i innych. Nie miało istotnego wpływu na epidemiologię zakażeń na oddziałach neonatologicznych w Polsce, czego dowodzi niniejsza dysertacja.

Rozprawa doktorska oparta jest o spójne tematycznie i wzajemnie się uzupełniające dwie publikacje (w czasopismach anglojęzycznych), co pozwala je traktować jako jedną pracę naukową.

Recenzent otrzymał rozprawę doktorską w postaci drukowanej, w twardej oprawie, zawierająca 57 strony, z czego 27 stron (w języku polskim), 25 strony kopii prac oraz 5 stron oświadczeń. Polskojęzyczna część zawiera wybrane części dysertacji wstęp, cel pracy, omówienie publikacji włączonych do cyklu wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo).

Badania przeprowadzono w latach 2014-2023, a praca doktorska została wykonana na Oddziale Intensywnej terapii Noworodka Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. Jana Biziela w Bydgoszczy. Doktorantka jest pierwszą autorką obu recenzowanych publikacji:

1. –**Muszyńska-Radska K**, Szwed K, Falkowski A, Sadowska-Krawczyńska I.

Distribution of pathogens in early- and late-onset sepsis among preterm infants: A decade-long study in a tertiary referral neonatal intensive care unit. J Clin Med.

2025,14(1),5, s.1-10, doi:10.3390/jcm14010005.

Punktacja MNiSW: 140 pkt ; Impact Factor: 2.900

2. **Muszyńska-Radska K**, -Krawczyńska I.

Antimicrobial susceptibility patterns and outcomes of neonatal early-onset sepsis over a decade: Implications for empirical therapy in a tertiary NICU. J Clin Med.

2026,15(6),2103, s.1-15, doi:10.3390/jcm15062103.

Punktacja MNiSW: 140 pkt ; Impact Factor: 2.900

Łączna wartość współczynnika oddziaływania (IF) według Impact Factor List za lata 2023-2024 dla wymienionego cyklu wynosi 5.8 oraz 280 punktów według wykazu czasopism naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego z 2024 roku.

Celem rozprawy doktorskiej były:

1. Analiza epidemiologii sepsy noworodkowej o wczesnym (EOS) i późnym początku (LOS) u noworodków urodzonych przedwcześnie, ze szczególnym uwzględnieniem rozkładu patogenów oraz jego zmienności w czasie.
2. Ocena etiologii sepsy o wczesnym początku (EOS) u noworodków urodzonych przedwcześnie i o czasie.
3. Analiza lekowrażliwości patogenów odpowiedzialnych za EOS, w tym identyfikacja mechanizmów oporności oraz ocena ich zmian w czasie.
4. Ocena adekwatności empirycznej antybiotykoterapii w EOS w odniesieniu do lokalnych danych mikrobiologicznych.
5. Analiza śmiertelności w EOS związanej z poszczególnymi patogenami oraz ocena wpływu oporności drobnoustrojów na antybiotyki na śmiertelność w EOS.

Opis treści rozprawy

W pierwszej publikacji doktorantka dokonała analiza epidemiologicznej przyczyn sepsy noworodkowej u wcześniaków hospitalizowanych na Oddziale Intensywnej Terapii Noworodka (OITN) w latach 2014-2023. Praca obejmowała ocenę dystrybucji patogenów odpowiedzialnych za sepsę o wczesnym początku (EOS) oraz sepsę o późnym początku (LOS), a także analizę rocznej zmienności i dziesięcioletniego trendu występowania poszczególnych drobnoustrojów w badanej populacji.

Badanie miało charakter retrospektywny i obejmowało analizę dodatnich posiewów krwi pobranych aseptycznie od wcześniaków urodzonych przed 37 tygodniem ciąży, u których rozpoznano sepsę na podstawie: objawów klinicznych, nieprawidłowych parametrów hematologicznych, zastosowania celowanej antybiotykoterapii przez co najmniej pięć dni. Z analizy wykluczono próbki uznane za zanieczyszczone, definiując kontaminacje jako: izolacje drobnoustrojów typowo uznawanych za zanieczyszczenia. Pobrane aseptycznie posiewy krwi inkubowano w automatycznym systemie BACTEC. Identyfikacje patogenów z dodatnich hodowli krwi przeprowadzano za pomocą wystandaryzowanych testów biochemicznych lub metoda MALDI-TOF MS.

Ostatecznej przeanalizowano 177 epizodów dodatnich posiewów krwi od 163 noworodków urodzonych przedwcześnie, u których potwierdzono zakażenie. 16 z nich miało

więcej niż jeden epizod zakażenia. Sepsa o wczesnym początku (EOS) wystąpiła w 31 przypadkach, natomiast sepsa o późnym początku (LOS) obejmowała 146 epizodów. W grupie EOS dominowały bakterie Gram-ujemne, które stanowiły 80,6% wszystkich izolatów. Najczęściej izolowanym drobnoustrojem była *Escherichia coli*, odpowiedzialna za 58% przypadków. Bakterie Gram-dodatnie odpowiadały za 19,3% epizodów EOS, a wśród nich najczęściej identyfikowano *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*.

W przypadku sepsy o późnym początku obserwowano odmienny profil etiologiczny. Zakażenia LOS były zdominowane przez bakterie Gram-dodatnie, a najczęściej izolowanymi patogenami były koagulazo-ujemne gronkowce (CoNS), odpowiedzialne za 81 epizodów (55,4%). Kolejnymi pod względem częstości były *Staphylococcus aureus* (12 przypadków, 8,2%), *Enterococcus* spp. (6 przypadków, 4,1%) oraz GBS (3 przypadki, 2%). Bakterie Gram-ujemne wykryto w 30 epizodach LOS (20,6%), z czego zdecydowaną większość stanowiły pateczki z rodziny Enterobacterales (19,1%). Najczęściej izolowano *Klebsiella* spp. (12 przypadków, 8,2%) oraz *Escherichia coli* (8 przypadków, 5,4%). Zakażenia grzybicze stanowiły 9,6% epizodów LOS; wśród nich dominowała *Candida albicans* (8 przypadków, 5,5%), a pozostałe gatunki *Candida* odpowiadały za 6 epizodów (4,1%).

Analiza statystyczna wykazała istotne różnice w częstości występowania poszczególnych grup drobnoustrojów pomiędzy EOS i LOS, co potwierdza odmienną etiologię tych dwóch postaci sepsy. Nie stwierdzono istotnych rocznych wahań w rozkładzie patogenów ani wyraźnych trendów w ich częstości w całym dziesięcioletnim okresie obserwacji. Profilu mikrobiologicznego zakażeń nie zmienił się w latach pandemii COVID-19, co wskazuje na brak wpływu zmian organizacyjnych i epidemiologicznych związanych z pandemią na lokalną epidemiologię sepsy noworodkowej.

W omówieniu wyników pierwszego badania wykorzystano 21 publikacji.

W drugiej publikacji doktorantka szczegółowo przedstawiła etiologię wczesnej sepsy noworodków (EOS) w grupie 39 noworodków (31 urodzonych przedwcześnie oraz 8 o czasie) oraz przedstawiła analizę lekowrażliwości patogenów, w tym identyfikację mechanizmów oporności i ocenę ich zmian w czasie. Te 39 przeanalizowanych przypadków spełniało kryteria włączenia do analizy spośród 52/6631 noworodków z dodatnimi posiewami krwi, pobranymi w pierwszych 72 godzinach życia.

Dodatkowo przeprowadzono ocenę adekwatności stosowanej terapii empirycznej oraz analizę śmiertelności w EOS w zależności od poszczególnych patogenów i wpływu oporności drobnoustrojów na antybiotyki na śmiertelność w EOS. Ocenę wrażliwości na antybiotyki

wykonywano metodą dyfuzyjno-krazkową. W przypadku izolatów podejrzanych o obecność mechanizmów oporności wykonywano dodatkowe testy potwierdzające. Ocenę wrażliwości, mechanizmów oporności oraz interpretację wyników przeprowadzono na podstawie wytycznych Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lek wrażliwości (EUCAST). Fenotyp ESBL określono za pomocą testu double-disk synergy test (DDST).

W analizie uwzględniono zarówno antybiotyki stosowane w terapii empirycznej EOS, jak i potencjalne alternatywy terapeutyczne. Wykazano istotne różnice w etiologii wczesnej sepsy między noworodkami donoszonymi a urodzonymi przedwcześnie. U wcześniaków przeważały patogeny Gram-ujemne, głównie pączki z rodziny Enterobacterales, natomiast u noworodków donoszonych częściej izolowano drobnoustroje Gram-dodatnie. Pączki grupy B był dominującym patogenem w grupie noworodków urodzonych o czasie, a jego częstość występowania istotnie różniła się od obserwowanej u wcześniaków. Wszystkie izolaty GBS wykazywały pełną wrażliwość na benzylopenicylinę, co — zgodnie z wytycznymi EUCAST — pozwala na wnioskowanie o ich wrażliwości na ampicylinę, cefotaksym, ceftriakson i meropenem. Aminoglikozydy nie są rekomendowane w terapii zakażeń GBS. Większość izolatów *E. coli* (90%) była oporna na ampicylinę, podczas gdy pozostałe pączki Gram-ujemne również cechowały się opornością lub naturalną niewrażliwością na ten lek. Jednocześnie 90% izolatów *E. coli* oraz wszystkie pozostałe pączki Enterobacterales pozostawały wrażliwe na cefotaksym, ceftriakson i piperacylinę/tazobaktam. Wszystkie bakterie Gram-ujemne były wrażliwe na karbapenemy. Pączki Gram-ujemne wykazywały wysoką wrażliwość na aminoglikozydy (95% dla *E. coli*, 100% dla pozostałych). Dwa izolaty *E. coli* (10%) przedstawiały fenotyp ESBL w teście DDST i były odporne na B-laktamy, przy zachowanej wrażliwości na aminoglikozydy i karbapenemy.

W omówieniu wyników drugiego badania wykorzystano 32 publikacje.

Rozprawę kończy 5 wniosków, które rzeczowo odnoszą się do założonych celów.

1. Istnieją istotne różnice w profilach etiologicznych między sepsą o wczesnym początku (EOS) a sepsą o późnym początku (LOS) u noworodków urodzonych przedwcześnie, z przewagą *E. coli* w EOS oraz gronkowców koagulazo-ujemny (CoNS) w LOS. Rozkład patogenów wywołujących sepsę noworodkową pozostaje stabilny na przestrzeni dziesięciu lat, także w okresie pandemii COVID-19.
2. Istnieją istotne różnice w profilach etiologicznych w sepsie o wczesnym początku u noworodków urodzonych przedwcześnie a u noworodków urodzonych o czasie.

U noworodków przedwcześnie urodzonych dominuje *E.coli* a u noworodków donoszonych GBS.

3. Obserwuje się wysoką oporność *E.coli* na ampicylinę (90%), przy jednoczesnej utrzymującej się wysokiej wrażliwości (90-95%) na cefalosporyny III generacji, aminoglikozydy oraz karbapenemy. *Streptococcus agalactiae* pozostaje w pełni wrażliwy na ampicylinę. U części szczepów *E. coli* wykrywa się mechanizm ESBL, który nie wpływa na skuteczność aminoglikozydów i karbapenemów. Nie stwierdza się szczepów opornych na karbapenemy. Obserwuje się stabilność w zakresie wzorców oporności na antybiotyki. Utrzymanie tych trendów dotyczy także okresu pandemii COVID-19.
4. Zalecana empiryczna terapia skojarzona z zastosowaniem ampicyliny oraz aminoglikozydu może być skuteczna w leczeniu noworodkowych zakażeń krwi do czasu identyfikacji czynnika etiologicznego. Wysoki odsetek oporności na ampicylinę szczególnie *E. coli*, w sytuacjach wymagających szybkiego efektu bakteriobójczego może być mniej efektywny niż terapia skojarzona cefalosporyny III generacji z aminoglikozydem lub monoterapia meropenemem, zwłaszcza u noworodków urodzonych przedwcześnie.
5. Śmiertelność w przebiegu wczesnej sepsy (EOS) jest wyższa u noworodków z zakażeniem wywołanym przez *E. coli* w porównaniu z innymi patogenami w całej analizowanej populacji, jednak różnice te nie osiągają istotności statystycznej. Po uwzględnieniu wieku ciążowego nie stwierdza się istotnych statystycznie różnic w śmiertelności między grupami patogenów. Sama oporność szczepów *E. coli* na ampicylinę nie wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością ani u noworodków urodzonych przedwcześnie, ani u noworodków donoszonych.

W opinii recenzenta obie publikacje oryginalne są wyczerpującym i aktualnym przedstawieniem zagadnień dotyczącym epidemiologii zakażeń krwi u noworodków oraz lekowrażliwości wywołujących je drobnoustrojów. Treść publikacji odpowiada typowemu układowi dysertacji, w którym we wstępie szczegółowo tłumaczy się problematykę analizowanych zagadnień oraz uzasadnia wybór celu badania, przedstawia się metodologię badania i oceny statystycznej. Autorka wykazała się dobrą wiedzą teoretyczną w dziedzinach pracy, zastosowała odpowiednie metody oceny statystycznej wyników. Wszystkie przedsięwzięte cele zostały zrealizowane. W opinii recenzenta praca ma wartość praktyczną dla organizatorów ochrony zdrowia w Polsce, bo przedstawia wyniki długoletnich obserwacji

uzasadniających aktualność rekomendowanego leczenia empirycznego dostosowanego do dojrzałości noworodka oraz czasu wystąpienia sepsy.

Ocena merytoryczna rozprawy

Praca ma prawidłowy układ i właściwy podział treści. Podjęta przez doktoranta problematyka badawcza jest oryginalna. **Metodyka badań** była prawidłowa. W obu pracach doktorantka rzeczowo przedstawiła ograniczenia związane z doбором uczestników badania. Zastosowane **metody statystyczne** były odpowiednie do przeprowadzonych analiz obejmujących przede wszystkim dane nieparametryczne. Uważam, że doktorantka przeprowadziła wszystkie badania i analizę w optymalny do oceny realizacji celów sposób.

W dyskusjach zawartych w oryginałach kolejnych prac, poza rzetelnym i krytycznym omówieniem własnych wyników znajdujemy analizę osiągnięć innych autorów prowadzących podobne badania. Interpretacja tych wyników jest właściwa, co potwierdza dobrą znajomość tematyki. **Wnioski** odpowiadają na pytania zadane na wstępie pracy. **Piśmiennictwo** 25 pozycji (w polskojęzycznej części dysertacji) i odpowiednio 21 i 32 pozycje w opublikowanych jej częściach, jest dobrane właściwe, umiejętnie stosowane oraz w pełni wykorzystane.

Wchodzące w skład dysertacji publikacje stanowią wartościowe źródło praktycznej wiedzy. Wyniki prac mają bardzo dobrą zgodność z europejskim wzorcem epidemiologicznym. Doktorantka wykazała, że EOS i LOS u wcześniaków to nie jest ta sama choroba, a wcześniak nie ma jednego „profilu sepsy”. Zmienia się to dramatycznie wraz z czasem od urodzenia. Bardzo wartościowe jest wykazanie profili lekowrażliwości

Uwagi

1/ W analizie nie wyszczególniono przypadków sepsy noworodków, którym towarzyszyło zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR). To ostatnie towarzyszy sepsie noworodkowej w 5-15% przypadków, a u wcześniaków jeszcze więcej. Ryzyko nie uwzględnienia tej dodatkowej lokalizacji zakażenia wynika z rekomendowanej terapii empirycznej ampicyliną z aminoglikozydem ze względu na bardzo częstą oporność na ampicyliny oraz suboptymalną skuteczność aminoglikozydów w obrębie OUN. Dlatego we wniosku 4. „Zalecana empiryczna terapia skojarzona z zastosowaniem ampicyliny oraz aminoglikozydu może być skuteczna w leczeniu noworodkowych zakażeń krwi do czasu identyfikacji czynnika etiologicznego” zamieniłbym na wystarczająca do czasu

identyfikacji czynnika etiologicznego oraz wykluczenia neuroinfekcji. Ponieważ ZOMR może towarzyszyć zarówno EOS, jak i LOS, a w EOS szczególnie istotnymi patogenami są GBS i *E. coli*, to w sytuacji klinicznego podejrzenia ZOMR nie można opierać empirycznego leczenia wyłącznie na schemacie optymalnym dla bakteriemii. Trzeba od początku uwzględnić lek o odpowiedniej penetracji do CSF. Problemem u noworodków jest częsty brak klasycznego obrazu zapalenia opon. Dlatego ograniczenie wykonywania punkcji lędźwiowej wyłącznie do noworodków z „objawami neuroinfekcji” może prowadzić do przeoczenia części przypadków.

2/ Druga uwaga dotyczy „wykluczenia z analizy próbek uznanych za zanieczyszczone” i zdefiniowanie kontaminacji jako: „izolacji drobnoustrojów typowo uznawanych za zanieczyszczenia.” Zakażenia CoNS w materiale stwierdzono w 81 epizodach, (55,4% LOS), a są one jednocześnie klasycznym potencjalnym kontaminantem oraz i jednym z najważniejszych rzeczywistych patogenów LOS u wcześniaków.

3/ Odnosnie stwierdzenia „mikrobiologiczny profil pozostał stabilny podczas pandemii COVID-19, co wskazuje na brak wpływu pandemii na lokalną epidemiologię sepsy noworodków.” Wyniki potwierdziły stabilność profilu, ale nie można na tej podstawie stwierdzić, że COVID-19 nie miał wpływu na epidemiologię sepsy noworodkowej. To jest zbyt szeroki wniosek. Istnieją również badania pokazujące zmianę spektrum patogenów, szczególnie Gram ujemnych i oporności, w poszczególnych ośrodkach. 31 przypadków przez 10 lat (3,9 EOS rocznie) - na podstawie takiej liczby bardzo trudno wykazać brak trendu czasowego. Można stwierdzić: „Nie wykazano istotnego statystycznie trendu...” ale nie: „Nie występowały zmiany w czasie.”

4/ Problematyczne jest zdanie o ESBL we wniosku: „U części szczepów *E. coli* wykrywa się mechanizm ESBL, który nie wpływa na skuteczność aminoglikozydów i karbapenemów”. To jest poprawne jako opis antybiogramu, ale ESBL nie znaczy automatycznie oporności na wszystkie β -laktamy. Świadczą o tym wyniki własne 90% *E. coli* jest opornych na ampicylinę, 10% ma ESBL, ale 90% jest wrażliwych na cefotaksym, co potwierdza, że oporność na ampicylinę jest w dużej mierze niezależna od ESBL. Mechanizm ESBL powoduje oporność na wiele β -laktamów, ale sam w sobie nie warunkuje oporności na aminoglikozydy ani karbapenemy.

W podsumowaniu recenzent uważa że przedłożona rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi ogólnej wiedzy teoretycznej Kandydatki w dyscyplinie nauk medycznych oraz samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Dysertacja jest wartościowa i ma znaczenie praktyczne. Dysertacja ta potwierdza dojrzałość naukową Autorki oraz kompetencji w zakresie przeprowadzonych badań. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2018 poz.1668).

Na tej podstawie stawiam wniosek do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dalsze postępowanie w sprawie nadania stopnia naukowego doktora nauk medycznych mgr Katarzynie Muszyńskiej-Radskiej



Prof.dr hab.med. LESZEK SZENBORN
Specjalista Chorób Dziecięcych i Zakaźnych
Wrocław, ul. Januszowicka 10/5
3899628 980107760

Recenzent prof. dr med. hab. Leszek Szenborn