

Dr hab. n. med. Ewa Wielosz, prof. UM  
Katedra i Klinika Reumatologii  
i Układowych Chorób Tkanki Łącznej  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin, 29.06.2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej na stopień doktora nauk medycznych  
lekarz Olgi Brzezińskiej  
z tytułu zawodowego

**“Czynniki ryzyka występowania infekcji wśród osób starszych”**

Promotorem pracy jest dr hab. n. med. prof. Joanna S. Makowska  
Klinika Reumatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Osoby starsze są bardzo heterogenną grupą, pod względem wielu aspektów zdrowotnych. Różnorodność ta, wynika z jednej strony z indywidualnego procesu starzenia, a z drugiej z występowania u każdej osoby innych przewlekłych procesów chorobowych prowadzących do zaburzeń funkcji narządów oraz stosowania różnych leków. Symptomatologia schorzeń okresu starości różni się od typowej dla danych jednostek chorobowych. U ludzi starszych często mamy do czynienia z nielicznymi typowymi objawami lub ich brakiem na rzecz wielu niespecyficznych symptomów. Złożonym problemem jest także współwystępowanie licznych chorób i ich wzajemne maskowanie. Ponadto, wraz z wiekiem coraz większą rolę odgrywa czynnik psychospołeczny. Ma on znaczenie dla występowania i przebiegu chorób. Wśród osób starszych znajdują się: osoby zdrowe, często prowadzące aktywny tryb życia, chorzy w miarę sprawni, u których nakładają się zmiany chorobowe na zmiany będące konsekwencją procesu starzenia się oraz chorzy z różnego stopnia niesprawnością funkcjonalną. Konsekwencją wielochorobowości i upośledzenia sprawności jest wielolekowość co znowu zwiększa ryzyko polipragmazji w starszym wieku. Wraz z wiekiem zachodzą w organizmie zmiany na tle biologicznym, emocjonalnym oraz społecznym. Naukowcy doszukują się przyczyny procesu starzenia w skracających się końcowych fragmentach chromosomów (teoria telomerów), czy też w zwiększonej podatności na niekorzystne działanie stresu oksydacyjnego (teoria wolnorodnikowa). Bez względu na brak jednoznacznie potwierdzonej tezy, efektem starzenia jest zmniejszająca się rezerwa fizjologiczna układów w organizmie, co między innymi prowadzi do upośledzenia zarówno nieswoistej, jak i swoistej obrony immunologicznej.

Konsekwencją tych procesów jest zwiększona podatność na wszelkiego rodzaju choroby, m.in. na infekcje. W obliczu zwiększania się odsetka populacji osób starszych bardzo istotne jest poszukiwanie czynników zwiększających ryzyko infekcji w tej grupie pacjentów.

Doktorantka w swojej pracy podjęła się tej tematyki i dokonała oceny czynników ryzyka występowania infekcji wśród osób starszych. W mojej opinii wybór tematu rozprawy doktorskiej lekarz Olgi Brzezińskiej jest wysoce zasadny oraz nowatorski, gdyż biorąc pod uwagę, wydłużanie średniej długości życia społeczeństwa bardzo istotnym jest wyodrębnienie czynników zwiększających podatność na infekcję. Badania takie, mogą umożliwić wprowadzenie działań profilaktycznych i pozwolą na wyodrębnienie grupy bardziej podatnej na zakażenia.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska ma układ typowy dla tego typu opracowań i liczy 163 strony. Składa się ze wstępu, celu pracy, materiału i metod, wyników, dyskusji, podsumowania, wniosków wraz ze streszczeniem w języku polskim i angielskim, bibliografią, wykazu skrótów, spisu tabeli i rycin oraz załączników. Na bibliografię składa się 485 pozycji aktualnego piśmiennictwa związanego z tematyką rozprawy. Praca zawiera 26 tabel i 18 rycin.

#### **Wstęp.**

Na 34 stronach wstępu Doktorantka w sposób kompetentny i interesujący omawia zagadnienia związane z procesem starzenia się organizmu, specyfiką zakażeń w wieku starszym. Omawia wielochorobowość, wielolekowość, epidemiologię najczęstszych infekcji wieku podeszłego. Doktorantka, szczególną uwagę zwraca na omówienie zagadnień związanych ze starzeniem się układu immunologicznego, co w szczególności wpływa na zmniejszenie efektywności odpowiedzi immunologicznej na czynnik infekcyjny. W ostatnim podrozdziale wstępu, Doktorantka omawia zagadnienia związane z oddziaływaniem cytomegalowirusa na aktywność układu immunologicznego i jego starzenie się. Dokładne opracowanie tej tematyki świadczy o doskonałej znajomości immunologii przez Doktorantkę. Podział na rozdziały i podrozdziały znacząco ułatwia czytanie i porządkuje tematy wybrane do omówienia. W mojej opinii opisy i omówienia zawarte we „Wstępie” są dobrym i logicznym teoretycznym wprowadzeniem do części eksperymentalnej pracy oraz uzasadnieniem do prowadzenia tych badań.

#### **Cel pracy.**

Celem głównym pracy było zbadanie podatności na infekcje u osób starszych i jej związku z obecnością chorób przewlekłych, stosowaną farmakoterapią, wybranymi parametrami nieswoistej odpowiedzi immunologicznej, markerami zapalnymi oraz obecnością lub przebyłym zakażeniem cytomegalowirusem. Ponadto, Doktorantka postanowiła porównać częstość występowania różnych infekcji w populacji osób starszych i młodszych, częstość



wiremii CMV oraz odpowiedzi immunologicznej wobec wirusa wśród osób starszych oraz w grupie kontrolnej osób młodszych. Porównała aktywność markerów nieswoistej odpowiedzi immunologicznej oraz parametrów zapalenia u osób starszych oraz w grupie kontrolnej osób młodszych. Bardzo ciekawym i nowatorskim jest stworzenie narzędzia matematycznego umożliwiającego identyfikację osób starszych obciążonych zwiększoną podatnością na infekcje, gdyż umożliwi to na wnikliwą obserwację i kontrolę tej grupy ryzyka. Cele pracy przedstawione są jasno i konkretnie.

#### **Material i metody.**

Rozdział „Material i metody” przedstawiony na 7 stronach opisuje w sposób uporządkowany i precyzyjny grupę 217 osób starszych i grupę kontrolną 98 osób młodszych. Bardzo wartościowym w pracy jest zebranie grupy kontrolnej oraz grupy pacjentów badanych sprawnych, nie wymagających opieki osób trzecich. Istnieje niewiele danych w literaturze oceniających podatność na infekcje w grupie osób starszych sprawnych oraz określających funkcjonowanie ich układu immunologicznego. Większość badań odnosi się do grupy pensjonariuszy zakładów opieki zdrowotnej lub zakładów opiekuńczo-leczniczych, którzy borykają się z niepełnosprawnością i wymagają stałej opieki. Na szczególną uwagę zasługuje skrupulatny opis metodyki badań laboratoryjnych, serologicznych i genetycznych oraz analizy statystycznej. Wszystkie niezbędne informacje dotyczące badanej grupy i metodyki badań podane są szczegółowo i kompetentnie.

#### **Wyniki.**

Rozdział rozprawy „Wyniki” przedstawiono na 35 stronach. Zawiera szczegółowe tabele, ryciny, doskonale dokumentujące uzyskane wyniki badań.

Doktorantka szczegółowo przedstawiła demograficzną i kliniczną charakterystykę grup badanych. Ciekawym wynikiem jest fakt, iż osoby starsze pochodziły głównie z miasta oraz charakteryzowały się istotnie wyższym odsetkiem osób obciążonych nadwagą. Analizując parametry stanu zapalnego, bardzo ciekawym spostrzeżeniem jest fakt, iż w grupie osób starszych przyjmujących statyny stwierdzono istotnie niższe CRP w porównaniu do grupy nie stosującej tych leków. Stężenie interleukiny 6 oraz receptora dla TNF-alfa również wzrastało wraz z wiekiem. Oceniając aktywność immunologiczną markerów odpowiedzi nieswoistej, Doktorantka wykazała istotnie statystycznie wyższe stężenie katelicydyny oraz defensyny 4A w surowicy osób starszych w porównaniu do osób młodszych. Wyniki te przemawiają za istotnymi zmianami zarówno jakościowymi jak i ilościowymi w układzie immunologicznym spowodowanymi procesem starzenia się co sprzyja rozwojowi różnych infekcji. W kolejnych podrozdziałach, Doktorantka skupia się na swoistej odpowiedzi immunologicznej, wykazując

w grupie osób starszych częstszą replikację wirusa CMV jak i obecność przeciwciał w klasie IgG oraz wraz z wiekiem zmniejszającą się liczbę kopii wirusa, a wzrost stężenia przeciwciał IgG i IgM. Analizując dane dotyczące występowania infekcji, Doktorantka nie wykazała istotnych statystycznie różnic w rocznej częstości zgłaszanych infekcji pomiędzy grupą osób starszych i młodszych. Osoby starsze jednak częściej podatne były na infekcje dróg moczowych oraz zakażenia skóry, a osoby młodsze częściej przechodziły infekcje górnych dróg oddechowych. W kolejnym podrozdziale, Autorka analizuje osoby starsze i młodsze o zwiększonej i wysokiej podatności na infekcje oraz czynniki ryzyka jej wystąpienia. Podsumowuje, iż czynnikami zwiększającymi szansę na pojawienie się wysokiej podatności na infekcje należą trudności w przyjmowaniu pokarmu, zmniejszona aktywność fizyczna, wielochorobowość, astma oskrzelowa, przewlekłe zapalenie zatok, choroby tarczycy, choroba wrzodowa, przebyty udar, choroba nowotworowa w wywiadzie, choroby nerek, obecność przeciwciał anti-CMV IgM oraz przyjmowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej. Bardzo ciekawym i praktycznym jest stwierdzenie większej podatności na infekcje w grupie pacjentów przyjmujących inhibitory pompy protonowej, gdyż z praktyki klinicznej wiemy, że pacjenci w wieku starszym bardzo często stosują te preparaty. Ostatni niezwykle praktyczny i nowatorski rozdział wyników poświęcony jest stworzeniu aplikacji opartej na modelu regresji logistycznej umożliwiającej łatwe szacowanie szansy dobrze funkcjonujących osób starszych na przynależność do grupy wzmożonej podatności na infekcje.

### **Dyskusja.**

Dyskusja zawarta na 36 stronach stanowi wartościową część rozprawy i w pełni pozwala na stwierdzenie kompetencji merytorycznych Doktorantki, która doskonale udokumentowuje zasadność wyboru tematu pracy odnosząc się do danych z literatury. Szczególnie istotnym jest fakt, że Autorka prawidłowo analizuje wyniki własnych badań, interpretując je w odniesieniu do danych z dostępnej literatury.

### **Wnioski.**

Kończące rozprawę pięć wniosków jest trafnych i dobrze sformułowanych oraz wskazuje, że cel postawiony pracy został zrealizowany. Doktorantka udowodniła, że:

1. W grupie osób starszych samodzielnie funkcjonujących w codziennym życiu, mimo obciążenia licznymi chorobami przewlekłymi, zwiększenie podatności na zakażenia dotyczy jedynie dróg moczowych oraz ropnych zmian skórnych.
2. Wśród dobrze funkcjonujących osób starszych możliwe jest wyodrębnienie i scharakteryzowanie pacjentów szczególnie podatnych na infekcje.

GW



3. Osoby starsze wykazują istotnie wyższą częstość aktywacji replikacji wirusa CMV oraz obecność przeciwciał CMV IgG.
4. Obecność przeciwciała CMV IgM wskazuje istotny związek ze zwiększoną podatnością na infekcje.
5. Wraz z wiekiem dochodzi do istotnych zmian w ekspresji białek przeciwdrobnoustrojowych oraz cytokin prozapalnych, parametry te jednak nie wiążą się w sposób bezpośredni z podatnością na infekcje.

#### **Streszczenie.**

Rozprawę kończy zwięzłe streszczenie w języku polskim i języku angielskim, oraz podsumowanie pozwalające zorientować się w istocie pracy i uzyskanych wynikach.

#### **Bibliografia.**

Piśmiennictwo jest aktualne i dobrze tematycznie dobrane.

#### **Wykaz skrótów.**

Na zakończenie rozprawy przedstawiono wykaz skrótów zastosowanych w pracy, wykaz tabel i rycin oraz załączniki.

#### **Uwagi recenzenta.**

- Przedstawioną do recenzji rozprawę, ze względu na aktualność tematu oraz istotne przesłanie kliniczne oceniam bardzo wysoko, jednak z obowiązku recenzenta, pozwolę sobie na drobne uwagi.
  1. W mojej opinii bardziej pomocne byłoby zamieszczenie wykazu skrótów na początku rozprawy, co ułatwiłoby sięganie do nich podczas czytania pracy.
  2. Drobna uwaga dotyczy pomyłki numeracji w spisie treści, która nie zawsze odpowiada numeracji w tekście.
  3. Drobne błędy dotyczące cytowania literatury, np. na str. 13 pozycja 45 a nie 44, w dyskusji nr. 325. W mojej opinii bibliografia jest zbyt liczna, jednak ze względu na obszerność tematu, trudnym byłoby pominięcie wielu pozycji piśmiennictwa.

Oczywiście, uwagi te, w niczym nie obniżają wartości merytorycznej pracy.

**W podsumowaniu** uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lekarz Olgi Brzezińskiej jest pracą nowatorską, posiada dużą wartość naukową, kliniczną i praktyczną. Dysertacja porusza bardzo istotny temat, gdyż pozwala na wyszczególnienie i scharakteryzowanie osób starszych samodzielnie funkcjonujących o szczególnej podatności na infekcje. W dobie starzejącego się społeczeństwa, znalezienie czynników zwiększających ryzyko infekcji jest bardzo ważne, gdyż pozwoli na wprowadzenie działań profilaktycznych, lepszą kontrolę i wnikliwą opiekę tych osób.

GW

Praca doktorska odpowiada w pełni wymaganiom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

W związku z tym uprzejmię zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, o dopuszczenie lekarz Olgi Brzezińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie przedkładam wniosek o wyróżnienie recenzowanej pracy.

Dr hab. n. med. Ewa Wielosz, prof. UM



Dr hab. n. med. Ewa Wielosz, prof. UM  
specjalista internista  
specjalista reumatolog  
1358884