



Dr hab. n. med. Bożena Mikołuc

Klinika Pediatrii, Reumatologii, Immunologii i Chorób Metabolicznych Kości

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny w Białymstoku

ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok

Tel.: (85) 7450 622 Fax: (85) 7450 644

Email: bozenam@mp.pl

Białystok, dnia 31.08. 2020r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej

lek. med. Gerarda Pasternaka

pt. „Analiza stężeń immunoglobulin u dzieci z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych”

Rozprawa doktorska lek. med. Gerarda Pasternaka pt. „Analiza stężeń immunoglobulin u dzieci z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych” obejmuje opublikowane w latach 2018 - 2020 wyniki badań w formie trzech prac doświadczalnych:

1. **Gerard Pasternak**, Aleksandra Lewandowicz-Uszyńska, Katarzyna Pentoś.: Disorders of humoral immunity in children with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory infections. Adv.Exp.Med.Biol. 2018. Current trends in immunity and respiratory infections IF: 2.126, Pkt. MNiSW/KBN: 25.000
2. Aleksandra Lewandowicz-Uszyńska, **Gerard Pasternak**, Katarzyna Pentoś.: Immuno-globulin G Deficiency in Children with Recurrent Respiratory Infections with and With-out History of Allergy. Adv Exp Med Biol. 2020 Clinical and Experimental Biomedicine IF: 2.126, Pkt. MNiSW/KBN: 20.000
3. **Gerard Pasternak**, Aleksandra Lewandowicz-Uszyńska, Katarzyna Pentoś.: Analysis of differences between total IgG and sum of the IgG subclasses in children with suspected immunodeficiency - indication of determinants. BMC Immunol. 2018 IF: 2.186, Pkt. MNiSW/KBN: 25.000

z czego w dwóch pracach Doktorant jest pierwszym autorem, oraz jednej pracy przeglądowej:

Aleksandra Lewandowicz-Uszyńska, Piotr Naporowski, **Gerard Pasternak**, Danuta Witkowska.: Identyfikacja czynników etiologicznych wybranych zakażeń bakteryjnych i wirusowych na podstawie testów serologicznych. Post.Hig.Med.Dośw. 2018 IF:1.106,Pkt.MNiSW/KBN:15.000

o łącznej punktacji MNiSW/KBN : 85 i współczynnika oddziaływania IF : 7.544 (IF ang. Impact Factor).

1. Ocena merytoryczna

Trafność podjętej tematyki badawczej i jej oryginalność

Epidemiologia chorób układu oddechowego u dzieci potwierdza, że nawracające zakażenia dróg oddechowych (NZDO) to jeden z istotnych problemów zdrowotnych w populacji wieku dziecięcego. Fizjologiczna niedojrzałość układu odpornościowego, a także środowiskowe czynniki ryzyka powodują, że u dzieci do 5 roku życia stwierdza się przeciętnie 6-8 incydentów zakażeń układu oddechowego w ciągu roku, najczęściej o charakterze samoograniczających się wirusowych infekcji.

Jednakże w przypadku występowania m.in. powyżej 8 zakażeń dróg oddechowych lub uszu w ciągu roku, przewlekającego się ich przebiegu i antybiotykoterapii zgodnie z Konsensusem Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności (ESID) oraz międzynarodowych organizacji pacjentów (Jeffery Modell Foundation i International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI) dziecko które spełnia przynajmniej jeden z dziesięciu ostrzegawczych objawów sugerujących pierwotne niedobory odporności powinno być poddane wstępnej diagnostyce zaburzeń immunologicznych. Od 2013 r. Komitet ekspertów Międzynarodowej Unii Towarzystw Immunologicznych (ang. *International Union of Immunological Societies (IUIS) expert committee* (EC) ds. Wrodzonych Błędów Odporności (ang. *Inborn Errors of Immunity (IEI)*) publikuje zaktualizowaną klasyfikację fenotypową IEI, która uzupełnia ich klasyfikację genotypową. Ostatnia kwalifikacja opracowana w 2019 roku, a opublikowana w 2020 roku w *Journal of Clinical Immunology (2020) 40:66–81*) obejmuje dziesięć grup, 406 jednostek / 430 genów, a w obraz fenotypowy wielu z nich wpisują się NZDO. Wyjaśnia to systematyczny wzrost pacjentów kierowanych do diagnostyki układu odporności z powodu NZDO. Przeprowadzenie analizy dotyczącej zaburzeń humoralnych w tej grupie dzieci ma szczególne znaczenie, a podstawą wstępnej diagnostyki jest ocena stężeń głównych klas immunoglobulin. U około 30% dzieci kierowanych z powodu NZDO do poradni immunologicznych rozpoznaje się alergię.

Wybór przez Doktoranta tego kierunku badań, uzasadniony literaturą przedmiotu, podnosi jeden z istotnych problemów diagnostycznych w opiece nad dzieckiem z NZDO potrzebę wykonywania oznaczeń głównych klas immunoglobulin w celu wykluczenia niedoborów odporności humoralnej. Temat przedstawionej mi do recenzji pracy rozprawy doktorskiej „Analiza stężeń immunoglobulin u dzieci z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych” jest praktyczny i odpowiada pod względem merytorycznym jej treści. Problem badawczy należy bez wątpienia do aktualnych i ważnych.

Główny cel pracy - ocena stężeń immunoglobulin IgG, IgA i IgM oraz podklas IgG w surowicy krwi dzieci z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych Doktorant zrealizował w oparciu o trzy cele szczegółowe. Cel 1. Analiza stężeń immunoglobulin w surowicy krwi dzieci w zależności od wieku i płci, oraz cel 2. Ocena profilu immunoglobulin G u dzieci z nawracającymi zakażeniami układu

oddechowego w przebiegu schorzeń alergicznych i cel 3. Zbadanie wiarygodności wykonywanych analiz immunologicznych w zależności od metody badań i przechowywania materiału biologicznego, które (tj. cel 2 i 3), moim zdaniem, mają kluczowe znaczenie dla trafności podjętej tematyki badawczej i jej oryginalności.

Ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki

W ocenie uzyskanych rezultatów pragnę podkreślić, że wnioski zostały wyciągnięte w oparciu o stosunkowo dużą grupę badaną (524 dzieci chorujących na NZDO w tym 394 dzieci bez schorzeń alergicznych w wywiadzie oraz grupa 130 dzieci z dodatnim wywiadem alergicznym) co daje podstawy do opracowania pewnych wskazówek praktycznych. Wykazano istotną statystycznie różnicę niedoborów stężeń IgG4 w grupie dzieci z alergią. Ponad to stwierdzono, że dzieci płci męskiej miały znacznie większą skłonność do niedoborów w zakresie stężeń IgG oraz podklas IgG1 i IgG3. Uzyskane wyniki wskazują na potrzebę oceny podstawowych parametrów odporności humoralnej tylko w określonej grupie pacjentów. Wyniki badań Doktoranta jednoznacznie potwierdzają, że nie ma żadnych wyraźnych nieprawidłowości w profilu immunoglobuliny G, które byłyby charakterystyczne dla alergii towarzyszącej nawracającym zakażeniom dróg oddechowych u dzieci. Doktorant w oparciu o wyniki badań potwierdza, że ocena IgG nie jest pomocna w diagnostyce różnicowej tła alergicznego NZDO.

W pracy 3. *Analysis of differences between total IgG and sum of the IgG subclasses in children with suspected immunodeficiency - indication of determinants. BMC Immunol. 2018 IF: 2.186, Pkt. MNiSW/KBN: 25.000* wykorzystano dane z dokumentacji medycznej 670 dzieci /mediana wieku pacjentów 4 lata 2/12 / i poddano ocenie uzyskane wyniki stężeń całkowitego IgG (IgGtotal) ocenianego w jednym laboratorium oraz sumę wszystkich 4 podklas IgG, które były oznaczane w innym laboratorium po rozmrożeniu przekazanych próbek surowic. Doktorant wykazał, że wartości stężeń IgG u pacjentów pediatrycznych były średnio wyższe niż suma ich podklas IgG oraz , że na wyniki badań nie wpływają oznaczenia dokonywane różnymi metodami i na różnych analizatorach, a także proces zamrażania surowic. Uzyskane wyniki mogą stanowić inspirację dla innych badaczy. Pewien niedosyt pozostawia brak krytycznego podejście do omawianych wyników.

Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Dysertacja zachowuje poprawność formalno-językową oraz stylistyczną.

Zanotowałam kilka uwag redakcyjnych i interpunkcyjnych które nie wpływają na wartość merytoryczną pracy,

np. na str. 34 / numeracja kopii prac naukowych rozpoczyna się od pozycji 2 zamiast 1 co daje zamiast 4 to 5 pozycji, a w stronie tytułowej, że Szpital Wojewódzki nosi imię J. Gromkowskiego.

2. Ocena metodologiczna

Dobór literatury i umiejętność wykorzystania źródeł

Dobór literatury w przygotowanej rozprawie doktorskiej - 21 pozycji piśmiennictwa, a przede wszystkim zaprezentowane piśmiennictwo w opublikowanych pracach potwierdzają umiejętności Doktoranta w tym zakresie i potwierdzają znajomość prezentowanych zagadnień.

Poprawność formułowania problemów i hipotez / założenia badawcze /

Doktorant poprawnie zdefiniował główny cel projektu badawczego i opracował trzy cele szczegółowe. Założenia badawcze zostały realizowane poprawnie co potwierdzają 4 recenzowane publikacje tworzące rozprawę doktorską.

Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania

Doktorant do realizacji wytyczonych celów badawczych posłużył się analizą dokumentacji medycznej dzieci leczonych w Oddziale Immunologii i Pediatrii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu. Ocena retrospektywna dotyczyła 670 pacjentów w wieku od 2 miesięcy do 18 lat.

Odpowiednio dobrana analiza statystyczna umożliwiła poprawną prezentację opublikowanych wyników.

Poprawność układu pracy i struktury podziału treści

Rozprawa doktorska lek. med. Gerarda Pasternaka została skonstruowana na podstawie 4 publikacji. Rozprawę stanowi starannie przygotowany, estetyczny manuskrypt zawierający łącznie 80 stron obejmujących: wykaz skrótów, tabel, rycin, omówienie problemu badawczego w oparciu o publikacje będące podstawą rozprawy doktorskiej z podziałem na wstęp, cel pracy, materiał i metodę, wyniki i wnioski, a także streszczenie w języku polskim i angielskim.

We *Wstępie* pracy Doktorant podaje definicje nawracających zakażeń dróg oddechowych, omawia epidemiologię, etiologię oraz czynniki ryzyka zakażeń dróg oddechowych w populacji wieku dziecięcego, powołując się przy tym na własną pracę przeglądową pt. *Identyfikacja czynników*

etiologicznych wybranych zakażeń bakteryjnych i wirusowych na podstawie testów serologicznych. Post.Hig.Med.Dośw. 2018. Podane informacje stanowią poprawne, syntetyczne uzasadnienie projektu badawczego.

Doktorant dołączył do pracy kopie 4 publikacji, które stanowią podstawę rozprawy doktorskiej.

Na końcu umieszczone są oświadczenia współautorów publikacji określające indywidualny udział każdego z nich w jej powstanie, co nie pozostawia wątpliwości o wystarczającej samodzielności pracy Doktoranta nad swoim projektem.

Wniosek końcowy

W podsumowaniu stwierdzam, że uzyskane przez Doktoranta wyniki mają znaczenie dla nauki i praktyki klinicznej. Doktorant poprawnie formułuje problemy i założenia badawcze co potwierdzają, recenzowane, opublikowane prace

Rozprawę doktorską lek. med. Gerarda Pasternaka oceniam pozytywnie.

Uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim określonym w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) i w związku z powyższym przedkładam wniosek do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenia lek. med. Gerarda Pasternaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Konflikt interesów: nie identyfikuję żadnych zależności które mogłyby wpłynąć na obiektywność dokonanej przeze mnie opinii rozprawy doktorskiej.

Z wyrazami szacunku

Bożena Mikołuc

