



prof. dr hab. med. Jacek Wysocki
Kierownik Katedry i Zakładu Profilaktyki Zdrowotnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, dn. 7 sierpnia 2019 roku

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lekarza Pauliny Komasińskiej

**pt.: „Epidemiologiczne, kliniczne i immunologiczne czynniki modyfikujące
przebieg ostrego zapalenia oskrzelików u niemowląt”**

Zapalenie oskrzelików należy do najczęstszych chorób niemowląt i małych dzieci. Chorobę rozpoznaje się do ukończenia 2. roku życia, jednak szczyt jej występowania przypada na okres pomiędzy 3. a 6. miesiącem życia. Przebieg choroby może być bardzo różny, zarówno łagodny, jak i ciężki, ale możliwość wystąpienia niewydolności oddechowej, a nawet zgonu dziecka powoduje, że chore niemowlęta często kierowane są do szpitala. Szacuje się, że w drugim kwartale życia przyczyną około 20% hospitalizacji dzieci jest zapalenie oskrzelików. Dodatkową trudność stanowi fakt, że nie opracowano dotychczas powszechnie akceptowanych i skutecznych metod leczenia wpływających na patomechanizm choroby, a stosowane metody terapii mają głównie charakter objawowy i wspomagający. Wszystkie te fakty powodują, że zapalenie oskrzelików budzi zainteresowanie naukowców i praktyków, którzy poszukują pogłębionej wiedzy na temat istoty choroby. Wśród różnych dróg prowadzenia badań naukowych istotne jest także poszukiwanie czynników modyfikujących przebieg choroby, co być może pozwoliłoby na lepsze zrozumienie patomechanizmu zapalenia oskrzelików, jak i stworzyłoby nowe metody leczenia.

W świetle przedstawionych faktów, wybrany przez Panią Paulinę Komosińską temat rozprawy doktorskiej jest bardzo ważny, zarówno ze względów poznawczych, jak i z uwagi na praktykę kliniczną.

Do recenzji przedłożono rozprawę doktorską liczącą w całości 211 stron, składającą się z typowych rozdziałów. Wstęp został podzielony na trzy części. W pierwszej Autorka omawia istotę zapalenia oskrzelików, aspekty kliniczne, epidemiologiczne, rokownicze i terapeutyczne. W drugiej koncentruje się na zakażeniu wirusem RS - najczęstszym czynnikiem infekcyjnym związanym z zapaleniem oskrzelików, a w trzeciej omawia wybrane czynniki immunologiczne, które mogą brać udział w patomechanizmie choroby. Wstęp jest napisany dość obszernie, ale jednocześnie syntetycznie i pozwala zrozumieć wybór tematu i wybór szczegółowych zagadnień badawczych.

Cele pracy Autorka poprzedza przedstawieniem założeń pracy, w których wymienia czynniki, które mogą wpływać modyfikująco na przebieg choroby. Z tego zestawienia Autorka wyprowadza cztery cele pracy:

1. Ustalenie, które czynniki demograficzne, osobnicze, środowiskowe wpływają na ciężkość zachorowania na ostre zapalenie oskrzelików w badanej populacji.
2. Ustalenie zależności pomiędzy lokalną odpowiedzią immunologiczną (w oparciu o profil interleukin) a ciężkością zachorowania na ostre zapalenie oskrzelików.
3. Określenie wpływu czynników demograficznych, osobniczych, środowiskowych na lokalną odpowiedź immunologiczną.
4. Porównanie przebiegu zapalenia oskrzelików o etiologii RSV z zapaleniem oskrzelików o innej etiologii oraz lokalnej odpowiedzi immunologicznej u chorych zakażonych i niezakażonych wirusem RS.

W opinii recenzenta Autorka poprawnie wybrała i przedstawiła cele swojej pracy, a poprzedzenie ich krótkim opisem założeń leżących u podstaw pracy badawczej uczyniło dysertację bardziej przejrzystą.

W rozdziale czwartym Doktorantka zaprezentowała materiał i metody badawcze. Grupę badaną stanowiło początkowo 133 dzieci w wieku od 2 tygodni do 12 miesięcy życia hospitalizowanych w Klinice Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z powodu ostrego zapalenia oskrzelików w trakcie trzech kolejnych sezonów epidemicznych od września 2016 do kwietnia 2018 roku. Co bardzo ważne Autorka precyzyjnie opisała kryteria włączenia

i wykluczenia z badań. Na podstawie tych ostatnich z grupy 133 dzieci wyłączyła 10 dzieci, które przedstawiła w tabeli 3. W tabeli tej pozostaje niejasne, jakie były powody przekazania do Kliniki Neonatologii noworodka o inicjałach M.T. W podrozdziale 4.2 zaprezentowano opis badania i jego części. W opisie badania przedmiotowego Autorka posłużyła się skalą PRESS (*Pediatric Respiratory Severity Score*), co bardzo zobiektywizowało ocenę wyników badania przedmiotowego. Doktorantka stworzyła też na potrzeby badań własnych dodatkowe wskaźniki zużycia sterydów (sumaryczna dawka sterydu systemowego/masa ciała, sumaryczna dawka sterydu systemowego/liczba podanych dawek sumaryczna dawka sterydu systemowego/liczba podanych dawek/masa ciała). Te zastosowane własne oryginalne wskaźniki są przykładem dążności Autorki do maksymalnego zobiektywizowania swoich obserwacji, co powinno się przełożyć na wiarygodność uzyskanych wyników. Doktorantka przedstawiła też w tabelach normy wykorzystanych w badaniu metod laboratoryjnych. Uwagę recenzenta zwróciły normy leukocytów zaprezentowane w tabeli 5 – w obu grupach wiekowych norma wynosi $7-40 \times 10^3/\mu\text{l}$, co jest wyraźnym odstępstwem od norm przyjętych w piśmiennictwie. Przyjęta norma wymagałaby wyjaśnienia. W podrozdziale 4.6 przedstawiono także metody statystyczne, jakie były wykorzystane w pracy. Ich dobór nie budzi zastrzeżeń.

Rozdział 5 to bardzo obszerna część pracy (105 stron) przedstawiająca uzyskane wyniki. Autorka podzieliła prezentację wyników na osiem części. Rozpoczęła od szczegółowej charakterystyki grupy badanej. Między innymi na stronie 59 przedstawiła przyjęte kryteria podejmowania diagnostyki w kierunku zakażenia wirusem grypy, co stanowi dowód, że w trakcie swoich badań brała pod uwagę rolę tego wirusa w etiologii zapalenia oskrzelików. Następnie poddała analizie wyniki skali PRESS, następnie czas stosowania tlenoterapii, czas trwania hospitalizacji oraz szczegółowo różnice pomiędzy dziećmi zakażonymi wirusem RS i niezakażonymi tym wirusem. W oddzielnych podrozdziałach przedstawiła analizę czynników ryzyka zachorowania na ciężkie zapalenie oskrzelików i czynników zakażenia RSV, a także wybranych parametrów immunologicznych w postaci czynników wpływających na wartości delta Ct genów kodujących badane interleukiny. Analiza uzyskanych wyników jest bardzo drobiazgowa, ale dokładna. Autorka poddała analizie wszystkie uzyskane wyniki pod kątem ich znamienności statystycznej. Ta część pracy pokazuje ogromny wysiłek



i olbrzymią pracę wykonaną przez Doktorantkę. Prezentacji wyników dokonano w tabelach oraz w bardzo przejrzystych wykresach.

Ogromna ilość danych zaprezentowanych w rozdziale wyniki postawiła przed Autorką bardzo trudne zadanie omówienia uzyskanych danych w rozdziale Dyskusja. Z tym trudnym wyzwaniem Doktorantka poradziła sobie doskonale. Podzieliła dyskusję na sześć analizowanych części: charakterystykę zapalenia oskrzelików, ocenę czynników demograficznych, osobniczych i środowiskowych w odniesieniu do ciężkości zapalenia oskrzelików, następnie poddała analizie ciężkość stanu klinicznego w odniesieniu do odpowiedzi immunologicznej, przechodząc do analizy czynników demograficznych, osobniczych i środowiskowych na tle odpowiedzi immunologicznej, wreszcie porównania zapalenia oskrzelików u dzieci zakażonych wirusem RS i niezakażonych tym wirusem oraz omówienia zastosowanego leczenia. Bardzo wartościową częścią dyskusji jest podrozdział „Ograniczenia badania”, w którym Doktorantka bardzo trafnie wskazuje na te elementy prowadzonych badań, które mogą zmniejszyć wiarygodność uzyskanych wyników. Paradoksalnie to autokrytyczne spojrzenie na wyniki badań własnych nie zmniejsza w żaden sposób wartości dysertacji doktorskiej, ale wskazuje na dojrzałość i uczciwość naukową Doktorantki i podnosi wiarygodność uzyskanych wyników.

Dyskusja napisana jest bardzo dobrze. Pomimo olbrzymiej liczby danych, Autorka syntetycznie omówiła uzyskane wyniki podkreślając najbardziej istotne rezultaty i omawiając je na tle publikacji z innych ośrodków na całym świecie. Dyskusja dobrze przygotowuje prezentację wniosków w rozdziale siódmym. Na cztery cele przedstawione w rozdziale trzecim, Autorka odpowiada czterema wnioskami.

Pierwszy z nich dotyczy czynników demograficznych, osobniczych i środowiskowych – tylko urodzenie w miesiącach zimowych ma związek z ciężką postacią zapalenia oskrzelików, a alergia pokarmowa może mieć związek z wydłużoną hospitalizacją, tak jak urodzenie w miesiącach zimowych zwiększa ryzyko tlenoterapii. We wniosku drugim Autorka wskazała, że różnice w ekspresji genów kodujących TNF-alfa, IL-10 i IL-12 mogą służyć jako determinanty ciężkości klinicznej choroby. Ciekawe jest w tym samym wniosku twierdzenie, że odzwierciedlenie relacji pomiędzy odpowiedzią TH2 a Th1 nie jest wykładnikiem rokowniczym odnośnie do ciężkości stanu klinicznego oraz czasu trwania tlenoterapii i hospitalizacji. Wniosek trzeci



wskazuje, że czynniki epidemiologiczne modyfikują odpowiedź immunologiczną podczas zachorowania na ostre zapalenie oskrzelików. Ważny klinicznie jest także wniosek czwarty wskazujący, że stan pacjentów z zapaleniem oskrzelików wywołanym wirusem RS jest cięższy niż dzieci niezakażonych RSV.

Analizując wnioski z dysertacji doktorskiej można z całą pewnością stwierdzić, że Autorka wykonała postawione w pracy zadanie i odpowiedziała na wszystkie cele pracy.

Na zakończenie rozprawy załączono spis piśmiennictwa obejmujący 138 pozycji z różnych lat publikacji ze znaczną przewagą artykułów z ostatnich 7-8 lat. Dobór piśmiennictwa, jak i wykorzystanie poszczególnych pozycji w rozprawie doktorskiej jest prawidłowe.

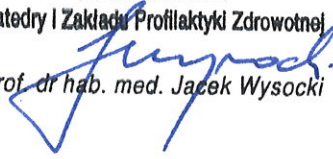
Podsumowując przedłożoną do oceny rozprawę doktorską recenzent stwierdza, że wybór tematu pracy był ciekawy i rokujący wartościowe wyniki. Cele pracy zostały jasno sformułowane w oparciu o dobrze przedstawione założenia. Grupa badana była odpowiednio liczna i dobrze dobrana w oparciu o prawidłowo skonstruowane kryteria włączenia do badania i wykluczenia z badania. Zastosowano właściwe metody statystyczne, a ich wyniki są przekonujące. Autorka zebrała bardzo duży zbiór danych do analizy i poddała go bardzo rzetelnej i drobiazgowej ocenie. Uzyskane wyniki omówiła na tle doniesień z piśmiennictwa światowego. Wyodrębniła najbardziej istotne wyniki i skomentowała je biorąc pod uwagę możliwe ograniczenia badania. Przedstawione na zakończenie pracy wnioski dobrze odpowiadają postawionym celom badawczym i potwierdzają zrealizowanie celu rozprawy doktorskiej.

Na zakończenie warto zauważyć, że praca napisana jest bardzo dobrze, starannie stylistycznie, ładną polszczyzną, a także precyzyjnym językiem naukowym. Uznanie recenzenta budzi rozmiar przeprowadzonych badań, ilość ocenianych parametrów i ich rzetelna analiza.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska niewątpliwie świadczy o dojrzałości naukowej Autorki oraz kompetencji w zakresie przeprowadzonych badań. Spełnia także wszystkie wymagania stawiane dysertacjom na ten stopień naukowy i dlatego wnoszę do wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lekarza Pauliny Komasińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę przedstawioną wyżej



opinię oraz wysoką jakość dysertacji przedstawionej do recenzji przedkładam także Władzom Dziekańskim Wydziału Lekarskiego oraz Wysokiemu Senatowi Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wnioszek o wyróżnienie tego doktoratu.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Profilaktyki Zdrowotnej

prof. dr hab. med. Jacek Wysocki