



**UNIwersYTET MEDYCZNY**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

**Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych**

Kierownik: prof.dr hab. Leszek Szenborn

---

ul. Chałubińskiego 2-2a 50-368 Wrocław  
T: +48 71 770 31 51 F: +48 71 770 31 52 [kpi@spsk1.com.pl](mailto:kpi@spsk1.com.pl) [www.umed.wroc.pl](http://www.umed.wroc.pl)

**Do**

**Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauk Medycznych**

**Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

**Profesora dr hab. Marcin Ufnala**

**Recenzja rozprawy naukowej**

p.t. Ocena wpływu 13-waletnej szczepionki przeciwko pneumokokom na przebieg nieswoistych zapaleń jelit u dzieci i młodzieży. Badanie kohortowe, wielośrodkowe.

**lek. Magdalena Neścioruk**

Promotor: dr hab. n. med. Aleksandra Banaszekiewicz

Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci WUM

### **Opis treści rozprawy**

Rozprawa składa się ze **wstępnej części** zwanej przez Autorkę „Wstępem”, co jest bardzo obszernym i aktualnym przedstawieniem zagadnień dotyczącym nieswoistych zapaleń jelit (NZJ) ich podziału, etiopatogenezy, szczegółowego przedstawienia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) oraz Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) w aspektach ich objawów klinicznych, rozpoznania, oceny aktywności choroby, różnicowania, powikłań i rokowania. Osobne podrozdziały poświęcono leczeniu NZJ, występowaniu wirusowych i bakteryjnych zakażeń u pacjentów z NZJ, szczepieniom u pacjentów z NZJ, wpływowi szczepień na zachorowanie oraz na aktywność przebiegu NZJ. W części dotyczącej profilaktyki zakażeń pneumokokowych szczegółowo omówiono patogeny, epidemiologię, metody rozpoznawania, leczenia, rodzaje szczepionek, schemat szczepień, niepożądane

odczyny poszczepienne oraz znaczenie szczepienia przeciwko pneumokokom u pacjentów z NZJ. Informacje zawarte we wstępie szczegółowo tłumaczą problematykę badania, uzasadniają wybór celu badania oraz metodologii oceny

**Celem rozprawy** była ocena wpływu szczepienia jedną dawką 13-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV13) na aktywność NZJ oraz występowanie infekcji dróg oddechowych u dzieci i młodzieży z NZJ przez okres 24 miesięcy. oceny wpływu szczepienia jedną dawką 13-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom na aktywność nieswoistych zapaleń jelit u dzieci i młodzieży przez okres 24 miesięcy. **Podjęcie przez Doktorantkę zadania uważam bardzo potrzebne, celowe i ambitne.**

**Trzeci rozdział** rozprawy zawiera zasadniczą treść p.t. **Materiał i metody**. Badanie miało charakter kohortowy, prospektywny, wielośrodkowy. Zostało przeprowadzone w latach 2015-2019 w czterech pediatrycznych szpitalach klinicznych w Polsce, specjalizujących się w diagnostyce, leczeniu oraz długotrwałej opiece nad pacjentami z NZJ. Do badania rekrutowano pacjentów w wieku od 4 do 18 lat . Wśród badanej populacji wyłoniono dwie kohorty:

- grupę badaną, którą stanowili pacjenci zaszczepieni jedną dawką 13-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV13) po rozpoznaniu choroby podstawowej; dotychczas nieszczepieni inną szczepionką przeciw pneumokokom.
- grupę kontrolną, która składała się pacjentów nieszczepionych przeciwko pneumokokom.

Wszyscy uczestnicy badania poddani byli prospektywnej ocenie po 6, 12, 18 i 24 miesiącach trwania badania. W tym czasie oceniano aktywność choroby za pomocą odpowiedni dla rozpoznania skal klinicznych. Gromadzono raportowane przez pacjentów i ich rodziców informacje dotyczące liczby zakażeń dróg oddechowych w postaci zapalenia ucha środkowego, zapalenia płuc i związane z nimi hospitalizacjami.

Zastosowane zróżnicowane **metody statystyczne** były odpowiednie do przeprowadzonych analiz obejmujących dane jakościowe oraz ilościowe odpowiednio do ich rozkładu.

**Czwarty rozdział** rozprawy przedstawia bardzo liczne wyniki badań – zostały one dla przejrzystości szczegółowo przedstawione w 7 tematycznych podrozdziałach zawierających dodatkowo 18 tabel oraz dwie ryciny. Szczegółowe wyniki w tabelach i na rycinach są przedstawione z użyciem statystyki opisowej, a istotność różnic pomiędzy

grupami i podgrupami sprawdzono za pomocą odpowiednich do liczebności grup i podgrup, rozkładu i rodzaju danych (ciągłe/jakościowe). Ryciny są odpowiednio cytowane w tekście pracy.

Opis tekstowy najistotniejszych wyników wskazuje na: 1/ brak istotnej różnicy w aktywności choroby ocenianej w skali PUCAI/PCDAI pomiędzy grupą badaną i kontrolną w 6, 12, 18 i 24 miesiącu trwania badania. Po 12 i 18 miesiącach obserwacji pacjenci z grupy badanej i kontrolnej nie różnili się także istotnie statystycznie rodzajem stosowanego leczenia. Po 24 miesiącach obserwacji pacjenci w grupie badanej istotnie częściej otrzymywali terapię skojarzoną w porównaniu z grupą kontrolną. 2/ wyższą liczbą zaostrzeń we wszystkich punktach czasowych, poza 18 miesiącem trwania badania, w grupie kontrolnej, co nie było istotne statystycznie. 3/ braku różnic w występowaniu incydentów zakażeń dróg oddechowych, zdefiniowanych w rozdziale metody, w obu grupach oraz w występowaniu tych incydentów w zależności od wieku przez cały okres obserwacji. 4/ brak różnic w liczbie zakażeń dróg oddechowych w zależności od rodzaju terapii oraz w liczbie zakażeń dróg oddechowych w grupie pacjentów z zaostrzeniem i bez zaostrzenia aktywności NZJ. 5/ brak znaczącej różnicy w liczbie hospitalizacji między obydwoma grupami przy włączeniu do badania oraz po 6, 12, 18 i 24 miesiącach trwania badania, ani różnic w rozkładzie hospitalizacji między pacjentami z podgrup WZJG i ChL-C. 6/ brak istotnej różnicy w odsetku hospitalizacji w zależności od wieku, jak i przyjmowanego leczenia.

W rozdziale 5. rozprawy „**Dyskusja**” Autorka omawia wyniki swoich badań porównując je z wynikami innych autorów. Zadanie było poważnym wyzwaniem dla doktorantki ze względu na nowatorstwo pracy i brak publikacji będących owocem podobnych badań w innych krajach, w przeszłości oraz pod względem wymagającej metodologii badań zastosowanych przez doktorantkę. Poza bardzo rzetelnym i krytycznym omówieniem własnych wyników znajdujemy tu wyczerpujące opisy osiągnięć innych autorów prowadzących podobne badania także w populacjach osób dorosłych oraz pacjentów bez NZJ, ale z chorobami wymagającymi przewlekłego leczenia immunosupresyjnego. Interpretacja tych wyników jest właściwa co potwierdza dobrą znajomość wakcynologii.

Rozprawę kończą 2 **wnioski**, które podsumowują wyniki badań i wskazują na brak wpływu szczepienia jedną dawką 13-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom na aktywność NZJ u dzieci i młodzieży w czasie dwuletniej obserwacji oraz braku wpływu szczepienia jedną dawką 13-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko

pneumokokom na liczbę zakażeń dróg oddechowych u dzieci i młodzieży chorujących na NZJ w czasie dwuletniej obserwacji.

**Piśmiennictwo** składa się z 146 pozycji, które celowo odnoszą się do tekstu

### Uwagi recenzenta

Praca ma prawidłowy układ i właściwy podział treści. Podjęta przez doktorantkę problematyka badawcza jest oryginalna i nowatorska. Na podkreślenie zasługuje także precyzyjny język naukowy i staranność edytorska pracy.

**Część teoretyczna** zawarta we wstępie jest bardzo dobrze opracowana i odpowiada potrzebom części badawczej, gdyż wprowadza czytelnika w zagadnienia konieczne do prawidłowego zrozumienia rozprawy. Autorka wykazała się bardzo dobrą i szeroką wiedzą teoretyczną w dziedzinach pracy tj NZJ, zróżnicowanych aspektów zakażeń pneumokokowych oraz możliwości i ograniczeń swoistej profilaktyki.

**Celowość** przeprowadzenia badania była bardzo uzasadniona. Ze względu na kwestionowanie znaczenia szczepień jako metody profilaktyki pilnie potrzebujemy wyników dobrze zaprojektowanych prospektywnych badań potwierdzających przede wszystkim bezpieczeństwo szczepień dla pacjentów z NZJ w dłuższej obserwacji aniżeli w związku czasowym z samym szczepieniem. Cel ten został osiągnięty w sposób wzorowy, a jego wymowa jest bardzo mocna. Dobrym, ale trudnym do wykazania zamierzeniem była ocena wpływu szczepienia p-zakażeniami pneumokokowymi na występowanie niespecyficznych zakażeń układu oddechowego u zaszczepionych dzieci z NZJ. Zakażenia pneumokokowe (zarówno inwazyjne jak i śluzówkowe) w badanych w pracy grupach wiekowych zdarzają się w naturze rzadko. Dzieje się tak również w grupach ryzyka, ze względu na wykształcenie odporności w okresie wczesnego dzieciństwa, jeszcze przed zachorowaniem oraz niskiej transmisji zakażeń pneumokokowych w populacjach dzieci starszych. Potwierdzenie specyficznej etiologii tych niespecyficznych najczęściej rozpoczynających się od zakażenia wirusowego zakażeń układu oddechowego jest dodatkowo bardzo pracochłonne i kosztowne. Jednak zaniechanie z realizacji tego trudnego zmierzania mogło być pożyteczne za wadę pracy i nie wykorzystanie okazji, dlatego systematyczna obserwacja incydentów zakażeń oraz ich analiza była potrzebna i podnosi wartość pracy.

**Metodyka badań** była całkowicie prawidłowa. dobra. Uważam, że doktorantka przeprowadziła wszystkie badania i analizę w optymalny do oceny realizacji celów sposób, potwierdzający jej dojrzałość naukową.

**Wyniki badania**, zwłaszcza wykazanie bezpieczeństwa szczepień przez wykazanie w wielomiesięcznych obserwacjach długofalowego bezpieczeństwa szczepień u pacjentów z NZJ mają wielkie znaczenie dla praktyki i zostały bardzo skrupulatnie i dobrze udokumentowane.

**Omówienie** własnych badań i ich porównanie z pracami innych autorów jest wyczerpujące i wystarczające, także krytyczne. Ze względu na nowatorskie podejście do tematu oraz bardzo wymagającą metodologię doktorantka nie miała możliwości bezpośredniego porównania swoich wyników z doświadczeniami autorów z innych krajów, ale zaproponowała optymalne i modelowe podejście do problematyki szczepień w grupie dziecięcych pacjentów z NZJ, które może być nadal rozwijane i doskonalone. Dyskusja jest prowadzona na bardzo dużym poziomie szczegółowości i potwierdza doskonale przygotowanie doktorantki do interpretacji zjawisk związanych z poszczepienną odpowiedzią odpornościową u pacjentów z grup ryzyka.

**Dwa wnioski** odpowiadają na pytania zadane na wstępie pracy.

**Piśmiennictwo** jest dobrane właściwe i umiejętnie oraz jest w pełni wykorzystane.

### **W ostatecznej ocenie pracy**

**Za mocne strony rozprawy** uważam:

- 1/ rozprawa jest owocem dobrze zaplanowanego, zorganizowanego i konsekwentnie przeprowadzonego, wielośrodowego, prospektywnego i kontrolowanego badania naukowego nadzorowanego i koordynowanego przez doktorantkę
- 2/ dużą wartość naukową i nowatorstwo rozprawy (wybór tematu i postawionych celów); prawidłowe formułowanie problemów i hipotez, umiejętny dobór i stosowanie metod i narzędzi badawczych
- 3/ wyróżniającą poprawność językową, stylistyczną i interpunkcyjną.

**Jako słabości rozprawy** odnotowuję

1/ niedostatecznie jasno opisany sposób przyporządkowywania pacjentów do grupy badanej i kontrolnej – to będzie konieczne przy publikacji tak wartościowych wyników badań

2/ zbyt lakoniczne sformułowane tytuły tabel, których treść bez towarzyszącego tekstu odpowiednich rozdziałów byłyby dla czytelnika niedostatecznie zrozumiałe. Ideałem byłby taki tytuł tabeli, wykresu lub ryciny, który pozwala na jej zrozumienie bez znajomości tekstu zasadniczego.

Rozprawa odpowiada wymogom stawianym przy promocji na stopień doktora nauk medycznych zgodnie z odp. Ustawą.

**Na tej podstawie stawiam wniosek do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o dalsze postępowanie w sprawie nadania stopnia naukowego doktora nauk medycznych lek. Magdalenie Neścioruk**

Dodatkowo wnioskuję do Dziekana o wyróżnienie pracy za nowatorstwo, przeprowadzenie wielośrodkowego badania, pracowitą metodologię i wszechstronną analizę kliniczną zebranych danych oraz ostateczny wynik jakim jest bardzo duża praktyczna wartość tej naukowej rozprawy.



Recenzent Prof.dr med. hab. Leszek Szeborn