

Recenzja
rozprawy na stopień doktora
Lek. Marty Baranowskiej-Nowak

”Ocena immunogenności szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u dzieci z nieswoistym zapaleniem jelit”

Nieswoiste zapalenie jelit (NZJ) to złożona choroba cechująca się występowaniem stanu zapalnego jelit, choć zakres jej ekspresji jest znacząco większy. W ostatnich latach mamy do czynienia z narastaniem częstości występowania NZJ, także w populacji dziecięcej. Zarówno sama choroba, jak i jej leczenie, sprzyjają potencjalnie obniżeniu odporności i występowaniu zakażeń. Powyższy fakt znajduje odzwierciedlenie w rekomendacjach dotyczących szczepień, w tym także tych związanych z wirusowym zapaleniem wątroby typu B (WZW B). Zakażenia WZW B w populacji pediatrycznej miały w ostatnich latach raczej charakter kazuistyczny. Jednakże występowanie ruchów migracyjnych, dotyczących co prawda Polskę w nieco inny sposób niż większość Europy, mogą sprzyjać nawrotowi chorób zakaźnych, w tym także tej jednostki chorobowej. Potencjalne modyfikacje kalendarza szczepień dla dzieci z chorobami przewlekłymi, obejmujące także sprawdzenie efektywności szczepienia i potencjalne doszczepienie wydają się być szczególnie istotne, ze względu na niski koszt i prostotę działań przy istotnych spodziewanych efektach tego działania. Wdrażanie skutecznych rozwiązań profilaktycznych mogących zapobiec znaczącym konsekwencjom klinicznym oraz ekonomicznym jest nie do przecenienia.

Przesłana do oceny rozprawa doktorska przygotowana została jako monografia, która zawiera 59 stron maszynopisu oraz 2 załączniki, łącznie 71 stron. W pracy posłużono się 96 pozycjami piśmienniczymi, zamieszczono także 4 ryciny i 3 tabele. Całość monografii podzielona jest na 9 części, które poprzedzone zostały wykazem słów kluczowych oraz spisami treści, rycin, tabel i stosowanych skrótów, a także streszczeniami w języku polskim i angielskim. Kolejne rozdziały obejmują następujące zagadnienia: wstęp, cel badania, materiał i metody, wyniki dyskusję, wnioski, piśmiennictwo oraz załączniki 1 i 2 (obejmujące kartę oceny dziecka biorącego udział w badaniu i zgodę komisji bioetycznej). Konstrukcja pracy odpowiada zwyczajowo przyjętym w tym zakresie ustaleniom.

Temat rozprawy doktorskiej ”Ocena immunogenności szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u dzieci z nieswoistym zapaleniem jelit” odpowiada

4

zawartej w pracy treści. Określenie efektywności szczepień, zwłaszcza w populacji o obniżonej odporności i wielokrotnie większym ryzyku wystąpienia zakażenia, posiada istotne znaczenie. Danych dotyczących immunogenności szczepienia przeciw WZW B oraz efektów odpowiedzi na szczepienie przypominające wśród pediatrycznych pacjentów z NZJ jest bardzo mało. Jednocześnie, te dostępne uzyskane zostały w oparciu o badania przeprowadzone w niewielkich grupach, przy nie do końca jasnym wieku szczepienia, a co więcej schemacie nieobowiązkowym w Europie i Polsce. Biorąc pod uwagę wyżej wymienione przesłanki, podjęcie wybranego tematu badawczego wydaje się być wysoce uzasadnione.

We wstępie Doktorantka w bardzo zwięzły sposób opisuje zagadnienia powiązane z tematem badawczym. Odnosi się do WZW typu B, jego etiologii i epidemiologii, transmisji zakażenia i przebiegu choroby, markerów zakażenia oraz możliwości terapeutycznych, a także szczepień ochronnych. Następnie opisuje NZJ, podobnie przedstawiając etiologię, epidemiologię i przebieg choroby, leczenie ze szczególnym uwzględnieniem jego efektu immunosupresyjnego oraz występowanie zakażeń i prowadzenia szczepień. Szczególny nacisk został położony na omówienie problemu zakażenia i możliwości profilaktyki WZW B w NZJ. Ostatnie podrozdziały stanowią istotne uzasadnienie dla zaplanowanych i przeprowadzonych badań.

Na stronie 31 przedstawione zostały cele. Nie ulega najmniejszej wątpliwości, że planowane zagadnienie badawcze jest niezwykle ważne, a konstrukcja pytań badawczych pozwala oczekiwać uzyskania poznawczych i praktycznych wniosków. Warto by natomiast rozważyć uzupełnienie zapisu celu 2.

W rozdziale *Material i metody* przedstawiono kwalifikację pacjentów do badań i schemat samego badania. Opisano zastosowane metody, w tym ocenę aktywności choroby i sposób leczenia oraz ocenę stężenia anty-HBs i planowane szczepienia przeciwko WZW B. Dokonano wyliczenia wielkości grupy oraz przedstawiono planowaną analizę statystyczną, a także odniesiono się do aspektów etycznych pracy badawczej. Wydaje się, że warto by rozważyć inny podział podrozdziałów, np. typ i plan badania, badana populacja, zastosowane metody (pomiar stężenia anty-HBs i szczepienie przeciwko WZW B), analiza statystyczna (z analizą wielkości grupy), aspekty etyczne. Warto by przeanalizować kryteria włączenia i wyłączenia (np. wiek i brak zgody w kryteriach wyłączenia). Ryciny 2 i 3 wydają się być tabelami.

Badaniem objęto dużą i reprezentatywną grupę pediatrycznych pacjentów z NZJ. Uzyskane wyniki opisano w bardzo logiczny sposób. Do ich zobrazowania posłużono się trzema tabelami i jedną ryciną. Na podkreślenie zasługuje fakt istotnego poznawczo i praktycznie znaczenia uzyskanych wyników. Stosunkowo wysoki jest także odsetek pacjentów, którzy ukończyli badania etapu II i III (odpowiednio 45/73 – 61,6% oraz 3/4 – 75,0%), co pozwala na założenie wiarygodności uzyskanych wyników. Pewną wątpliwość budzi użycie w Tabeli 1 wartości średnich i kwartyli (rozstępu międzykwartyłowego - IQR) a nie mediany i IQR.

W dyskusji odniesiono się do uzyskanych wyników w kontekście starannie dobranego piśmiennictwa. Łącznie w pracy posłużono się 96 pozycjami piśmienniczymi, głównie anglojęzycznymi (n=74), spośród których 33 zostały opublikowane w latach 2015-2018. Dyskusja jest bardzo logiczna, świadczy zarówno o dobrej znajomości tematu i jego doskonałym zrozumieniu, jak i dojrzałości naukowej Doktorantki.

Pracę kończą bardzo istotne wnioski, które stanowią odpowiedź na postawione pytania. Żywię głębokie przekonanie, że dają one podstawę do oczekiwania bardzo dobrej publikacji w światowym piśmiennictwie w najbliższym czasie.

Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę na konieczność wprowadzenia pewnych zmian edytorskich (np. związanych z nieprawidłowym używaniem sformułowań większy(-e) / wyższy(-e) oraz mniejszy(-e) / niższy(-e)). Drobnej korekty wymagałby spis skrótów – IC oraz Med, sformułowanie „stężenie aminotransferaz” należałoby zastąpić „aktywność aminotransferaz”. Wnioski w streszczeniu proponowałabym zastąpić wnioskami z głównej części manuskryptu.

Podsumowując, praca podejmuje bardzo ciekawy i ważny temat. Postawione pytania są niezwykle istotne kliniczne. W pracy posłużono się stosownymi metodami badawczymi. Analiza prowadzona jest w logiczny sposób. Pracę kończą istotne wnioski. Drobne uwagi nie mają znaczenia dla bardzo wysokiej oceny wartości pracy, która niewątpliwie spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2016 poz. 882 z późn. zm.). W oparciu o pozytywny wynik dokonanej przeze mnie recenzji rozprawy doktorskiej "Ocena immunogenności szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u dzieci z nieswoistym zapaleniem jelit" wnoszę do Pana Dziekana I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu



Medycznego o dopuszczenie Pani lek. Marty Baranowskiej-Nowak do dalszych etapów
przewodu doktorskiego.

Przebieg, dn. 17. 12. 2018

Dr hab. n. med. Aleksandra Lisowska
specjalista chorób dzieci
gastroenterolog dziecięcy

Aleksandra Lisowska

9560863

A