

Prof. dr hab. n. med. Beata Łoniewska
Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka
Pomorski Uniwersytet Medyczny
w Szczecinie

Szczecin, 20.07.2025 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej pana lek. Tomasza Gindy

p.t.: „ Czy wewnątrzmaciczna ekspozycja płodu na leki immunosupresyjne stosowane w czasie ciąży przez kobiety po transplantacji narządu ma wpływ na miana przeciwciał odpornościowych przeciwko chorobom zakaźnym u dzieci w obserwacji długoterminowej w porównaniu do populacji ogólnej?”

wykonanej pod kierunkiem Pani prof. dr hab. n. med. Bożeny Kociszewskiej-Najman
w Klinice Neonatologii i Chorób Rzadkich
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Formalny opis rozprawy

Rozprawa doktorska lek. Tomasza Gindy powstała w oparciu o cykl trzech prac autorskich i obejmuje 59 stron maszynopisu w języku polskim włączając skany opublikowanych artykułów. Na wstępie przedstawiony jest wykaz publikacji stanowiących podlegający ocenie w ramach pracy doktorskiej dorobek naukowy. Spis treści i wykaz wykorzystanych w opracowaniu skrótów poprzedza streszczenie w języku polskim i angielskim (po półtora strony każde).

W półtora stronicowym Wstępie Doktorant przedstawia problem wpływu prenatalnej ekspozycji leków immunosupresyjnych na dzieci matek po transplantacji, podkreślając, że dotychczasowe badania skupiały się głównie na krótkoterminowych efektach zdrowotnych, a brakuje danych na temat skuteczności szczepień ochronnych wspomnianej grupy dzieci. Autor uzasadnia potrzebę badań nad immunogennością szczepień w tej grupie, podkreślając ich znaczenie dla praktyki klinicznej i zdrowia publicznego. Kolejny podrozdział to jedno stronicowe uzasadnienie połączenia prac będących podstawą dysertacji w jednotematyczny, spójny cykl artykułów. Następne cztery strony obejmują krótki opis poszczególnych prac cyklu, po którym następuje opis osiągnięć naukowych Autora (jedna strona) i Założenia i cel pracy (jedna strona). W ostatnim wspomnianym podrozdziale założenia przedstawiono w sposób

opisowy i postawiono pięć pytań badawczych. Ogólny cel pracy nie został wyodrębniony i można jedynie przypuszczać, że jest tożsamy z tytułem pracy lub błędnie został nazwany założeniem. Na kolejnych 42 stronach przedstawiono skany trzech artykułów, w oparciu o które powstała praca doktorska. Podsumowanie przedstawionych w artykułach wyników badań i siedem wniosków zawarto na następnych dwóch stronach pracy.

W dysertacji nie ma odnośników literaturowych oraz spisu piśmiennictwa, w oparciu o które napisano wstęp i podsumowanie pracy.

Do pracy dołączono zgodę Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia współautorów poszczególnych prac o ich wkładzie w powstanie prac.

Ocena merytoryczna

Obecnie na świecie wykonuje się rocznie około 35 000 przeszczepów wątroby oraz ponad 130 000 przeszczepów nerek. W Polsce liczby te wynoszą odpowiednio około 300 przeszczepów wątroby i ponad 1100 przeszczepów nerek rocznie. Szacuje się, że około 2–12% kobiet po przeszczepieniu narządu decyduje się na zajście w ciążę. W związku z rosnącą liczbą przeszczepień narządów, w tym u kobiet, które w bliższej lub dalszej przyszłości planują potomstwo, kwestia wpływu przeszczepu oraz stosowanych w związku z tą procedurą leków na zdrowie dzieci urodzonych przez te matki ma istotne znaczenie kliniczne. Jak podkreśla Doktorant, istnieje wiele badań dotyczących stanu zdrowia dzieci po urodzeniu, natomiast brakuje danych dotyczących ich zdrowia w dłuższej perspektywie czasowej. Tematyka pracy dotyczy istotnego, praktycznego problemu klinicznego — bezpieczeństwa i skuteczności szczepień ochronnych u dzieci matek po transplantacji narządu, które były eksponowane na immunosupresję in utero. Autor podjął się interdyscyplinarnej analizy problemu, integrując wiedzę z zakresu transplantologii, immunologii, neonatologii oraz wakcynologii.

Pierwsza praca stanowi solidny przegląd dostępnej literatury na temat wpływu przewlekłej immunosupresji na odpowiedź poszczepienną u dorosłych pacjentów po transplantacji narządów litych. Autor przeanalizował czynniki mogące modyfikować immunogenność szczepień, takie jak schemat dawkowania, zastosowanie adjuwantów, drogi podania oraz stosowane leki immunosupresyjne. Zauważalnym wnioskiem z pracy jest spadek immunogenności szczepień w tej grupie pacjentów oraz możliwość jej poprawy poprzez stosowanie np. zwiększenie liczby dawek szczepionki. Praca została przygotowana rzetelnie, w oparciu o najnowsze dane, stanowiąc mocne teoretyczne podłoże dla badań własnych.

Druga praca ma charakter pracy oryginalnej i dotyczy oceny miana przeciwciał IgG przeciwko

wybranych patogenom wirusowym (WZW B, odra, polio) u dzieci matek po transplantacji wątroby lub nerki, eksponowanych prenatalnie na leki immunosupresyjne. Badanie wykazało brak istotnych różnic w immunogenności tych szczepień pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną dzieci z populacji ogólnej. Wnioski wskazują na brak potrzeby modyfikacji kalendarza szczepień w tej grupie, co ma istotną wartość praktyczną i kliniczną. Autor przeprowadził badanie na szczególnej populacji trudnej do rekrutacji, co podnosi jego wartość.

Trzecia praca jest kontynuacją badań własnych Autora i skupia się na szczepieniach przeciwko bakteriom: prątkom gruźlicy, H. influenzae typu B, S. pneumoniae, maczugowcom błonicy, laseczkom tężca, pałeczkom krztuśca. Wyniki potwierdzają brak istotnych różnic w mianie przeciwciał pomiędzy dziećmi matek po transplantacji a grupą kontrolną, z wyjątkiem wyższego miana przeciwciał przeciwko BCG u dzieci matek po przeszczepieniu nerki, co autor słusznie uznał za obserwację wymagającą dalszych badań. Również w tej pracy potwierdzono bezpieczeństwo szczepień, bez zwiększonej liczby niepożądanych odczynów poszczepiennych.

Tematyka cyklu prac jest aktualna, dobrze osadzona w bieżącym stanie wiedzy, a jej założenia badawcze są trafne i jasno określone. Wyniki badań wykazujące brak istotnych różnic w immunogenności szczepień ochronnych u dzieci eksponowanych prenatalnie na immunosupresję mają ważne znaczenie praktyczne, zarówno dla pediatrów jak i transplantologów. Poza jednym wyjątkiem, Autor wyciągnął ostrożne, dobrze uzasadnione wnioski.

Ocena metodologiczna

Zastosowana metodologia pracy jest adekwatna do postawionych pytań badawczych. W części przeglądowej autor zastosował systematyczne przeszukiwanie literatury z uwzględnieniem baz PubMed i Embase. W badaniach własnych zastosowano rzetelną, powtarzalną metodologię: oznaczanie mian przeciwciał poszczepiennych metodą ELISA, oraz analizę statystyczną dostosowaną do rodzaju danych. Dobór grupy kontrolnej budzi pewne zastrzeżenia, nie mniej jednak średnia wieku dzieci nie różni się istotnie statystycznie między grupami.

Autor prawidłowo przeprowadził analizę zarówno wirusowych, jak i bakteryjnych odpowiedzi poszczepiennych, uzyskując pełniejszy obraz funkcji immunologicznej dzieci. Zastosowanie klasycznych testów statystycznych było uzasadnione, a prezentacja wyników klarowna i przejrzysta.

Ocena edytorskiej strony rozprawy

Rozprawa została napisana w języku naukowym, poprawnym gramatycznie i interpunkcyjnie. Styl jest klarowny i precyzyjny.

Mimo pozytywnej opinii mam kilka zastrzeżeń.

1. W streszczeniu w języku polskim i angielskim pojawia się informacja, że badano przeciwciała poszczepienne IgG przeciwko wirusom WZW A, jednak z analiz wynika, że w badaniach własnych ta zmienna nie została bezpośrednio uwzględniona, co może wprowadzać w błąd.
2. We wstępie i w podsumowaniu nie ma odnośników literaturowych, a na końcu spisu piśmiennictwa.
3. W założeniach pracy Doktorant pisze: „Ponadto podjęto próbę identyfikacji czynników modyfikowalnych mogących zwiększyć immunogenność stosowanych szczepionek w omawianej grupie pacjentów, a tym samym przyczynić się do ograniczenia występowania chorób zakaźnych wieku dziecięcego u dzieci matek po transplantacji narządu”. Jakich pacjentów Autor miał na myśli pisząc „w omawianej grupie”? Czynniki modyfikowalne szczepionek były omawiane w kontekście osób dorosłych, a nie dzieci.
4. Wątpliwości budzi dobór grupy kontrolnej, mimo, że średnia wieku w obu grupach nie różni się statystycznie. Ze względu na ograniczoną liczbę dzieci w grupie badanej, w pełni rozumiem dość duży ich rozrzut wiekowy, natomiast trudno mi zrozumieć dlaczego w grupie kontrolnej znalazły się 6.- i 7.- latki, których nie było ich w grupie badanej.
5. Wniosek: „Gorsza odpowiedź poszczepienna kobiet po przeszczepieniu narządu nie przekłada się w sposób bezpośredni na pogorszenie immunogenności u ich dzieci, pomimo ich narażenia na wpływ immunosupresji w okresie prenatalnym” jest nadinterpretacją, w przedstawionych badaniach oryginalnych nie badano odpowiedzi matek na szczepienia, tylko dzieci. Oczywiście w kontekście innych dostępnych badań możemy jedynie przypuszczać, że matki badanych dzieci również mogłyby zaprezentować gorszą odpowiedź poszczepienną.
6. W podsumowaniu rozprawy brakuje krytycznych uwag na temat wystąpienia różnych czynników mogących wpłynąć na wyniki badania (limitation of the study) np. część danych, zwłaszcza dotyczących bezpieczeństwa szczepień, została zebrana retrospektywnie i bazuje na danych ankietowych, co wymaga ostrożności w

interpretacji wniosków o bezpieczeństwie.

Pomijając te zastrzeżenia praca ma niewątpliwą wartość kliniczną, uzyskane wyniki mogą być podstawą do szczepienia dzieci matek leczonych immunosupresyjnie zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Podsumowanie

Rozprawa lek. Tomasza Gindy stanowi przykład kompleksowego podejścia do rozwiązania istotnego problemu klinicznego — przez analizę wstępną, zaprojektowanie badania oraz jego przeprowadzenie i publikację. Każdy z trzech artykułów stanowi wartość naukową samą w sobie, a łącznie tworzą one silnie uargumentowaną pracę doktorską.

Wnioski końcowe:

- Tematyka pracy mieści się w priorytetowych obszarach badań zdrowia publicznego.
- Badania zostały przeprowadzone z zachowaniem wysokich standardów metodologicznych.
- Wyniki mają zastosowanie praktyczne i potencjał wdrożeniowy.
- Autor wykazał się wysokimi kompetencjami badawczymi i klinicznymi.

Rozprawa spełnia wszystkie wymogi określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. DZ. U. z 2018r, poz. 1668) i wnoszę do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pana Tomasza Gindy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.