

II KLINIKA NEONATOLOGII
Prof. dr hab. n.med i n.o zdr. Tomasz Szczapa
GINEKOLOGICZNO-POŁOŻNICZY SZPITAL
KLINICZNY



II DEPARTMENT OF NEONATOLOGY
Prof. Tomasz Szczapa, MD PhD
POZNAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

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?”

Ciąża u kobiet po przeszczepie narządu to szczególne wyzwanie dla klinicystów, wymagające specjalistycznego, interdyscyplinarnego nadzoru. W tej grupie pacjentek wyższe jest ryzyko m.in. stanu przedrzucawkowego i porodu przedwczesnego oraz hospitalizacji noworodka w oddziale intensywnej terapii. Płód podlega ekspozycji na leki immunosupresyjne stosowane po transplantacji narządu. W okresie noworodkowym obserwuje się przejściowe zmiany w populacjach limfocytów i funkcji układu odpornościowego, jednak wydaje się, że bez klinicznie istotnego upośledzenia odpowiedzi immunologicznej u noworodków. Narażenie płodu na leki immunosupresyjne stosowane w czasie ciąży przez kobiety po transplantacji narządu może wpływać na miana przeciwciał odpornościowych przeciwko chorobom zakaźnym u dzieci. Długoterminowe efekty są jednak stosunkowo słabo poznane, stąd wybór tematu rozprawy doktorskiej lek. Tomasza Gindy jest w pełni uzasadniony zarówno z przesłanek naukowych jak i klinicznych. Tematyka pracy wpisuje się w dynamiczny rozwój transplantologii oraz rosnącą liczbę ciąż u kobiet po przeszczepieniu narządu, wskazując nowe wyzwania dla opieki pediatrycznej i zdrowia publicznego.

Autor podjął się szczegółowej analizy wpływu ekspozycji płodu na leki immunosupresyjne stosowane przez matki-biorczynie narządu na immunogenność szczepień ochronnych w długoterminowej obserwacji. Praca oparta jest na cyklu publikacji, obejmujących zarówno przegląd piśmiennictwa, jak i badania własne, w których oceniono odpowiedź poszczepienną przeciwko wybranym patogenom wirusowym i bakteryjnym wieku dziecięcego. W badaniach wykorzystano nowoczesne metody laboratoryjne, a wyniki zestawiono z grupą kontrolną dzieci z populacji ogólnej, co pozwala na rzetelną ocenę wpływu immunosupresji prenatalnej na funkcjonowanie układu odpornościowego.

Autor zadbał o logiczny podział treści, który pozwala czytelnikowi na płynne przechodzenie pomiędzy kolejnymi elementami rozprawy. Dysertacja rozpoczyna się od słów kluczowych, wykazu publikacji będących jej podstawą, spisu treści, wykazu skrótów, streszczeń w języku polskim i angielskim, po których następuje wstęp, uzasadnienie połączenia publikacji w cykl, omówienie osiągnięć naukowych kandydata na tle dotychczasowego stanu wiedzy oraz założenia i cel pracy. Dalej umieszczono kopie publikacji cyklu, podsumowanie i wnioski, opinię Komisji Bioetycznej oraz oświadczenie współautorów publikacji.

We wstępie omówiono wybrane zagadnienia współczesnej transplantologii podkreślając rolę holistycznej opieki nad pacjentami po przeszczepieniu narządu i znaczenie zapewnienia odpowiedniej jakości życia biorców. Zwrócono szczególną uwagę na wyzwania dotyczące opieki nad ciężarnymi pacjentkami po przeszczepieniu narządu oraz supresji układu odpornościowego dzieci w pierwszym roku życia i wynikającą z niej potrzebę długoterminowej obserwacji funkcji układu odpornościowego, szczególnie w kontekście efektywności szczepień ochronnych w tej grupie pacjentów.

W kolejnym rozdziale rozprawy przedstawiono w logiczny i przekonujący sposób uzasadnienie połączenia publikacji w cykl. Zgodnie z założeniami Autora pierwsza, pogładowa, praca cyklu miała *„stanowić analizę aktualnego stanu wiedzy dotyczącego badanego zagadnienia, umożliwiając szersze zrozumienie tematu i merytoryczne przygotowanie doktoranta do podjęcia inicjatywy badawczej”*. W dwóch kolejnych, oryginalnych, pracach cyklu analizowano *„immunogenność szczepień ochronnych przeciwko wybranym, istotnym klinicznie patogenom*

bakteryjnym i wirusowym wywołującym choroby zakaźne wieku dziecięcego". Publikacje ukazały się w recenzowanych czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania (IF – *Impact Factor*). W rozdziale „Założenia i cel pracy” dysertacji jako założenie wskazano „określenie wpływu stosowania leków immunosupresyjnych przez kobiety po transplantacji wątroby lub nerki w trakcie ciąży na funkcję układu immunologicznego ich dzieci poprzez ocenę mian przeciwciał poszczepiennych przeciwko wybranym, ważnym klinicznie patogenom wieku dziecięcego”. Doktorant postawił następujące pytania badawcze: 1) „Czy wewnątrzmaciczna ekspozycja płodu na leki immunosupresyjne stosowane przez kobiety ciężarne po przeszczepieniu narządu celem podtrzymania funkcji graftu ma wpływ na zdolność wytworzenia i utrzymania przeciwciał poszczepiennych w późniejszych etapach rozwoju dziecka?” 2) „Czy istnieje różnica w immunogenności szczepień ochronnych przeciwko poszczególnym chorobom zakaźnym pomiędzy grupami dzieci matek biorczyń wątroby lub nerki oraz ogólną populacją pediatryczną?” 3) „Czy występują różnice w częstości i nasileniu niepożądanych odczynów poszczepiennych między dziećmi matek biorczyń narządu a populacją ogólną?” 4) „Czy istnieje potrzeba modyfikacji stosowanych schematów szczepień ochronnych w grupie dzieci matek po transplantacji narządu?” 5) „Czy istnieją czynniki mogące zwiększać immunogenność szczepień u dorosłych pacjentów stosujących przewlekłą immunosupresję u chorych po transplantacji narządu litego?”

Przedstawiona praca doktorska obejmuje cykl następujących publikacji dotyczących zagadnienia:

1. Ginda Tomasz, Taradaj Karol, Kociszewska-Najman Bożena. *The influence of selected factors on the immunogenicity of preventive vaccinations against hepatitis A, B and influenza in solid organ transplant recipients undergoing immunosuppressive therapy - a review*. Expert Rev Vaccines. 2022 Apr;21(4):483-497. doi:10.1080/14760584.2022.2027241. Epub 2022 Jan 17
Liczba punktów MEiN: 100; IF = 6,2
2. Ginda Tomasz, Taradaj Karol, Stelmaszczyk-Emmel Anna, Tronina Olga, Kociołek Patrycja, Jendro Oliver, Kociszewska-Najman Bożena. *Does Intrauterine Exposure of the Foetus to Immunosuppressive Drugs Used by the Mother-The Organ Recipient- Affect the Development of Post-Vaccination Immunity against Selected Viral Diseases in Children of These Mothers in Postnatal Life?* Vaccines (Basel). 2023 Mar 27;11(4):738. doi: 10.3390/vaccines11040738.

Liczba punktów MEiN: 140; IF = 5,2

3. Ginda Tomasz, Taradaj Karol, Tronina Olga, Stelmaszczyk-Emmel Anna, Kociszewska-Najman Bożena. *Evaluation of the Development of Post-Vaccination Immunity against Selected Bacterial Diseases in Children of Post-Solid-Organ-Transplant Mothers*. *Vaccines* (Basel). 2024 May 22;12(6):565. doi: 10.3390/vaccines12060565.

Liczba punktów MEiN: 140; IF = 5,2

Sumaryczny wskaźnik oddziaływania (IF) cyklu prac wynosi 16,6, sumaryczna punktacja MEiN wynosi 380.

W trzech podrozdziałach przedstawiono podsumowanie metodologii, wyników i wniosków publikacji będących składowymi cyklu. Pierwsza publikacja jest przeglądem piśmiennictwa na podstawie prac z baz PubMed i Embase z lat 1999–2021, dotyczących wpływu wybranych czynników na immunogenność szczepień ochronnych u biorców narządów litych stosujących przewlekłe leczenie immunosupresyjne. Autor skupił się na szczepieniach przeciwko grypie, HAV i HBV u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, nerki i płuc, stosujących różne schematy immunosupresji. Lek. Tomasz Ginda podkreślił, że zagadnienie jest słabo poznane i zwrócił uwagę na zróżnicowaną metodologię oraz małą liczebność grup w dotychczasowych badaniach. W publikacji wskazano na gorszą odpowiedź poszczepienną u pacjentów stosujących immunosupresję po transplantacji narządów w porównaniu z populacją ogólną i potencjalną rolę modyfikacji schematów szczepień w celu poprawy współczynnika serokonwersji. Przedstawiono potencjalne znaczenie drogi podania szczepionki oraz zróżnicowany wpływ poszczególnych leków immunosupresyjnych.

Kolejne dwie publikacje zawierają wyniki badań własnych przeprowadzonych wśród dzieci matek po transplantacji narządu litego. W pierwszej z nich oceniano stężenia przeciwciał poszczepiennych przeciwko WZW A, WZW B, wirusom odry i polio. Do grupy badawczej włączono 9 dzieci matek po transplantacji wątroby i 9 dzieci matek po transplantacji nerki w wieku 6-16 lat; do grupy kontrolnej 21 dzieci dobranych względem wieku i płci z ogólnej populacji pediatrycznej. Oceniano stężenia przeciwciał poszczepiennych w klasie IgG (*anti-HBsAg IgG*, *anti-measles IgG*, *anti-poliomyelitis 1-3 IgG*) z wykorzystaniem metody ELISA. Nie wykazano różnic w immunogenności szczepień przeciwko WZW B, polio i odrze między grupą badaną i kontrolną. Nie stwierdzono różnic w immunogenności szczepień u dziecka w zależności od rodzaju

przeszczepionego narządu u matki. Autor podsumował, że szczepienie dzieci matek biorczyń jest bezpieczne, odsetek niepożądanych zdarzeń poszczepiennych nie różni się od populacji ogólnej i nie ma potrzeby modyfikacji programu szczepień przeciwko HBV, odrze i polio w tej grupie pacjentów. W pracy nie analizowano wpływu poszczególnych schematów immunosupresji na miana przeciwciał odpornościowych ze względu na „mnogość stosowanych schematów immunosupresji oraz małą liczebność grup”.

W drugiej pracy oryginalnej opisano wyniki oceny odpowiedzi poszczepiennej dzieci matek – biorczyń narządu przeciwko patogenom *M. tuberculosis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *C. tetani*, *B. pertussis*, *C. diphtheriae*. Grupy badana i kontrolna były identyczne jak we wcześniejszej publikacji. Oceniano miana przeciwciał *Anti-tuberculosis BCG IgG*, *Anti-Hemophilus influenzae B IgG*, *Anti-S. pneumococcal Vaccine IgG*, *Anti-Tetanus Toxoid IgG*, *Anti-B. pertussis antigens IgG*, *Anti-Diphtheria Toxin/Toxoid IgG*. Nie wykazano różnic w immunogenności szczepień przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, gruźlicy i pneumokokom pomiędzy grupami. Co interesujące, zaobserwowano zwiększoną immunogenność szczepionki BCG u dzieci matek po przeszczepieniu nerki w porównaniu z dziećmi z populacji ogólnej. Wg Doktoranta przyczyna tego związku jest „niejasna i wymaga dalszych badań”. Odsetek występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych nie różnił się istotnie pomiędzy grupami, wskazując na dobry profil bezpieczeństwa. Na podstawie analizy uzyskanych wyników Autor wnioskował o braku zasadności modyfikacji schematów szczepień bakteryjnych u dzieci matek po przeszczepach narządów stałych i możliwości ich realizacji zgodnie z kalendarzem dla dzieci w populacji ogólnej.

Rozprawa została przygotowana z dużą starannością pod względem merytorycznym i językowym. Zarówno w publikacjach cyklu jak i w ich podsumowaniu jasno przedstawiono założenia badawcze, kryteria doboru grup oraz odpowiednio dobrane metody statystyczne. Na uwagę zasługuje również wnikliwa analiza piśmiennictwa oraz odniesienie uzyskanych wyników do aktualnego stanu wiedzy.

Przedstawione wnioski odpowiadają założeniom i są istotne zarówno pod względem naukowym jak i praktycznym. Wyniki pracy mogą mieć znaczący wpływ na kształtowanie rekomendacji dotyczących szczepień ochronnych w grupie dzieci szczególnego ryzyka oraz na dalszy rozwój interdyscyplinarnej opieki nad dziećmi matek po transplantacji narządu.

Po dokładnej analizie przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej lek. Tomasza Gindy stwierdzam, że spełnia ona warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z powyższym zgłaszam do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Tomasza Gindy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Poznań 4/12/2025