

Prof. dr hab. med. Anna Szaflarska-Popławska
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Zakład Endoskopii i Badań Czynnościowych
Przewodu Pokarmowego Wieków Rozwojowych
Tel. (52) 5854877

11.01.2024

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne mgr Agaty Klementyny Stróżyk pt. „Od wytycznych do praktyki klinicznej – postępowanie w alergii na białka mleka krowiego u dzieci”

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska stanowi spójny tematycznie cykl 4 publikacji, w tym 3 opublikowanych w języku angielskim w recenzowanych czasopismach międzynarodowych o łącznym wskaźniku oddziaływania IF 12.918 i punktacji Ministerstwa Edukacji i Nauki wynoszącej 350 oraz 1 pracy pogładowej opublikowanej w języku polskim w czasopiśmie medycznym o zasięgu ogólnopolskim, która uzyskała pozytywne oceny 2 niezależnych recenzentów. Wysoki sumaryczny IF i wysoka punktacja MEiN prac włączonych do rozprawy doktorskiej wskazuje na to, że badania zostały właściwie zaplanowane i przeprowadzone przez Autorów, reprezentują wysoki poziom naukowy, który został pozytywnie oceniony przez anonimowych i niezależnych recenzentów. Sumaryczny indeks cytowań (Web of Science 23, Scopus 26) potwierdza natomiast, że prace zostały zauważone przez środowisko naukowe. We wszystkich 4 pracach mgr Agata Stróżyk jest pierwszym autorem i zgodnie ze znajdującą się na 110 stronie deklaracją Promotora dr hab. n. med. Andrei Horvath wkład merytoryczny Doktorantki na wszystkich etapach ich powstawania był znaczący. Do pracy nie został dołączony zbiór oświadczeń współautorów o udziale procentowym Doktorantki w powstaniu prac.

Praca doktorska mgr Agaty Stróżyk liczy 110 stron i obejmuje: wykaz skrótów użytych w tekście, streszczenie w języku polskim i angielskim, liczące 9 stron wprowadzenie cele badań i metodykę, 4 publikacje składające się na dysertację, a następnie podsumowanie wyników, wnioski, bibliografię i oświadczenie Promotora o wkładzie Doktorantki w powstanie publikacji stanowiących pracę doktorską.

We wstępie, w którym w zwięzły sposób przedstawiono podstawowe informacje na temat definicji i podziałów alergii na białka mleka krowiego (ABMK), danych epidemiologicznych, manifestacji klinicznych, zasad leczenia i profilaktyki oraz rokowania umieszczono dodatkowo podrozdział opisujący kontrowersje dotyczące wytycznych praktyki klinicznej, co pozostaje w ścisłym związku z celem kwestionariuszowego badania przekrojowego, w którym oceniono przestrzeganie wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia ABMK przez polskich pediatrów. Wyniki tego badania opublikowano w pracy włączonej do cyklu prac tworzącego rozprawę. We wstępie znajduje się ponadto podrozdział opisujący standardy wiarygodności wytycznych praktyki klinicznej oraz narzędzia stosowane celem oceny jakości metodologicznej tych standardów, w tym również AGREE II. Narzędzie to wykorzystane zostało do oceny jakości 12 wytycznych diagnostyki i leczenia dzieci i/lub dorosłych z ABMK, które spełniły kryteria kwalifikujące do systematycznego przeglądu będącego tematem jednej z prac włączonych do cyklu tworzącego rozprawę. We wstępie znajduje się kilka nieścisłości, które wymagają poprawienia. Stwierdzenie ze strony 16 „jeżeli dziecko nie ma objawów podczas wyłącznego karmienia piersią, dieta bezmleczna u matki jest niewskazana” jest niezrozumiałe. Wydaje się, że Doktorantce mogło chodzić o brak wskazań do kontynuowania diety eliminacyjnej u matki, jeśli w trakcie doustnej próby prowokacyjnej dziecko nie prezentowało objawów ABMK. Wynik negatywny punktowych testów skórnych i badania swoistych IgE świadczy raczej o braku sensytyzacji, a nie jak napisała Doktorantka na str. 18 – o sensytyzacji. Pobranie przynajmniej 6 wycinków błony śluzowej przełyku jest standardem tylko w przypadku eozynofilowego zapalenia przełyku, a nie jak na str. 18 stwierdza Doktorantka „w przypadku podejrzenia eozynofilowego zapalenia przełyku, żołądka, dwunastnicy i/lub jelita grubego”. Przy innych niż przełyk lokalizacjach zapalenia eozynofilowego nie ma ściśle określonych wytycznych dotyczących liczby biopsji. Autostrzykawka, którą powinno mieć dziecko z reakcją anafilaktyczną w wywiadzie powinna zawierać adrenalinę (str. 21).

Cztery cele pracy odpowiadają celom głównym publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej. Celem pierwszym była ocena jakości wytycznych diagnostyki i leczenia dzieci i/lub dorosłych z ABMK opublikowanych w okresie od stycznia 2010 do kwietnia 2021. Kryteria włączenia do systematycznego przeglądu, który opublikowano w *World Allergy Organ. J.* w 2022 roku spełniło 12 dokumentów, większość dobrej lub bardzo dobrej jakości. Najslabiej ocenioną domeną dla wszystkich wytycznych była poprawność metodologiczna. Sformułowano postulat, aby w przyszłych wytycznych uwzględnione zostało systematyczne podsumowanie oraz ocena dowodów naukowych z użyciem narzędzia

zalecanego przez konsorcjum AGREE II. Wyniki tego przeglądu stanowiły wsparcie dla zespołów opracowujących wytyczne DRACMA i krajowe stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci.

W kolejnej pracy włączonej do rozprawy doktorskiej opublikowanej w *Int Arch. Allergy Immunol* w 2022 roku opublikowano wyniki badania przekrojowego z użyciem anonimowego kwestionariusza internetowego, w którym oceniono przestrzeganie wytycznych diagnostyki i leczenia ABMK przez polskich lekarzy. Wykazano, że większość ankietowanych lekarzy nie przestrzega obowiązujących w Polsce wytycznych, zwłaszcza w zakresie wykonywania doustnej próby prowokacyjnej dla potwierdzenia rozpoznania ABMK oraz oceny nabywania tolerancji na ABMK. Praktycznym wnioskiem wynikającym z tego badania jest konieczność prowadzenia działalności edukacyjnej dla zwiększenia świadomości i stopnia przestrzegania zaleceń przez polskich lekarzy.

Kolejną publikacją włączoną do rozprawy doktorskiej jest systematyczny przegląd badań z randomizacją oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania hydrolizatów o znacznym stopniu hydrolizy w leczeniu ABMK. Praca została opublikowana w wysoko punktowanym czasopiśmie *Clin Exp Allergy* w 2020 roku i spośród prac ujętych w rozprawie ma największą liczbę cytowań. W pracy tej wykazano, że hydrolizaty o znacznym stopniu hydrolizy są dobrze tolerowane przez dzieci z ABMK. Jednocześnie dostępne dane naukowe nie pozwoliły na wykazanie wyższości któregośkolwiek z porównywanych preparatów ani w odniesieniu do rodzaju białka (białka serwatkowe versus kazeinowe) ani rodzaju dodatkowego probiotyku (LGG, *B. lactis Bb12* lub *L.casei CRL431/B.lactis Bb12*). Wnioskiem podsumowującym przegląd jest stwierdzenie, że brakuje rekomendacji dotyczących zestawu punktów końcowych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia alergii pokarmowej. Wyniki przeglądu zostały wykorzystane przy opracowaniu wytycznych DRACMA i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci.

Ostatnia praca należąca do cyklu tworzącego rozprawę doktorską jest niesystematycznym przeglądem piśmiennictwa dotyczącego zasad stosowania diety eliminacyjnej u dzieci i młodzieży z podejrzeniem lub rozpoznaniem ABMK i została jako jedyna opublikowana w języku polskim w czasopiśmie medycznym o zasięgu ogólnopolskim (*Standardy Medyczne Pediatria* 2022). Stanowi doskonały materiał edukacyjny do wykorzystania w codziennej praktyce lekarskiej i dietetycznej w postępowaniu u pacjentów pediatrycznych z ABMK.

Podsumowanie wyników przeprowadzonych badań przedstawiono bardzo starannie, w postaci opisowej. Piśmiennictwo obejmuje 21 pozycji, w przeważającej większości

anglojęzyczne, z ostatnich lat, w tym publikowane w ostatnim czasie rekomendacje. Każda z czterech prac składających się na rozprawę doktorską również zawiera liczne pozycje piśmiennictwa, głównie publikacje z ostatnich lat. Dobór piśmiennictwa oraz jego wykorzystanie w tekście prac świadczą o dobrym merytorycznym przygotowaniu Doktorantki i swobodnym poruszaniu się w temacie alergii na białka mleka krowiego u dzieci. Rozprawa zakończona jest 4 wnioskami, z których 3 pierwsze są kopiami wniosków z prac włączonych do rozprawy doktorskiej, a ostatni czwarty – podkreśla konieczność edukacji pacjentów i opiekunów w zakresie zasad stosowania diety bezmlecznej.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska mgr Agaty Stróżyk ma istotną wartość poznawczą. Badania były dobrze zaplanowane i wykonane, o czym świadczą pozytywne recenzje niezależnych i anonimowych recenzentów skutkujące publikacjami w czasopiśmie o wysokim wskaźniku Impact Factor i wysokiej punktacji Ministerstwa Edukacji i Nauki. Udział Doktorantki w powstawaniu tych prac jest istotny. Duża staranność edytorska rozprawy wraz z jej niezaprzeczalną wartością naukową pozwoliły na oddanie się lekturze rozprawy z dużą przyjemnością.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z powyższym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o przyjęcie niniejszej rozprawy i dopuszczenie mgr Agaty Stróżyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na wysoką wartość naukową przeprowadzonych badań i uzyskanych wyników, potwierdzoną wysokim współczynnikiem oddziaływania publikacji zaliczonych do monotematycznego cyklu wnioskuję u wyróżnienie pracy.

prof. dr hab. Anna Szaflarska-Popławska