

Lublin, 6.03.2017

Dr hab. n. med. Violetta Opoka-Winiarska
Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

RECENZJA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Lek. med. Barbary Kraszewskiej - Głomba

pt.: „Gorączki nawrotowe o podłożu autozapalnym u dzieci”

Zespoły o podłożu autozapalnym zdefiniowane zostały jako choroby charakteryzujące się nawracającymi epizodami zapalenia przy braku autoreaktywnych limfocytów T i autoprzeciwciał. Układowy przebieg schorzeń powoduje, że należą do obszaru zainteresowania różnych specjalności. Wiele chorób autozapalnych ujawnia się w dzieciństwie, a ich głównym objawem jest nawracająca gorączka.

Przedstawiona do recenzji praca na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Barbary Kraszewskiej - Głomby w szerokim aspekcie obejmuje zagadnienia związane z zespołami o podłożu autozapalnym u dzieci. Podjęcie przez doktorantkę tematu gorączek nawrotowych uważam za zasadne i ważne. Obecnie w wielu przypadkach diagnoza stawiana jest z opóźnieniem, co wiąże się z nieuzasadnionymi badaniami, hospitalizacjami, nieskuteczną terapią, opóźnieniem prawidłowego postępowania i powikłaniami. Należy podkreślić, że jednostki z tej grupy należą do chorób rzadkich, co utrudnia zebranie doświadczeń przez pojedynczego lekarza lub ośrodek, a zalecenia dotyczące postępowania są nadal celem badań. Wybór tematu i celu prac, w tym analizy etiopatogenezy, objawów klinicznych oraz zasad diagnostyki i postępowania w gorączkach nawrotowych ma zatem także istotne znaczenie praktyczne.

Rozprawa Doktorska składa się z cyklu pięciu spójnych tematycznie artykułów (w tym jednego poglądowego, trzech oryginalnych i jednego opisu przypadku). Cztery z wymienionych prac zostały opublikowane w czasopiśmie o łącznym współczynniku wpływu IF - 7,703, łączna liczba punktów MNiSW/KBN dla pięciu prac wyniosła 105 punktów. We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem. Wysokie współczynniki wpływu IF świadczą o istotnej wartości prac i pozytywnej ocenie niezależnych

recenzentów. Zbiór zawiera kserokopie pięciu opublikowanych prac oraz oświadczenia współautorów. Prace oryginalne posiadają zgodę właściwej Komisji Bioetycznej.

Układ pracy jest prawidłowy, ale uzupełnienie Rozprawy o wprowadzenie do tematu, krótkie omówienie wyników, wnioski oraz streszczenie ułatwiłoby zapoznanie z całością materiału. Wstęp, wraz z celami, opisem materiału i wyników oraz dziewięcioma wnioskami zostały przygotowane przez Doktorantkę w Materiałach Dodatkowych, które otrzymałam. Właściwe byłoby dołączenie tych części do Rozprawy.

Pierwsza z cyklu publikacji, " The pathogenesis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome: a review of current research" (IF: 3,418, pkt. MNiSW/KBN: 30), jest pracą poglądową stanowiącą obszernie omówienie koncepcji podłoża genetycznego oraz patomechanizmu zespołu gorączki nawrotowej, aftowego zapalenia jamy ustnej, zapalenia gardła oraz limfadenopatii szyjnej (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome, PFAPA) w oparciu o dane z piśmiennictwa. Analizy dokonano na podstawie artykułów z baz PubMed, Web of Science oraz Scopus. Doktorantka rzetelnie przedstawiła dane dotyczące podłoża genetycznego oraz mechanizmów immunologicznych w patogenezie zespołu. W pracy wykazano heterogenną etiologię zespołu PFAPA, skłonność do rodzinnego występowania oraz kliniczne i patogenetyczne cechy wspólne z innymi monogenetycznymi zespołami nawrotowych gorączek. W złożonej patogenezie zespołu wskazano na możliwą rolę wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej oraz infekcji, jako czynnika spustowego. Poznanie etiologii i patomechanizmu ma istotne znaczenie dla ustalenia schematów diagnostycznych i terapeutycznych w przyszłości. Piśmiennictwo tej publikacji składa się z 50 pozycji, prawidłowo dobranych i cytowanych.

Druga z cyklu prac, " Zespoły gorączek okresowych u dzieci w praktyce oddziału pediatryczno-zakaźnego - doświadczenia ośrodka wrocławskiego " (pkt. MNiSW/KBN: 15) jest artykułem oryginalnym przedstawiającym charakterystykę obrazu klinicznego i przebiegu różnych zespołów gorączek nawrotowych w populacji polskich dzieci. W pracy ponadto poddano analizie skuteczność, działania niepożądane oraz adherencję stosowanych metod leczenia oraz wpływ choroby na jakość życia pacjentów i ich rodzin. Badanie przeprowadzono w oparciu o 10-letnie doświadczenie Kliniki Pediatrii i Chorób Infekcyjnych we Wrocławiu. Analizą objęto 55 pacjentów, w tym 47 dzieci z rozpoznany zespołem PFAPA, 8 pacjentów z monogenowymi zespołami gorączek nawrotowych: 4 z gorączką śródziemnomorską (FMF), 3 z zespołem gorączki nawrotowej związanej z deficytem

receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAPS) oraz 3 z zespołem Muckle'a i Wellsa. Wyniki pracy zostały przeanalizowane oraz omówione szczegółowo i wyczerpująco. Wykazano łagodny przebieg i dobre rokowanie w zespole PFAPA, pod warunkiem wczesnego rozpoznania. Żadna z analizowanych cech klinicznych występujących w czasie rozpoznania nie stanowiła czynnika prognostycznego choroby. Bardzo ważne są wnioski dotyczące postępowania terapeutycznego. Wykazano, że ibuprofen jest skuteczniejszy niż paracetamol w zwalczaniu gorączki w przebiegu zespołów gorączek nawrotowych, a przerywanie rzutów PFAPA steroidami jest bezpieczne i skuteczne także w dawkach mniejszych niż 1 mg/ kg masy ciała lub równoważnych. Tonsillektomię przeprowadzono u 6 (13%) dzieci, u wszystkich obserwowano ustąpienie aktywności choroby, u żadnego nie stwierdzono powikłań pooperacyjnych. Nie obserwowano natomiast istotnej poprawy po adenotomii bez tonsillektomii. Ważnym tematem poddanym analizie była ocena wpływu zespołów gorączek nawrotowych na jakość życia pacjentów i ich rodzin. Wykazano znaczenie edukacji pacjentów i ich rodzin oraz wsparcia psychologicznego w opiece nad pacjentami. Należy podkreślić istotną wartość poznawczą i praktyczną publikacji. Praca zawiera ważne wskazówki praktyczne wynikające z doświadczeń ośrodka i może być cennym narzędziem dla klinicysty. Piśmiennictwo tej publikacji składa się z 32 pozycji, dobrze dobranych i właściwie cytowanych.

Trzecia z cyklu prac, " Early onset of periodic fever syndrome in a patient carrying both tumor necrosis factor receptor superfamily 1A and mediterranean fever mutations" (IF: 0,22, pkt. MNiSW/KBN: 15), jest opisem przypadku wczesnego wystąpienia objawów zespołu PFAPA u pacjenta będącego nosicielem mutacji genu kodującego TNF receptor A (TNFRSF1A) oraz MEFV, bez rodzinnego występowania gorączek nawrotowych. Zespół TRAPS został rozpoznany na podstawie objawów klinicznych u 9-miesięcznego dziecka, u którego pierwsze objawy choroby wystąpiły już w czwartym miesiącu życia. W pracy zwrócono uwagę na miejsce chorób autozapalnych w diagnostyce różnicowej u najmłodszych niemowląt z niekompletnym obrazem klinicznym nawet przy negatywnym wywiadzie rodzinnym. Praca jest napisana poprawnie, z prawidłowymi wnioskami. W następnych opisach przypadków należałoby rozważyć dołączenie opisów aktualnych kryteriów jednostek uwzględnionych w diagnostyce różnicowej, w przypadku tej pracy zespołu TRAPS oraz gorączki śródziemnomorskiej, oraz szerszy opis różnicowania tych jednostek. Praca zyskałaby dodatkową wartość edukacyjną. Piśmiennictwo tej publikacji składa się z 10 pozycji, dobrze dobranych i prawidłowo cytowanych.

W następnej, czwartej publikacji Rozprawy Doktorskiej, "Procalcitonin and C-reactive protein-based decision tree model for distinguishing PFAPA flares from acute infections" (IF: 0.652, pkt. MNiSW/KBN: 15), oceniono przydatność oznaczania prokalcytoniny i CRP w różnicowaniu nawrotów gorączki w przebiegu zespołu PFAPA i ostrych zakażeń bakteryjnych i wirusowych. Różnicowanie ma istotne, praktyczne znaczenie, ponieważ podobieństwo objawów klinicznych w tych jednostkach jest powodem opóźnienia rozpoznania. Nawroty zespołu PFAPA są miesiącami, a nawet latami leczone jako infekcje. Stężenie prokalcytoniny i CRP oznaczono u 38 pacjentów z zespołem PFAPA oraz 81 dzieci w wieku 1-10 lat hospitalizowanych z powodu ostrego zakażenia bakteryjnego lub ostrej infekcji wirusowej, stanowiących grupę kontrolną. Analiza statystyczna wyników CRP i prokalcytoniny z zastosowaniem algorytmu C4.5 (klasyfikator statystyczny) pozwoliła na opracowanie drzewa decyzyjnego: infekcja wirusowa, jeśli CRP \leq 19,1 mg/L; w pozostałych przypadkach (CRP > 19,1 mg/L): PFAPA jeśli prokalcytonina \leq 0,65 ng/mL, infekcja bakteryjna prokalcytonina > 0,65 ng/mL. Należy podkreślić praktyczną wartość algorytmu, z uwzględnieniem dostępności, niskiego kosztu oraz krótkiego czasu wykonywania testów. Autorzy krytycznie opisali ograniczenia pracy. W następnych analizach (autorzy deklarują kontynuację badań) proponowałabym rozważenie innych wykładników stanu zapalnego oraz parametrów morfologii krwi w różnicowaniu zespołu PFAPA z infekcjami, tym bardziej, że w artykule oryginalnym (druga pozycja Rozprawy) Doktorantka opisała u pacjentów z PFAPA podwyższone wartości OB, w morfologii krwi leukocytozę, zwiększony w stosunku do norm odsetek neutrocytów i monocytów. Piśmiennictwo tej publikacji składa się z 19 pozycji, prawidłowo dobranych i cytowanych.

Ostatnia z listy publikacji wchodzących w skład Rozprawy Doktorskiej, "Mumps, measles and rubella vaccination in children with PFAPA syndrome", została opublikowana w czasopiśmie *Vaccine* w 2016 roku (IF: 3.413, pkt. MNiSW/KBN: 30). Wysoki współczynnik wpływów IF świadczy o wysokiej wartości pracy i pozytywnej ocenie niezależnych recenzentów. Celem pracy było ustalenie wpływu nawracającej aktywacji układu zapalnego w przebiegu zespołu PFAPA na odporność poszczepienną. U 31 dzieci z zespołem PFAPA oraz u 22 zdrowych dzieci (grupa kontrolna) oznaczono poziom przeciwciał poszczepiennych przeciwko odrze, śwince i różyczce (MMR). Wszystkie dzieci były zaszczepione jedną dawką szczepionki MMR (w drugim roku życia), zgodnie z obowiązującym w Polsce Programem Szczepień Ochronnych. Wykazano istotnie niższy odsetek pacjentów z ochronnym poziomem przeciwciał przeciwko śwince w grupie chorych

z PFAPA (74,19%) w porównaniu z grupą kontrolną (95,45%). W przypadku przeciwciał przeciwko odrze i różyczce nie stwierdzono istotnych różnic między grupą badaną i kontrolną. U żadnego z uczestników badania nie obserwowano poważnych odczynów po szczepieniu MMR ani po innych szczepieniach ochronnych. Publikację uważam za bardzo ważną pozycję w piśmiennictwie dotyczącym zespołu PFAPA, szczególnie w aspekcie dotychczas opisanych zaburzeń układu odpornościowego w tej chorobie. Autorzy planują dalsze badania - we wnioskach można rozważyć, wzorem innych chorób zapalnych, zalecenie kontroli miana przeciwciał po szczepieniu przeciw śwince. Piśmiennictwo tej publikacji składa się z 26 pozycji, prawidłowo dobranych i cytowanych.

Reasumując, przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. med. Barbary Kraszewskiej - Głomby stanowi znaczący wkład w poznanie patogenez, symptomatologii, możliwości diagnostycznych i terapeutycznych zespołów nawrotowych gorączek u dzieci. Warte podkreślenia jest, że dwie z prac zostały opublikowane w czasopiśmie o współczynniku $IF > 3$. Doktorantka sprawnie korzystała ze źródeł, prawidłowo dobierając literaturę naukową. Cele prac zostały sformułowane poprawnie, metody i narzędzia badawcze umiejętnie dobrane i zastosowane. Doktorantka krytycznie odniosła się do wyników badań, wskazując na ich ograniczenia. Zawarte w Rozprawie publikacje są dowodem szerokiej znajomości tematu i zawierają wiele cennych wskazówek praktycznych. Powyższe uwagi Recenzenta w niczym nie umniejszają wartości Rozprawy. Dodatkowo dorobek naukowy Doktorantki, z wyłączeniem prac stanowiących cykl publikacji do rozprawy doktorskiej, składa się z 7 opublikowanych prac oraz 13 doniesień zjazdowych, o łącznym współczynniku wpływów $IF: 7.208$, pkt. MNiSW/KBN: 103, co zostało udokumentowane w Materiałach Dodatkowych.

Podsumowując recenzję, przedstawiona do oceny praca lek. med. Barbary Kraszewskiej - Głomby spełnia wszystkie wymogi stawiane rozprawie na stopień naukowy doktora nauk medycznych. Wysoko oceniam rozprawę i cały dorobek naukowy Doktorantki. Wnioskuje zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Barbary Kraszewskiej - Głomby do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie zwracam się do Wysokiej Rady o wyróżnienie recenzowanej pracy doktorskiej.

Z poważaniem

Dr hab. n. med. Violetta Opoka-Winiarska

Uzasadnienie dla wyróżnienia rozprawy doktorskiej lek.med. Barbary Kraszewskiej - Głomby, pt.: „Gorączki nawrotowe o podłożu autozapalnym u dzieci”

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek.med. Barbary Kraszewskiej - Głomby, pt. „Gorączki nawrotowe o podłożu autozapalnym u dzieci”, złożonej z cyklu pięciu spójnych tematycznie artykułów oraz dołączonych Materiałów Dodatkowych wnioskuję o wyróżnienie.

Podjęcie tematu gorączek nawrotowych u dzieci przez Doktorantkę uważam za zasadne i ważne. Obecnie w wielu przypadkach diagnoza stawiana jest z opóźnieniem, a zalecenia dotyczące postępowania są nadal celem badań. Należy podkreślić, że jednostki z tej grupy należą do chorób rzadkich, co utrudnia zebranie doświadczeń przez pojedynczego lekarza lub ośrodek. Wybór tematu i celu prac, w tym analizy etiopatogenezy, objawów klinicznych oraz zasad diagnostyki i postępowania w gorączkach nawrotowych ma zatem istotne znaczenie praktyczne.

Rozprawa Doktorska składa się z cyklu pięciu spójnych tematycznie artykułów (w tym jednego pogładowego, trzech oryginalnych i jednego opisu przypadku). Cztery z wymienionych prac zostały opublikowane w czasopiśmie o łącznym współczynniku wpływu IF - 7,703, łączna liczba punktów MNiSW/KBN dla pięciu prac wyniosła 105 punktów. We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem. Wysokie współczynniki wpływu IF świadczą o istotnej wartości prac i pozytywnej ocenie niezależnych recenzentów. Dodatkowo dorobek naukowy Doktorantki, z wyłączeniem prac stanowiących cykl publikacji do rozprawy doktorskiej, składa się z 7 opublikowanych prac oraz 13 doniesień zjazdowych, o łącznym współczynniku wpływów IF: 7.208, pkt. MNiSW/KBN: 103, co zostało udokumentowane w Materiałach Dodatkowych.

Zawarte w Rozprawie publikacje są dowodem szerokiej znajomości tematu i zawierają wiele cennych wskazówek praktycznych, ważnych dla klinicysty. Krytyczne podejście do wyników własnych badań, umiejętność odniesienia ich do prac innych autorów, formułowanie jasnych wniosków świadczą o dużej dojrzałości naukowej lek. med. Barbary Kraszewskiej – Głomba. Wysoko oceniam przedstawioną Rozprawę i w mojej opinii, wobec powyższych argumentów, zasługuje ona na wyróżnienie.


Dr hab.n. med. Violetta Opoka-Winiarska