

Prof. dr hab. med. Urszula Grzybowska-Chlebowczyk  
Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka  
Oddział Gastroenterologii i Pediatrii  
40-752 Katowice, ul. Medyków 16  
Tel 32 207 17 00

Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka  
im. św. Jana Pawła II  
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 6  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
40-752 Katowice, ul. Medyków 16  
tel. 32 207 18 00, fax 32 207 15 46  
REGON 001415000, NIP 634-23-46-590  
Nr umowy z NFZ 121/101006  
I cz. kodu resort. 00000018596, Zakład Leczniczy: Szpital  
Jednostka: Szpital w cz. kodu resort. 01  
ODDZIAŁ GASTROENTEROLOGII I PEDIATRII  
ul. Medyków 16, 40-752 Katowice, tel. 32 207 18 00

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Izabeli Knyziak-Mędrzyckiej „Analiza występowania swoistych przeciwciał IgE ocenianych techniką precyzyjnej diagnostyki molekularnej u dzieci z podejrzeniem alergii oraz u dzieci z rozpoznaną celiakią”**

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska stanowi spójny tematycznie cykl 5 publikacji opublikowanych w języku angielskim w recenzowanych czasopismach międzynarodowych o łącznym wskaźniku oddziaływania IF 24,327 i punktacji Ministerstwa Edukacji i Nauki wynoszącej 660 punktów. W mojej opinii w pracy pogładowej Majsiak E., Choina M, Knyziak-Mędrzycka I, Bierała JB, Janeczek K, Wykrota J, Cukrowska B. Igę-Dependent Allergy in Patients with Celiac Disease: A systematic Review. *Nutrints* 2023, 16;15(4):995. Doi:10.3390/nu 15040995 Doktorantka jest trzecim autorem i ta praca nie powinna być zaliczona do publikacji stanowiących rozprawę doktorską, podobnie jak praca nr 5 – Knyziak-Mędrzycka I., Szychta M., Majsiak E, Fal AM, Doniec Z., Cukrowska B. The precision Allergy Molecular Diagnosis (PAMD@) in Monitoring the Atopic March in a Child with a Primary Food Allergy: Case Report. *J. Asthma Allergy* 2002, 7;15:1263-1267. o charakterze przypadku klinicznego. IF pozostałych 3 prac 15,4 , MEiN- 420.

Pomimo to, wysoki sumaryczny IF i wysoka punktacja MEiN pozostałych 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 niezależnych recenzentów.

Publikacje są opracowaniami zbiorowymi, w których Doktorantka jest pierwszym autorem we wszystkich publikacjach. Niestety oświadczenia współautorów nie zawierają procentowego wkładu pracy. Nie wiemy w związku z powyższym jaka rolę odegrała doktorantka w wyborze tematu i koncepcji pracy, w opracowaniu i analizie wyników badań oraz przygotowaniu manuskryptu do publikacji, możemy się jednak domyślać, że będąc pierwszym autorem jej wkład był wiodący.

Praca doktorska lek. med. Izabeli Knyziak-Mędrzyckiej liczy 137 stron w tym 60 stron stanowią kopie opublikowanych prac. Badania zrealizowane zostały w ramach projektu wewnętrznego Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” (IP-CZD) S168/2018 (kierownik projektu – prof. dr hab. n.med. Bożena Cukrowska) oraz badań przeprowadzonych we współpracy z Uniwersytetem Medycznym w Lublinie (dr hab. n.med. Emilia Majsia).

Badania profilu uczulenia u polskich dzieci z podejrzeniem alergii zostały zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną przy IP-CZD (50/KBE/2018 z dnia 21.11.2018) oraz Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym w Lublinie (KE-0254/86/03/2023 z dnia 30 marca 2023r.). Badanie dotyczące analizy uczulenia u dzieci z celiakią zostało zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym w Lublinie (KE-0254/222/10/2023 z dnia 26.10.2023).

Praca doktorska obejmuje: wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, skróty, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, cele rozprawy doktorskiej, materiał i metody, analizę statystyczną, kopie opublikowanych prac, omówienie wyników, podsumowanie wyników i wnioski, piśmiennictwo, zgoda komisji bioetycznej, oświadczenia współautorów.

Piśmiennictwo obejmuje 54 pozycje w większości anglojęzyczne oraz aktualne, trafnie dobrane do poruszanej tematyki.

Tytuł pracy doktorskiej odpowiada tematyce analizowanych publikacji. Projekt badawczy został dobrze zaplanowany i w pełni zrealizowany. Badania zostały właściwie zaplanowane i przeprowadzone przez autorów oraz reprezentują wysoki poziom naukowy.

## **Wstęp**

Choroby alergiczne są coraz bardziej rozpowszechnione na świecie i stanowią główny problem medyczny nie tylko dla lekarzy alergologów, ale również lekarzy rodzinnych. Od kilku dekad obserwuje się wzrost odsetka osób chorujących na alergię oraz coraz cięższy przebieg alergii z koniecznością hospitalizacji. We wstępie Doktorantka w

sposób wystarczający przedstawia epidemiologię występowania alergii, opisuje mechanizmy immunologiczne, diagnostykę i objawy kliniczne alergii IgE-zależnej. W podrozdziale „Współwystępowanie A-IgE-zależnej i celiakii doktorantka opisuje postaci kliniczne celiakii. Terminologia postaci klinicznych celiakii od wielu lat ulega modyfikacji w zależności od zmiany obrazu klinicznego, w mojej opinii właściwy jest opis zawarty w rekomendacjach ESGPHAN 2012 i 2020 tj. celiakia objawowa – z objawami z przewodu pokarmowego oraz z objawami pozajelitowymi, celiakia bezobjawowa oraz celiakia potencjalna.

**Cele pracy** są jasno określone natomiast brak **hipotezy badawczej**.

Rozdział **pacjenci i metody oraz rozdział omówienie wyników** są bardzo ogólne jednakże wszystkie dane szczegółowe w tym charakterystyka pacjentów są dostępne w pracach oryginalnych.

W pracy doktorskiej profil uczulenia oceniono przy użyciu najnowszej techniki badawczej – multipleksowego testu ALEX umożliwiającego jednoczesne oznaczenie sIgE wobec molekuł i ekstraktów alergenowych. Precyzyjna diagnostyka molekularna badająca sIgE dla poszczególnych molekuł alergenowych jest metodą nowoczesną od niedawna dostępną w diagnostyce alergologicznej.

Metody statystyczne są trafnie dobrane. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu IBM SPSS Statistics.

### **Omówienie prac oryginalnych wchodzących w skład rozprawy doktorskiej**

Praca „The Sensitization Profile for Selected Food Allergens in Polish Children Assessed with the Use of a Precision Allergy Molecular Diagnostic Technique. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25, 825. Do oceny profilu uczulenia u dzieci z podejrzeniem alergii wykorzystano wyniki badań testu Alex uzyskane z Pracowni Immunologii, Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie oraz z sieci laboratoriów Diagnostyka S.A. wykonujących badania na terenie całej Polski w latach 2019-2022. Opracowano wyniki sIgE wobec ekstraktów i molekuł alergenowych od 3715 dzieci, w tym u wszystkich wobec alergenów pokarmowych „wielkiej ósemki”. Wyniki są bardzo zróżnicowane, w pracy oryginalnej przedstawione w trzech tabelach i na jednej rycinie. Najczęściej badania wykonywane były w grupie wiekowej 1-5 r. życia (40%) oraz 6-16 r. życia (46%), najrzadziej u niemowląt 4%.

Najczęstszymi alergenami pokarmowymi, które uczuły badaną populację dzieci były: orzech arachidowy (29,20%), orzech laskowy (28,20%), jabłko (23,60%), białko jaja kurzego (13%) oraz kazeina mleka krowiego (10,4%). Najwyższe średnie stężenia sIgE odnotowano dla mleka krowiego (9,86kUA/L), krewetki (8,55 kUA/L) oraz dla orzecha arachidowego (8,54kUA/L). Opisany powyżej profil uczulenia dzieci z różnych rejonów Polski wykazuje znaczne różnice w porównaniu z badaniami przeprowadzonymi w innych krajach, przede wszystkim przedstawionymi w badaniu Euro-Prevall. Odsetek alergii na białko mleka krowiego był wysoki, szczególnie w wieku niemowlęcym i zmniejszał się z wiekiem. Populacyjnie ocenia się częstość występowania alergii IgE-zależnej na białko mleka krowiego na około 1% (znacznie częściej występuje alergologia IgE-niezależna), ale badania były wykonywane u dzieci z podejrzeniem alergii na pokarmy czyli objawowych. Niestety nie mamy wiedzy na temat objawów klinicznych, które skłoniły do wykonania badań diagnostycznych. Doktorantka również dokonała analizy występowania alergii na pokarmy w zależności od wieku. Na ogół obserwowano spadek występowania alergii na białko mleka krowiego, białko jaja i pszenicę natomiast wzrost molekuł Ara8 i Ara1 białek orzecha arachidowego wraz z wiekiem. Badania potwierdzają tezę, że występowanie alergii jest zależne nie tylko od wieku ale także od położenia geograficznego, stylu życia czy ekspozycji na alergen. Doktorantka wysunęła wniosek, że uzyskane wyniki badań mogą stanowić podstawę dla opracowania strategii profilaktyki oraz leczenia alergii zarówno w aspekcie krajowym jak i globalnym w skali światowej.

W kolejnej pracy „Sensitization to Food and Aero-Allergens in Children with Coeliac Disease Assessed with the Use of a Multiplex Molecular Diagnostic Technique. J. Clin Med. 2024 do badania włączono 108 dzieci (63% dziewcząt i 37% chłopców). Średnia wieku wynosiła 9,4 lat. Oceniając profil uczulenia w grupie dzieci z nowo rozpoznaną CD stwierdzono, że prawie połowa dzieci z CD była uczulona na min. jeden alergen, przy czym nie stwierdzono u nich uczulenia na alergeny zbóż zawierających gluten. 41,5 dzieci z CD było uczulonych jednocześnie na alergeny wziewne i pokarmowe. Najczęściej u dzieci z CD obecne były sIgE wobec pyłkom tymotki łąkowej, życicy oraz brzozy brodawkowatej. Najczęstszym alergenem pokarmowym był orzech laskowy, podobnie jak w poprzedniej pracy. Podjęto również wstępną alergologiczną ocenę kliniczną pacjentów z CD (zaledwie 7 z 53 uczulonych). Doktorantka zadeklarowała,

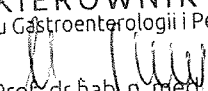
że dokładna analiza postaci klinicznych alergii u dzieci z CD została zaplanowana na większej grupie dzieci i będzie przeprowadzona w przyszłości.

Na podstawie przeprowadzonego badania wysunęła wniosek, że pomimo odmiennych mechanizmów immunologicznych uczulenie lub A-IgE i CD współistnieją, oraz że istnieje potrzeba diagnostyki A-IgE u pacjentów z CD, nie tylko w zakresie alergii pokarmowej, ale również alergii wziewnej.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska Izabeli Knyziak-Mędrzyckiej charakteryzuje się nowatorskim i zarazem praktycznym wyborem tematu badań. W Polsce do tej pory nie przeprowadzono kompleksowych badań dotyczących profilu uczulenia w zależności od wieku pacjenta z użyciem molekularnych technik diagnostycznych.

W analizowanym cyklu publikacji Doktorantka wykazała się umiejętnością sformułowania celów, zaplanowania badań naukowych jak i wniosków. Zawarty w rozprawie cykl publikacji jest spójny tematycznie i przyczynia się do lepszego poznania omawianej tematyki. Praca ma dużą wartość poznawczą i stanowi podstawę do kontynuowania badań naukowych w tym kierunku, jest też uzupełnieniem dostępnego piśmiennictwa naukowego.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska lek. Izabeli Knyziak-Mędrzyckiej pt.: „Analiza występowania swoistych przeciwciał IgE ocenianych techniką precyzyjnej diagnostyki molekularnej u dzieci z podejrzeniem alergii oraz u dzieci z rozpoznaną celiakią” spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018r. poz. 1688ze zm.).

KIEROWNIK  
Oddziału Gastroenterologii i Pediatrii  
  
Prof. dr hab. n. med.  
Urszula Grzybowska-Chlebowczyk

