

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych**lek. Krzysztofa Rutkowskiego****pt: „Występowanie przeciwciał przeciwko galaktozo-alfa-1,3-galaktozie i reakcji alergicznych na białko mięsa ssaków wśród pacjentów pokłutych przez kleszcze”****wykonanej w****Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytetu medycznego w Białymstoku****pod kierunkiem prof. dr hab. n med. Anny Moniuszko-Malinowskiej**

Przedstawiona do oceny rozprawa ma typowy układ i jest starannie przygotowanym maszynopisem liczącym 39 stron, włączając dwie publikacje będące podstawą dysertacji, oraz zawierającym oświadczenia współautorów o udziale w przygotowaniu publikacji.

W bardzo zwięzłym *Wstępie* części o charakterze autoreferatu opracowania Doktorant przywołuje podstawowe informacje dotyczące zespołu α -gal – zespołu reakcji alergicznych związanych z uczuleniem na węglowodan, które może rozwinąć się u człowieka w wyniku ukłucia przez kleszcze. Jest to bardzo interesujący problem kliniczny, często rozpoznawany w stopniu nieodzwierciedlającym faktyczną częstość jego występowania w populacji. Znacznie szerzej tematykę zespołu α -gal opisuje Doktorant w publikacji przeglądowej, będącej drugą z publikacji zawartych w dysertacji. Tym samym przygotowuje grunt pod założenia i cele pracy przedstawione w kolejnym rozdziale. *Cele* są sformułowane prawidłowo, w sposób logiczny w oparciu o założenia pracy. W kolejnym rozdziale *Materiał i metody* Doktorant dokonuje charakterystyki klinicznej pacjentów zakwalifikowanych do badania. Przyjęte kryteria włączenia są w większości prawidłowe i pozwalają na zakwalifikowanie chorych do badania. Doktorant nie zawarł kryteriów wykluczających z badania.

Do realizacji celów badania zastosował Doktorant kwestionariusz oceny klinicznej włączonych pacjentów, prawdopodobnie danych z historii choroby pacjentów hospitalizowanych w jednostce leczniczej (brak informacji o zakresie lat, w których pacjenci

byli hospitalizowani). Włączonych do badania pacjentów podzielono na dwie podstawowe grupy: I badana (82 osoby, w tym 52 pracowników leśnych, którzy jednakże nie podlegali odrębnej analizie) i II kontrolna (28 osób zdrowych niezgłaszających pokłuć przez kleszcze). Diagnozę w podgrupach Ia, Ib, Id i Ie postawiono w sposób prawidłowy na podstawie wywiadu, objawów klinicznych i odpowiednich badań dodatkowych. Rozpoznanie w grupie Ic (alergia) jest postawione na podstawie niewystarczających przesłanek. Wyniki opisane na 6 stronach zostały zanalizowane za pomocą właściwie dobranych metod statystycznych i odpowiednio podsumowane w podrozdziale *Wnioski*. Wyniki zostały szeroko przedyskutowane w podrozdziale *Discussion* w pracy oryginalnej. Dyskusja jest przejrzysta i krytyczna, i wykorzystuje aktualne piśmiennictwo. Doktorant dokonuje w niej oceny i interpretacji wyników, odnosząc je do danych literaturowych. Stwierdza wysoką częstość występowania bezobjawowego uczulenia na α -gal u polskich pracowników leśnych (choć nie wyodrębnia tej grupy w analizie danych) i osób zdrowych z obszarów endemicznych dla kleszczy, wykazuje związek między pokłuciem przez kleszcze, a wytwarzaniem przeciwciał IgE wobec α -gal, nie odnajduje zależności między występowaniem swoistych przeciwciał IgE, a infekcją wywołaną przez patogeny przenoszone przez kleszcze.

Uwagi

Z obowiązku, jaki przypada Recenzentowi, chciałbym zwrócić uwagę na następujące kwestie:

(1) w dysertacji nie zawarto kryteriów wyłączenia dyskwalifikujących pacjentów do udziału w badaniu; właściwa kwalifikacja pacjentów w oparciu o odpowiednie kryteria włączenia i wyłączenia są podstawą do wyciągnięcia prawidłowych wniosków;

(2) w dysertacji Doktorant używa sformułowań: „regularne”, „wielokrotne” pokłucia przez kleszcze, kwalifikując pacjentów z grupy badanej do poszczególnych podgrup Ia, Ib, Ic, Id, Ie, nie określa jednakże przyjętej wartości granicznej lub zakresu liczby pokłuć, na podstawie której kwalifikuje pacjentów do podgrup np. Id i Ic; dodatkowo nie ma informacji o ukłuciu przez kleszcze w grupie Ic (alergia); poza tym czy pacjenci zakwalifikowani np. do podgrupy Ib nie mieli wielokrotnych ukłuć przez kleszcze (ile mieli ukłuć?);

(3) podgrupa Ic obejmująca chorych z alergią jest niewystarczająco scharakteryzowana – z opisu w metodologii wynika, że kwalifikacji do tej grupy dokonano na podstawie danych ankietowych – nie ma informacji, jakie dane zawierały ankiety, jaka „alergia” była rozpoznana

czy o jakie „objawy alergiczne chodzi”; należy nadmienić, iż rozpoznanie choroby alergicznej powinno opierać się na informacjach uzyskanych z wywiadu w zakresie objawów klinicznych w odniesieniu do obecności swoistych przeciwciał klasy IgE wobec alergenów odnotowanych w punktowych testach naskórkowych lub w surowicy krwi (tych informacji nie ma w rozprawie);

(4) Autor zaznacza (str. 8), że całkowite stężenie przeciwciał IgE w surowicy sugeruje predyspozycję do atopii; należy podkreślić, iż całkowity poziom IgE nie służy ani do rozpoznania alergii, ani nie świadczy o predyspozycji do atopii (choćby np. może być związany z obecnością infekcji pasożytniczej, etc);

(5) w kilku miejscach dysertacji autor podkreśla, że w grupie badanej znalazło się 52 pracowników leśnych, choć niestety nie dokonuje analizy porównawczej badanych parametrów w tej grupie w stosunku do np. grupy kontrolnej; nie ma również odrębnej charakterystyki klinicznej pracowników leśnych.

Wątpliwości zawarte powyżej wymagają wnikliwego wyjaśnienia.

Podsumowanie

Wyniki pracy lek. Krzysztofa Rutkowskiego przedstawione w przedłożonej rozprawie na stopień doktora w nauk medycznych wpisują się światowy trend badań nad zespołem α -gal. Uzyskane wyniki badań zawarł Doktorant w jednej pracy oryginalnej, a tematykę podlegającą opracowaniu szeroko przedstawił w pracy poglądowej. Obie prace zostały opublikowane w impaktowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym; w obu Doktorant jest pierwszym autorem i wykazuje 70 i 75% udział w ich przygotowaniu. Sumaryczny Impact factor (IF) prac przedłożonych w dysertacji wynosi 8,422, a suma punktów MNiSW sięga 210.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi oryginalne i samodzielne opracowanie naukowe kwestii dotyczących zespołu α -gal. Doktorant w zasadniczych dla pracy aspektach właściwie zaplanował i zrealizował cele badawcze, a z uzyskanych i zaprezentowanych wyników wyciągnął szereg interesujących wniosków o potencjalnym znaczeniu klinicznym.

Dlatego uważam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr65, poz. 595 z późn. zm.) oraz art. 179 ust 1 ustawy z dnia 3 lipca

2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.).

Łódź, 21.09.2022r.

dr hab. n med. Maciej Chałubiński, prof. UM