Prof. dr hab.med. Janusz Hałuszka

OCENA

dorobku naukowego doktora nauk medycznych Pawła Antoniego Majaka, ze szczególnym uwzględnieniem cyklu prac zebranych pod tytułem „Poszukiwanie farmakologicznych metod wspomagania klinicznej i immunologicznej skuteczności immunoterapii alergenowej u dzieci chorych na astmę oskrzelową", przedstawionych jako spełniające kryteria art. 16 ust. 2 ustawy, w celu ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego.

I. Przebieg pracy zawodowej.

Pan Paweł Majak ukończył studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi, uzyskując w 1999 roku dyplom lekarza medycyny. Staż podyplomowy odbył w Szpitalu MSWiA w Łodzi, następnie podjął pracę starszego asystenta w Oddziale Klinicznym Interny Dziecięcej i Alergologii, Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Mikołaja Kopernika w Łodzi. Oddział ten jest prowadzony w Szpitalu Wojewódzkim na podstawie umowy z Uniwersytetem Medycznym. Przed rokiem przeniósł się do Kliniki Chorób Wewnętrznych Astmy i Alergii, Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, na stanowisko adiunkta. Wobec braku danych o ewentualnych szkoleniach w technikach laboratoryjnych w kraju i zagranicą można przypuszczać, że wiedzę w tym zakresie nabył we wspomnianych dwóch placówkach oraz podczas studiów doktoranckich na Wydziale Mechanicznym Politechniki Łódzkiej, kierunku Aparatura i Sprzęt Medyczny.

Stopień doktora nauk medycznych uzyskał w 2005 roku, dyplom specjalisty w dziedzinie pediatrii w roku 2007 i następny w dziedzinie alergologii w 2011 roku. Rozprawa doktorska dotyczyła zagadnienia w zakresie alergologii doświadczalnej.

W autoreferacie podano opisowe informacje o doświadczeniu doktora Pawła Majaka w nauczaniu akademickim. Od początku pracy w Oddziale Klinicznym Szpitala Wojewódzkiego, a zwłaszcza obecnie w Klinice UM, prowadził zajęcia dla studentów Wydziału Lekarskiego, wraz

ze studentami anglojęzycznymi oraz Oddziału Stomatologii. Prowadził wykłady na kursach specjalizacyjnych CMKP. Był kierownikiem specjalizacji jednego lekarza, w zakresie pediatrii.

II. Ocena osiągnięć naukowych.

Sformalizowana ocena dorobku naukowego dra Pawła Majaka obejmuje po doktoracie 37 prac oryginalnych w czasopismach recenzowanych, 3 prace poglądowe, jedną kazuistyczną, 2 listy do redakcji J Allergy Clin Immunol oraz drugie współautorstwo w 2 monografiach Wydawnictwa Lekarskiego PZWL. Dorobek ten uzupełniają 4 komunikaty zjazdowe, wydane w czasopismach naukowych – jeden z nich w pełnym tekście. W 25 publikacjach z tego okresu jest pierwszym lub drugim autorem. Nie można pominąć uwagi o niespotykanie dużej liczbie publikacji przed obroną doktoratu – 23 prace oryginalne i jedna poglądowa, zatem znacznie więcej niż zazwyczaj wypracowują doktoranci.

Współczynnik oddziaływania (Impact Factor) za prace indeksowane wynosi łącznie 129,431 punktów IF, w tym 105,014 punktów po doktoracie, a za wszystkie publikacje 953 punkty KBN/MNiSW, z czego 789 punktów po doktoracie. W analizie bibliometrycznej dorobku naukowego dra Pawła Majaka słusznie oddzielnie zestawiono opis jednego przypadku i dwie prace poglądowe, dające łącznie IF=0,690. Do bardzo wysokiej oceny punktowej dorobku dra Pawła Majaka nie doliczono też dwóch odpowiedzi na „list do redakcji" J Allergy Clin Immunol, które by skutkowały formalnie dodatkowymi IF=22,006 i KBN/MNiSW=100 punktów.

Siłę oddziaływania publikacji dra Pawła Majaka charakteryzuje liczba 343 cytowań i indeks H = 11 – według Web of Science, lub 451 cytowań i indeks H = 12 – według Scopus.

Ten wyliczalny **dorobek wskaźnikowy** można określić jakościowo jako spełniający wymogi dla podjęcia przewodu habilitacyjnego, w stopniu wielokrotnie wykraczającym **ponad graniczne wartości**, wymagane w każdej z krajowych uczelni medycznych.

Zakres tematyczny.

Wiodącym motywem publikacji dra Pawła Majaka jest zapalenie alergiczne jako podłoże astmy oskrzelowej. Klasyfikuje swój najwartościowszy dorobek w pięciu działach tematycznych:

1a. Epidemiologia chorób alergicznych.

Brał udział w projekcie NCN, w wyniku którego dostarczono nowe argumenty na poparcie tzw. teorii higienicznej ryzyka rozwoju chorób alergicznych. Publikacje z tego projektu opisały nie tylko większą częstość występowania atopii u dzieci z domów rodzinnych, w porównaniu z bardziej narażoną na zapalenie w układzie oddechowym populacją z „domów dziecka", ale również wykazały określone elementy podłoża etiopatogenetycznego takich zaburzeń odporności.

1b. Ocena skuteczności programów prewencyjnych.

Wykazał wymierną przydatność regionalnego Programu Prewencji Chorób Alergicznych. Jest zwolennikiem wczesnego rozpoznawania astmy oskrzelowej i podejmowania skuteczniejszego przez to leczenia. Przedstawił obiektywne argumenty na korzyści dla zdrowia publicznego gdyby zapewniono łatwiejszy dostęp do specjalistów. Przyczynił się do przystosowania w Polsce międzynarodowego wzorca kwestionariusza jakości życia dziecka astmatycznego (PAQLQ) oraz do oceny przydatności podobnego kwestionariusza dla rodziców takich dzieci. Brał udział również w opracowaniach z zakresu promocji zdrowia dla dzieci z astmą oskrzelową i dzieci chorych na mukowiscydozę, wraz z ich rodzinami.

2 i 3. Markery zapalenia + ocena tzw. czynności płuc u dzieci.

Publikacje w tym zakresie należało by, moim zdaniem, połączyć w jedną kategorię – o przydatności wybranych pomiarów diagnostycznych. Dr Paweł Majak proponuje posługiwać się oznaczeniami wybranych składników immunologicznych i wskaźników biochemicznych w kompleksowy sposób dla zobiektywizowania oceny stanu klinicznego astmy oskrzelowej. Kilka doniesień jest poświęconych znaczeniu diagnostycznemu pomiaru tlenku azotu w wydychanych gazach. Jedyny zarzut można postawić dla używania w opisie dorobku i w polskim tytule nazwy „powietrze wydechowe", bo w wydechu nie są to już gazy w proporcjach właściwych dla składu powietrza.

Poszukiwanie pomiaru pozwalającego na obiektywne rozpoznanie astmy oskrzelowej, poza nieswoistymi w tym zastosowaniu wskaźnikami alergii i nadużywanym, a nie zawsze właściwie interpretowanym FEV_1 z forsownego wydechu, zasługuje na pochwałę. Zalety przystosowania do rozpoznawania astmy pomiaru oporów oddechowych dwiema technikami zostały jednak przedstawione w autoreferacie nazbyt skrótowo, przez co ich przydatność nie została przekonywująco potwierdzona. Większe praktyczne znaczenie i logiczne uzasadnienie ma

publikacja o przydatności pomiaru pola pod pętlą przepływ/objętość do oceny powysiłkowej obturacji dróg oddechowych. Stanowi to nawiązanie do kreowanej w latach 1980 „teorii choroby małych oskrzeli" jako podłoża astmy, obecnie nieco zapomnianej.

4 i 5. Z opisu dorobku naukowego widać, że dr Paweł Majak najwięcej prac opublikował o leczeniu astmy oskrzelowej, wraz z alergenową immunoterapią swoistą. Są to prace o doborze najlepszych całościowych schematów leczenia astmy, wraz z przedstawieniem wybranych elementów reakcji immunologicznych, świadczących o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia.

W podsumowaniu oceny publikacji naukowych dra Pawła Majaka należy stwierdzić, że jest to dorobek bardzo obszerny, tematycznie zwarty, wysoce wartościowany i o dużej przydatności praktycznej dla rozpoznawania i leczenia astmy oskrzelowej i chorób alergicznych.

III. Ocena cyklu prac spełniających rolę rozprawy habilitacyjnej.

Przedstawione do oceny pięć opublikowanych prac stanowi zestaw jednolity tematycznie, pod wspólnym tytułem **„Poszukiwanie farmakologicznych metod wspomagania klinicznej i immunologicznej skuteczności immunoterapii alergenowej u dzieci chorych na astmę oskrzelową"**. We wszystkich tych pracach dr Paweł Majak jest pierwszym autorem, a swój w nich udział określa na 70 – 80 %. Wszyscy współautorzy złożyli stosowne oświadczenia o znacznie mniejszym zakresie ich współudziału w tych pracach i wyrazili zgodę na ich wykorzystanie w przewodzie habilitacyjnym dra Pawła Majaka. Współczynniki oddziaływania tych wybranych pięciu prac wynoszą: IF=34,875, SY IF=29,653, MNiSW= 190 punktów. Punktacja ta, już sama w sobie, mogła być wystarczającą do dopuszczenia do przewodu habilitacyjnego. Kserokopie tych wszystkich prac udostępniono w przesłanej dokumentacji, wraz z ich własnym omówieniem przez Autora w autoreferacie.

Wywód opublikowanych zagadnień.

Założenia pierwszej z prac wynikają z uzasadnienia teoretycznego, częściowo potwierdzonego w publikacjach - pracy doktorskiej i innych badań, w których wcześniej uczestniczył, że leczenie montelukastem sodu w trakcie swoistej immunoterapii alergenowej powinno być korzystne. O obiektywnym charakterze tego doniesienia świadczy przedstawienie wręcz przeciwnego wniosku. Przy stosowaniu montelukastu uzyskano gorszą skuteczność

rocznego odczulania niż w grupie dzieci z astmą otrzymujących placebo. Mimo niezbyt liczebnych (ze zrozumiałych względów) grup badanych (po 18 chorych) stwierdzono istotną statystycznie różnicę w umożliwieniu redukcji dawki kortykosteroidów wziewnych oraz w odpowiedzi immunologicznej komórkowej i humoralnej w krwi po odczulaniu, na niekorzyść otrzymujących montelukast. Obszerna, rzeczowa, na wysokim poziomie znajomości teoretycznej zagadnienia przeprowadzona dyskusja uzasadnia hipotetycznie przyczyny tego nie spełnienia oczekiwań.

Podobny model badania wpływu leczenia towarzyszącego na skuteczność i bezpieczeństwo swoistej immunoterapii zastosowano w drugiej pracy. Przebadano wpływ glikokortykosteroidów systemowych (prednison) - z witaminą D_3 oraz bez niej, aplikowanych podczas odczulania. Ponownie wyniki objawowe odczulania były mniej korzystne przy stosowaniu samego prednisonu niż w grupie kontrolnej, ale dodanie do leczenia witaminy D_3 znosiło ten negatywny wpływ kortykosteroidów. W tej pracy również wyróżnić należy kompetentną i rzeczową dyskusję oraz dobrze uzasadnione wnioski. Rozsądnie sformułowano postulat, że ochronne działanie witaminy D_3 na uzyskanie skutecznego odczulania wymaga potwierdzenia na większej grupie chorych.

Materiał z wyżej opisanych dwu badań został poddany łącznej analizie retrospektywnej w trzecim doniesieniu, z położeniem nacisku na analizę zależności między skutecznością swoistej immunoterapii, a poziomem witaminy D_3 w krwi dzieci. Wnioski są tym razem zdecydowanie pozytywne. Stwierdzono wyraźne występowanie korelacji między poziomem witaminy D_3 a stanem klinicznym i wybranymi wskaźnikami immunologicznymi, już od trzeciego miesiąca odczulania. Określono nawet poziom 30ng/mL witaminy D_3, równy uznanej wartości należnej u zdrowych dzieci, powyżej którego zwiększa się skuteczność swoistej immunoterapii.

Następną w ciągu logicznym publikacją jest zestawiona przez dra Pawła Majaka w piątej pozycji pt. „Vitamin D supplementation in children..." J Allergy Clin Immunol 2011. Wykazano u większej części dzieci ochronne działanie suplementacji cholekalcyferolem przed sezonowym obniżeniem stężenia 25-hydroxy Wit D, co szło w parze z wyliczonym ośmiokrotnie niższym ryzykiem zaostrzenia astmy oskrzelowej u dzieci utrzymujących wystarczający poziom witaminy D. Autorzy sugerują, że dawka witaminy D powinna być wyższa niż zalecana i zastosowana w tym badaniu, oczekując że podwyższona suplementacja mogła by dać jeszcze lepsze wyniki dla

zapobiegania zaostrzeniu astmy oskrzelowej. Nie wykluczają przy tym możliwości występowania osobniczej mniejszej podatności niektórych dzieci na przyswajanie witaminy D.

W ostatniej pracy, przedstawionej przez dra Pawła Majaka na czwartym miejscu, przeprowadzono wyszukane oznaczenia składników immunologicznych w krwi dzieci z rozpoznaniem astmy oskrzelowej, w celu oceny skutków leczniczych swoistej immunoterapii. Z tej wyrafinowanej koncepcyjnie i technicznie pracy wynika podobieństwo mechanizmów subcellularnych po immunoterapii do spontanicznie zachodzących, wiodących do redukcji nadwrażliwości immunologicznej w astmie oskrzelowej. Poprawa stanu klinicznego była zdecydowanie wyraźniejsza po swoistej immunoterapii niż po farmakoterapii.

W **podsumowaniu** oceny habilitacyjnego zestawu prac dr Pawła Majaka mogę stwierdzić, że są niemal bezbłędne. Podejmuje w nich zagadnienia naukowe o poważnej przydatności klinicznej, rozwiązywane w wyszukany technicznie sposób. Perfekcyjna redakcja tych opracowań umożliwiła ich wydrukowanie w renomowanych czasopismach naukowych. Założenia są wywiedzione merytorycznie z aktualnego piśmiennictwa, wyniki prezentowane obiektywnie i na ich podstawie przedstawiane są w pełni uzasadnione wnioski. Dorobek z przedstawionego do oceny zestawu prac habilitacyjnych stanowi poważny wkład w rozwój nauki o astmie oskrzelowej i chorobach alergicznych.

Ocena osiągnięć zawodowych, dydaktycznych i dorobku naukowego doktora Pawła Antoniego Majaka oraz zestawu habilitacyjnego pt. „Poszukiwanie farmakologicznych metod wspomagania klinicznej i immunologicznej skuteczności immunoterapii alergenowej u dzieci chorych na astmę oskrzelową" jest **pozytywna**, w stopniu z naddatkiem spełniającym kryteria ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym z dnia 14.03.2003 roku.

Zgłaszam przeto wniosek do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o przyjęcie wielce pozytywnej oceny zestawu jednolitych tematycznie publikacji habilitacyjnych oraz całego dorobku naukowego i dopuszczenie doktora nauk medycznych Pawła Antoniego Majaka do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.