

Klinika Pediatrii Nefrologii i Alergologii Dziecięcej
Wojskowego Instytutu Medycznego
w Warszawie

Warszawa 17.08.2021r.

RECENZJA

pracy na stopień doktora nauk medycznych mgr Eweliny Stępień pt.: „Ocena surowiczych stężeń wątrobowego metabolitu witaminy D, cynku i żelaza w chorobach alergicznych i nawracających zakażeniach układu oddechowego u dzieci”.

Rola witaminy D w procesach metabolicznych organizmu człowieka budzi zainteresowanie badaczy od kilku wieków. W historii tych badań polscy badacze mają swój olbrzymi wkład. To profesor Jędrzej Śniadecki w 1822 r. pierwszy opisał metodę leczenia krzywicy a lek. Jan Raczyński w 1912 r. pierwszy dowiódł wpływu światła słonecznego na odkładanie się wapnia w kościach. Wydarzenia te miały miejsce przed wyizolowaniem substancji odpowiedzialnej za te mechanizmy i nazwaniem jej przez McCollma **witaminą D** w 1921r. Dalszy rozwój badań nad witaminą D wykazał jej udział w kolejnych procesach w organizmie człowieka. Niezwykle ważna jest rola witaminy D w odporności.

Głównym źródłem tej witaminy są produkty żywnościowe pochodzenia zwierzęcego, głównie ryby. Jest ona też syntetyzowana w skórze pod wpływem promieniowania słonecznego – fali o długości 290 - 315nm. Jednak obserwowany niedobór witaminy D ma miejsce nie tylko w krajach o mniejszym nasłonecznieniu ale również w krajach w pobliżu równika. Ilość zsyntetyzowanej witaminy D zależy od odsłoniętej powierzchni skóry i czasu przebywania na słońcu. Stosowanie kremów z filtrami może znacząco zmniejszyć skórą syntezę witaminy D.

Wyzwaniem jest wykorzystywanie surowiczego stężenia witaminy D do analiz jej wpływu na mechanizmy odporności. Nie uwzględnianie: pory roku, miesiąca, liczby dni słonecznych i deszczowych, możliwości przebywania na świeżym powietrzu (przygotowanie do egzaminów) przy oznaczaniu stężenia 25OHD₃, jej okresu półtrwania i odnośnienie tego do

liczby zachorowań, będzie prowadziło do dużych uogólnień a nawet błędów. Stosowany przez badaczy podział na kwartały roku dla terenu Polski jest też dużym uogólnieniem dla przykładu 2 kwartał to początek kwietnia i koniec czerwca to przecież różne nasłonecznienie i możliwości dzieci do przebywania na „słońcu”.

Znaczenie mikroelementów takich jak żelazo i cynk w mechanizmach odporności znane jest od wielu lat. Kolejne lata badań wskazały na punkty działania tych pierwiastków, ich rolę jako kofaktorów wielu enzymów. Poznaliśmy produkty spożywcze niezbędne do utrzymania prawidłowego ich stężenia w organizmie człowieka. Szeroko propagowana jest ich suplementacja. W praktyce jednak w przypadku dzieci z nawracającymi zakażeniami układu oddechowego, często zapomina się o tych pierwiastkach, poszukując innych niekiedy bardziej skomplikowanych a zarazem i rzadko występujących przyczyn nawracających zakażeń układu oddechowego u dzieci. Niepotrzebnie narażając dziecko na kolejne obciążające i kosztowne badania.

Nawracające zakażenia układu oddechowego i choroby atopowe u dzieci stanowią jedną z najczęstszych przyczyn zgłaszania się dzieci do lekarza. Wyniki takiego opracowania poza charakterem poznawczym mogą mieć duże znaczenie praktyczne. Oznaczanie stężeń witaminy D, żelaza i cynku jest proste tanie i nieobciążające dziecka a stwierdzone nieprawidłowości łatwe do leczenia. Stąd wysoce uzasadnionym jest podjęcie tematu badań przez doktorantkę.

W pracy **mgr Ewelina Stępień** podjęta się oceny surowiczych stężeń wątrobowego metabolitu witaminy D, cynku i żelaza w chorobach alergicznych i nawracających zakażeniach układu oddechowego u dzieci, oceny związku stężeń wyżej wymienionych czynników z ryzykiem nawrotowych infekcji układu oddechowego oraz ze stężeniem alergenowo swoistych przeciwciał w klasie IgE.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska **mgr Eweliny Stępień** ma typowy układ. W skład 12 rozdziałów wchodzi: wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody badań, wyniki, dyskusja, wnioski, aneks zawierający szczegółowe wyniki badanych, wykaz piśmiennictwa, streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz stosowanych w pracy skrótów i zestawienie rycin i tabel. Całość opracowana jest bardzo starannie i niezwykle estetycznie na 112 stronach.

We wstępie pracy autorka przedstawiła aktualny stan wiedzy dotyczący tematu podjętych badań. Precyzyjnie przedstawiła historię badań nad witaminą D, jej budowę,

metabolizm, technikę oznaczania stężenia w surowicy, następstwa niedoboru oraz zasady jej uzupełnienia. Równie wnikliwie doktorantka opracowała problemy związane z diagnostyką i metabolizmem cynku i żelaza. Obszerny fragment wstępu stanowi opis dotyczący znaczenia witaminy D, cynku i żelaza w nawracających zakażeniach układu oddechowego i chorobach o podłożu alergicznym. Rozdział ten opracowany jest w oparciu o dobrze dobraną i bardzo bogatą, najnowszą literaturę. Pewne fragmenty wstępu z powodzeniem mogłyby się znaleźć w rozdziale dyskusja – skróciło by to dość obszerny wstęp.

Główne założenia jak i cel pracy zostały jasno sformułowane – „ocena surowiczego stężenia witaminy D 25(OH)D, cynku oraz żelaza u dzieci z chorobami alergicznymi i nawracającymi zakażeniami układu oddechowego. W opinii recenzenta, w pracy badawczej – cel pracy powinien określać zamierzenia do wykonania, a nie opis wykonanych analiz.

Badania przeprowadzono w grupie 200 dzieci w wieku od 1 roku do 18 lat. W badanej grupie było 111 chłopców i 89 dziewczynek z rozpoznaną wcześniej chorobą atopową lub nawracającymi zakażeniami układu oddechowego. Obie grupy dzieci z atopią i nawracającymi zakażeniami układu oddechowego liczyły po 100 osób. Badania przeprowadzono od 1 grudnia 2017 r. do 31 sierpnia 2019 r. w Oddziale Klinicznym Interny Dziecięcej i Alergologii w Ośrodku Pediatricznym im dr J. Korczaka w Łodzi. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę właściwej Komisji Bioetycznej i było finansowane ze środków w ramach zadań statutowych III Katedry Pediatrii UM w Łodzi nr 503/2-056-01/503-01.

W pracy autorka precyzyjnie opisała metody pobierania materiału do badania i sposoby oznaczania stężeń poszczególnych substancji w surowicy krwi.

Wyniki badań doktorantka przedstawiła w czytelny sposób w sześciu tabelach i siedemnastu rycinach. Dodając niezbędne wyjaśnienia w tekście. Do analizy wyników stężeń witaminy D, IgE całkowitego i IgE swoistych przyjęto wartości referencyjne. Wartości stężeń cynku i żelaza porównywano między badanymi grupami. Porównanie z grupą kontrolną zdrowych dzieci wzmocniło by wartość opracowania, choć w grupie dzieci zdrowych wykonanie takich badań niesie ze sobą pewne wątpliwości natury etycznej.

W badaniu nie wykazano istotnych różnic w stężeniu witaminy D w grupie dzieci z atopią i nawracającymi zakażeniami układu oddechowego. Wykazano nieco większy niedobór żelaza i cynku u dzieci często chorujących na zakażenia układu oddechowego niż u dzieci z atopią,

jednak różnice te nie były istotne statystycznie. Nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem witaminy D a stężeniem cynku i żelaza a rodzajem uczulającego alergenu.

Otrzymane wyniki opracowano statystycznie wykorzystując oprogramowanie Statistica 13.1. Założono poziom istotności statystycznej $p < 0,05$. Do opracowania zmiennych niezależnych z nawracającymi zakażeniami układu oddechowego wykorzystano analizę regresji logistycznej. Porównania między grupowe dla danych ciągłych przeprowadzono z wykorzystaniem testu Manna Whitney'a a dla danych kategoryalnych zestawiono test dwustronny Fishera lub Pearsona χ^2 .

W dyskusji autorka rozprawy podjęła się interpretacji uzyskanych własnych wyników w odniesieniu do badań innych autorów. Wykazała się umiejętnością krytycznego spojrzenia na własne wyniki badań, a także bardzo dobrą znajomością aktualnego, bogatego piśmiennictwa dotyczącego tematu badań.

Całość pracy kończą wnioski zgodne z celem pracy. **Doktorantka Ewelina Stępień** zwraca w nich uwagę, że w regionie łódzkim gdzie wykonywane były badania, stwierdzono niskie stężenia surowicze witaminy D, poniżej 30ng/ml i nie wykazano istotnej statystycznie różnicy stężeń tego parametru w poszczególnych badanych grupach. Podkreśla również, że dzieci z niskim stężeniem witaminy D i wysokim stężeniem cynku i żelaza w surowicy mają istotnie niższe ryzyko infekcji układu oddechowego, niż dzieci z niedoborami wszystkich badanych parametrów. Ponieważ wysokie stężenie witaminy D przy niskich stężeniach cynku i żelaza nie zmienia istotnie ryzyka nawrotowych infekcji układu oddechowego, to suplementacja cynku i żelaza może być korzystna przy próbie zmniejszenia częstości infekcji. W pracy doktorantka stwierdziła też, że stężenie cynku i witaminy D było zależne od pory roku.

Rozprawę kończy syntetyczne streszczenie w języku polskim i angielskim. W załączonym spisie piśmiennictwa wykazano 190 pozycje, są to pozycje nowe. Przy trwającej od półtora roku pandemii i związanej z tym faktem liczbie publikacji - 36 prac z ostatnich 5 lat jest ilością znaczącą. Publikacje umiejętnie wykorzystano w tekście rozprawy.

Badanie zostało precyzyjnie zaprojektowane. Wielokierunkowa, wnikliwa analiza uzyskanych wyników oraz zastosowane metody statystyczne podkreślają wartość pracy. Drobne sugestie recenzenta nie mają wpływu na ocenę przedstawionej mi do recenzji pracy.

Należy podkreślić poprawny język, wyróżniającą się starannością szatę graficzną i prawie bezbłędne przygotowanie monografii.

Rozprawa jest oryginalnym badaniem, w którym **mgr Ewelina Stępień** samodzielnie rozwiązała problemy postawione w celu pracy i wykazała się dużą wiedzą teoretyczną w temacie badania.

Przedstawiona do oceny praca spełnia warunki stawiane rozprawom na stopień doktora, w myśl art.179 ust 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. pozycja 1669 z późn. zmianami).

W oparciu o przedstawioną wyżej recenzję mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie mgr Eweliny Stępień do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Bolesław Kalicki

prof. dr hab. n. med.
lek. BOLESŁAW KALICKI
specjalista chorób, dzieci
7047743

