

dr hab. n.med. Joanna Glück, prof. SUM  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Alergologii i Immunologii Klinicznej,  
Śląski Uniwersytet Medyczny

Katowice, 07.07.2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Olgi Brzezińskiej  
pt. „**Czynniki ryzyka występowania infekcji wśród osób starszych**”

Zgodnie z decyzją Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o wyznaczeniu mnie na recenzenta rozprawy doktorskiej lekarz Olgi Brzezińskiej pt. „**Czynniki ryzyka występowania infekcji wśród osób starszych**” mam zaszczyt przedstawić recenzję tej pracy.

Przedstawiona praca jest opracowaniem o typowej dla rozpraw doktorskich strukturze, obejmującej wstęp, założenia i cele pracy, opis uczestników badania i metod, wyniki, omówienie wyników i dyskusję oraz podsumowanie i wnioski. Praca rozpoczyna się od spisu treści, a kończą ją bibliografia zawierająca 485 pozycji, wykaz skrótów, spis tabel i rycin oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Załącznik nr 1 przedstawia wykorzystywaną w projekcie ankietę. Praca zawiera 18 rycin i 26 tabel, liczy 163 dwustronnie wypełnionych kartek.

W rozprawie doktorskiej lek. Olga Brzezińska zajęła się istotnym klinicznie problemem infekcji u osób starszych, sprawnych i samodzielnie funkcjonujących, a głównym celem była analiza częstości zachorowań na infekcje w wieku podeszłym i znalezienie czynników ryzyka ich występowania oraz ocena sprawności immunologicznej odpowiedzi nieswoistej. Podjęcie się tego tematu uważam za bardzo słuszne, gdyż w piśmiennictwie niewiele jest danych o czynnikach ryzyka i zapadalności na infekcje o łagodnym przebiegu i niewymagające hospitalizacji w tej grupie wiekowej, mimo że panuje powszechne przekonanie o zwiększonej podatności osób starszych na infekcje. Ponadto ostatnio podkreśla się, że w zakresie funkcjonalności odpowiedzi immunologicznej nieswoistej dochodzi w ciągu życia do istotnych zmian, dlatego celowa jest ocena jej poszczególnych parametrów również w okresie starzenia się.

YG

W bardzo rozbudowanym wstępie doktorantka szczegółowo omówiła epidemiologiczne, kliniczne i immunologiczne aspekty starzenia całego organizmu, a także osobno układu oddechowego, moczowego, skóry i układu immunologicznego. Przedstawiła również trudności w diagnostyce infekcji u osób starszych oraz znane czynniki ryzyka. W części wstępu dotyczącej starzenia się układu immunologicznego lek. Olga Brzezińska opisała zmiany w subpopulacjach limfocytów T, limfocytów B, komórek prezentujących antygen i komórek efektorowych, a także komórek odporności wrodzonej, kolejno przeanalizowała rolę peptydów przeciwdrobnoustrojowych, a w szczególności katalicydyny LL-37 i beta-defensyny. Ostatnia część wstępu dotyczy ludzkiego cytomegalowirusa i ryzyka związanego ze statusem serologicznym CMV i współistniejącymi chorobami, a także podatnością na zakażenia.

Jako główne pytanie badawcze doktorantka wyznaczyła określenie podatności i czynników ryzyka rozwoju infekcji w wieku podeszłym i ich związku z chorobami współwystępującymi, parametrami nieswoistej odpowiedzi immunologicznej, wskaźnikami zapalenia i stanem serologicznym w zakresie infekcji cytomegalowirusem. Podjęła się również próby opracowania matematycznego narzędzia umożliwiającego identyfikację osób starszych bardziej podatnych na wystąpienie infekcji. Zrealizowanie tych celów oparte było na dwuetapowym projekcie pracy. Pierwszy obejmował kwestionariusz, a drugi badania laboratoryjne krwi. Do badania włączono osoby w wieku 60 do 84 lat jako grupę badaną, a jako grupę odniesienia osoby w wieku 18-49 lat. Badanie ankietowe obejmowało moduły demograficzny i zdrowotny oraz moduł infekcyjny, a w przypadku osób starszych również moduł dodatkowy. W surowicy u wszystkich badanych oznaczono stężenie hsCRP, a w grupie losowych wybranych osób stężenia markerów zapalenia systemowego: receptora TNF-alfa, IL-6, wskaźników odpowiedzi nieswoistej: katalicydyny LL-37, beta-defensyny 5 i 4A. Ponadto wyizolowano CMV DNA i zbadano stężenia przeciwciał klasy IgG i IgM przeciwko CMV. Doktorantka samodzielnie stworzyła definicje nadmiernej podatności na infekcje, osobno ogólną definicję oraz definicje szczegółowe, dotyczące określonej lokalizacji, , co stanowi o nowatorstwie zaplanowanego badania.

Badaniem objęto łącznie 315 osób, w tym 217 osób w wieku 60 do 84 lat, będących słuchaczami Akademii Zdrowego Starzenia, w tym 90,8% kobiet oraz 98 osób w wieku 18-49 lat, zdrowych, rekrutowanych wśród potencjalnych dawców szpiku, w tym 64% kobiet. Doktorantka szczegółowo opisała charakterystykę badanych grup oraz różnice między nimi,

co wniosło wiele interesujących demograficznie, klinicznie i społecznie informacji. Zwraca uwagę istotna różnica w rozkładzie płci pomiędzy badanymi grupami, jednak przyczyny tych różnic zostały wyjaśnione w omówieniu wyników. Podobnie istotne różnice dotyczyły miejsca zamieszkania badanych, ale również ten aspekt został wyczerpująco przeanalizowany.

W grupie osób starszych wykazano większe stężenie hsCR, rTNF-alfa, katelidycyny, defensyny 4A, IgG przeciw CMV, częstszą replikację cytomegalowirusa oraz niższe stężenie defensyny 5, a także znaleziono istotne korelacje wieku z hsCR, IL-6, rTNF-alfa, liczbą kopii CMV, stężeniem IgG i IgM przeciw CMV. Na podstawie analizy wyników kwestionariusza doktorantka stwierdziła, że średnia liczba zgłaszanych łącznie infekcji w ciągu ostatniego roku nie różniła się między grupą starszych a młodszych, jednak w grupie młodszych częściej występowały infekcje nieżytowe, a w grupie starszych infekcje układu moczowego i bakteryjne zakażenia skóry, a antybiotykoterapia była stosowana istotnie częściej w grupie osób starszych. W obu grupach była duża osobnicza zmienność podatności na infekcje. Po wyszczególnieniu osób o wysokiej podatności na infekcje doktorantka wykazała, że w grupie osób starszych jest więcej osób o zwiększonej w ciągu roku liczbie infekcji oraz więcej osób choruje na infekcje układu moczowego. W grupie młodszej o wysokiej podatności na infekcje dominowały infekcje górnych dróg oddechowych i oskrzeli.

Analizując wyłącznie grupę osób starszych doktorantka wykazała związek ponadprzeciętnej częstości wszystkich infekcji oraz infekcji górnych dróg oddechowych, dolnych dróg oddechowych, nawracających zakażeń układu moczowego, nawrotowych infekcji skóry z wielochorobowością lub z konkretnie określonymi chorobami. Ponadto doktorantka określiła czynniki ryzyka występowania poszczególnych infekcji, uwzględniające zarówno współwystępujące choroby, stosowane leki, nikotynizm, wyniki wybranych badań laboratoryjnych, utrudnienia w przyjmowaniu pokarmów, aktywność fizyczną. Natomiast osoby starsze obciążone wysoką podatnością na infekcje charakteryzowały się niższą aktywnością fizyczną, częstszym występowaniem utrudnień w przyjmowaniu pokarmów i częściej w przeszłości otrzymywały rentę chorobową, częściej chorowały na inne schorzenia internistyczne, onkologiczne i neurologiczne i częściej przyjmowały IPP oraz miały częściej wykazywane i wyższe stężenie przeciwciał anti-CMV w klasie IgM.

Lek. Olga Brzezińska opracowała również matematyczny model regresji logistycznej i uzyskała narzędzie statystyczne umożliwiające wykrycie grupy osób o wysokiej podatności na infekcje spośród osób starszych dobrze funkcjonujących.

76

W części: „Omówienie wyników i dyskusja” lek. Olga Brzezińska dokonała dojrzałego omówienia uzyskanych wyników w porównaniu do danych z piśmiennictwa oraz przedstawiła swoje interpretacje i możliwe przyczyny uzyskanych danych.

Na podstawie opracowanej metody i przeprowadzonych badań lekarz Oldze Brzezińskiej udało się uzyskać odpowiedzi na założone cele i postawione pytania badawcze i wysunąć prawidłowo sformułowane i precyzyjne wnioski mimo bardzo bogatych i różnorodnych wyników.

Do szczególnie wartościowych i zasługujących na podkreślenie cech przeprowadzanej pracy badawczej w mojej opinii należą:

- bardzo szczegółowo i szeroko opracowany, w oparciu o najnowsze piśmiennictwo wstęp do całości pracy, uwzględniający zagadnienia infekcyjności w wieku podeszłym oraz wszystkie badane w pracy doktorskiej elementy, zarówno kliniczne, diagnostyczne, jak i immunologiczne,
- przeprowadzenie analizy wielokierunkowej, uwzględniającej zarówno dane ankietowe, jak i wyniki badań laboratoryjnych, w tym ocenę wybranych peptydów przeciwdrobnoustrojowych jako elementu odpowiedzi natywnej oraz zbadanie wskaźników czynnego i przebytego zakażenia CMV jako potencjalnego czynnika ryzyka występowania infekcji,
- samodzielne opracowanie kwestionariusza oraz autorskie określenie ponadprzeciętnej częstości infekcji ogółem i narządowo-swoistych oraz wzmożonej podatności na infekcje, co świadczy o kreatywności i pomysłowości naukowej doktorantki,
- przejrzyste i czytelne przedstawienie licznych wyników badań zarówno w formie opisowej, jak i tabelarycznej i graficznej oraz rozbudowana analiza podatności na infekcje w różnych podgrupach,
- stworzenie narzędzia statystycznego umożliwiającego wykrycie grupy osób o wysokiej podatności na infekcje spośród osób starszych dobrze funkcjonujących,
- dojrzałe i szerokie omówienie uzyskanych wyników i przedyskutowanie ich w porównaniu do danych z piśmiennictwa,
- opisanie ograniczeń badania.

Praca doktorska jest bardzo rozbudowana i wszechstronna. W przyszłych badaniach korzystna dla całości analizowanego zagadnienia byłaby ocena również odpowiedzi humoralnej. Doktorantka podjęła się oceny odpowiedzi nieswoistej i taki był cel pracy doktorskiej, jednak cennym uzupełnieniem całej analizy mogłaby być np. ocena podstawowych parametrów


76

odporności humoralnej, jakimi są oznaczenia całkowitych stężeń immunoglobulin G, M i A. Być może taki będzie dalszy kierunek badań lek. Olgi Brzezińskiej.

Wyłącznie z obowiązku recenzenta zwracam uwagę na błąd w tabelce 4.1.5 w wierszu dotyczącym aktywności fizycznej – dla obu grup widnieje taka sama wartość, a jest podana zmienność statystyczna.

Podsumowując, doktorantka wykazała się ogromną wiedzą teoretyczną w zakresie obszaru wyznaczonego tematem rozprawy doktorskiej, umiejętnością samodzielnej pracy naukowej, analitycznego myślenia i swobodnego wykorzystywania danych z piśmiennictwa. Przeprowadzone badania stanowią oryginalne rozwiązanie założonych celów i pytań. Całość pracy badawczej lek. Olgi Brzezińskiej oceniam bardzo wysoko. Uzyskane wyniki stanowią istotny wkład w aktualną wiedzę na temat występowania infekcji wśród osób starszych i układu immunologicznego w tym okresie życia, a realizacja założonego projektu badawczego spełnia wszystkie kryteria prawidłowo prowadzonej pracy naukowej.

W mojej opinii rozprawa doktorska lek. Olgi Brzezińskiej spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.). W związku z tym wnioskuję do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Olgi Brzezińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Równocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

  
dr hab. n. med. Joanna Glück prof. SUM  
lekarz  
PWZ: 4951236  
specjalista chorób wewnętrznych  
specjalista alergolog