

Wrocław, 12 stycznia 2021 roku

Prof. dr hab. n. med. Anna Helena Skoczyńska  
Wydział Lekarski  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych  
i Nadciśnienia Tętniczego  
e-mail: [anna.skoczynska@umed.wroc.pl](mailto:anna.skoczynska@umed.wroc.pl)  
tel.: 605634498

**RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**  
**mgr Ewy Nowakowskiej-Świrty**

Praca doktorska mgr Ewy Nowakowskiej-Świrty p.t. „Zastosowanie wybranych metod diagnostycznych w rozpoznawaniu zawodowej alergii dróg oddechowych wywołanej przez alergeny o dużej i małej masie cząsteczkowej” zrealizowana została pod kierunkiem dr hab. n. med. Marty Wiszniewskiej, prof. IMP, w Instytucie Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera w Łodzi.

Rozpoznawanie i różnicowanie zawodowych chorób dróg oddechowych o podłożu alergicznym sprawia wiele trudności w praktyce klinicznej. Mimo wprowadzania nowoczesnych metod diagnostycznych, istnieje zapotrzebowanie na opracowanie możliwie krótkich, a jednocześnie dobrze uzasadnionych naukowo, algorytmów rozpoznawania tych chorób. Recenzowana praca wpisuje się w ten dział nauki, już na wstępie budzi więc duże zainteresowanie.

Podstawą rozprawy doktorskiej jest cykl czterech publikacji, spójnych tematycznie, które ukazały się w latach 2018 – 2020 w trzech czasopismach anglojęzycznych i w jednym w języku polskim. Są to: (1) *Allergen-specific IgE to recombinant latex allergens in occupational allergy diagnostics* w *Journal of Occupational Health*; (2) *Bronchial response to high and low molecular weight occupational inhalant allergens* w *Allergy, Asthma and Immunology Research*; (3) *Mannitol vs methacholine in evaluation airway responsiveness in baker's asthma* w *Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* i (4) *Ocena nadreaktywności oskrzeli i jej zastosowanie w diagnostyce astmy związanej z pracą*

w Medycynie Pracy. Wszystkie te czasopisma mają przyznany współczynnik wpływu, łączny IF za cykl publikacji wynosi 8,765, liczba punktów MNiSW = 225.

W trzech artykułach mgr Ewa Nowakowska-Świrta jest pierwszym autorem, w jednej – drugim. Duży indywidualny wkład w powstanie wszystkich publikacji cyklu jest potwierdzony oświadczeniami współautorów, dołączonymi do rozprawy doktorskiej.

Na podkreślenie zasługuje bogaty dorobek Kandydatki, w znacznej części poświęcony chorobom alergicznym, opublikowany przed złożeniem obecnego cyklu. Jest to 20 prac oryginalnych, 4 poglądowe, 6 opisów przypadków, 4 rozdziały w podręcznikach i 1 monografia. Sumaryczny IF za wszystkie opublikowane pozycje wynosi 40,447, a liczba punktów MNiSW 840. Wyniki badań były już prezentowane na 56 zjazdach krajowych i zagranicznych, Czterokrotnie Kandydatka została wyróżniona przez polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe. Według bazy Web of Science prace mgr Ewy Nowakowskiej-Świrty były cytowane 136 razy (27.10.2020), a wskaźnik Hirscha wynosi 8.

Ten bogaty i wysoko oceniany dorobek wskazuje, że zagadnienia poruszane w doktoracie są wynikiem dużej wiedzy i doświadczenia w prowadzeniu prac badawczych w wyspecjalizowanym ośrodku.

Tematem wiodącym cyklu publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej jest rozpoznawanie i różnicowanie zawodowej alergii dróg oddechowych. Autorka przedstawia wartość diagnostyczną oznaczeń swoistych przeciwciał IgE skierowanych przeciw rekombinowanym alergenom lateksu, ocenę nadreaktywności oskrzeli, w tym odpowiedzi oskrzeli na alergeny o dużej i małej masie cząsteczkowej oraz znaczenie testów nieswoistej i swoistej prowokacji wziewnej. Ponadto prezentuje wyniki pilotażowego badania z zastosowaniem wziewnego mannitolu.

Diagnostyka zawodowej astmy oskrzelowej, jej klasyfikacja oraz różnicowanie to zagadnienia trudne w praktyce klinicznej, stąd też, tak celnym wydaje się wybór tematu badań przez Kandydatkę. Głównym celem rozprawy jest bowiem ocena przydatności wybranych metod laboratoryjnych służących określeniu uczulenia na alergeny środowiska pracy oraz badań czynnościowych układu oddechowego w rozpoznawaniu zawodowej alergii dróg oddechowych. Cel ten Autorka osiągała poprzez realizację pięciu zadań szczegółowych, których wyniki opublikowano w czterech pełno-tekstowych artykułach: trzech oryginalnych i jednym poglądowym, stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej. Publikacje te są uzupełnione 32-stronicowym streszczeniem w języku polskim i angielskim, które w sposób uporządkowany i logiczny łączy treści zawarte w poszczególnych artykułach, uzasadniając tematy kolejno podejmowanych badań. W pracy zamieszczono także wykaz najważniejszych

skrótów, piśmiennictwo, wykaz prac naukowych mgr Ewy Nowakowskiej Świrty i informacji na temat jej działalności popularyzującej naukę, analizę bibliometryczną dorobku, oświadczenie osoby ubiegającej się o stopień doktora, oświadczenia współautorów publikacji, oświadczenia promotora i zgody Komisji Bioetycznej.

W całości przedstawiona do recenzji praca ma bardzo staranną szatę graficzną, jest przejrzysta i łatwa w lekturze. Nasuwają się jednak dwie drobne uwagi natury formalnej. Zawartość streszczenia w języku angielskim jest mniejsza niż streszczenia w języku polskim, co można zrozumieć biorąc pod uwagę zawarte w cyklu trzy publikacje w języku angielskim. Czego jednak dotyczy piśmiennictwo (38 pozycji) zamieszczone tylko po streszczeniu w języku angielskim? Trudno to ocenić, ponieważ ani streszczenie ani abstract nie zawierają powołań na pozycje piśmiennictwa. Może lepiej byłoby rozdział streszczenia nazwać np. omówieniem cyklu publikacji, albo pozostawić streszczenie, nie zamieszczając spisu 38 prac. Warto w tym miejscu zwrócić jednak uwagę na dobrze dobrane pozycje piśmiennictwa cytowane w każdej z czterech publikacji cyklu; to piśmiennictwo aktualne, pochodzące w większości z ostatnich 10 lat.

Jest wiadome, że złotym standardem w diagnostyce zawodowej alergii dróg oddechowych jest swoista wziewna próba prowokacyjna z alergenami zawodowymi. Nie w każdej sytuacji można ją przeprowadzić, istnieją liczne przeciwwskazania i ryzyko wstrząsu anafilaktycznego. Przy użyciu metod inżynierii genetycznej wprowadzane są testy immunologiczne *in vitro* z użyciem alergenów rekombinowanych, np. białek lateksu. Niewątpliwie dużym oryginalnym osiągnięciem naukowym przedstawionym w pracy opublikowanej w *Journal of Occupational Health* (IF = 2,289) jest wykazanie, że nowoczesne oznaczanie alergenowo swoistych przeciwciał IgE dla rekombinowanych białek lateksu ma większą wartość diagnostyczną niż oznaczanie swoistych przeciwciał IgE dla lateksu, pozwalając np. na różnicowanie astmy zawodowej i astmy zaostrzającej się w środowisku pracy.

Kolejnym oryginalnym osiągnięciem naukowym o dużej wartości w praktyce klinicznej było wykazanie na podstawie testu prowokacji wziewnej z metacholiną, łagodniejszych zmian reaktywności oskrzeli zarówno przed- jak i po swoistej wziewnej próbie prowokacyjnej u osób z rozpoznaniem astmy indukowanej przez alergeny o dużej masie cząsteczkowej w porównaniu ze zmianami u osób z rozpoznaniem astmy indukowanej przez alergeny o małej masie cząsteczkowej (*Allergy, Asthma Immunol Res*, IF = 4,157). W pracy tej wykazano także różny, zależny od masy cząsteczkowej alergenów, typ odpowiedzi

astmatycznej (wczesny, późny, dwufazowy lub atypowy), co może mieć ogromne znaczenie w różnicowaniu astmy.

Nie ustalona, jak dotąd, ocena testu nieswoistej prowokacji wziewnej z zastosowaniem mannitolu u osób z rozpoznaniem astmy piekarzy, była przedmiotem kolejnego badania oryginalnego (*IJOMEH*, IF = 1,541). Bardzo ambitna próba oceny testu z mannitolem była uzasadniona dużą swoistością, powtarzalnością, krótkim czasem wykonania i możliwością interpretacji komputerowej tego testu.

W pracy poglądowej zamieszczonej w *Medycynie Pracy* (IF = 0,778) Autorka przedstawia w sposób nowoczesny definicje i patomechanizm nadreaktywności oskrzeli, szeroko omawia wybrane testy prowokacyjne bezpośrednie i pośrednie z podaniem ich wad i zalet, a także klasyfikację, epidemiologię i diagnostykę astmy zawodowej.

Podsumowanie założeń i wyników badań przeprowadzonych w ramach rozprawy doktorskiej zamieszczone jest w rozdziale Streszczenie. Zawiera ono 4-stronicowy wstęp, w którym Kandydatka nowocześnie przedstawia klasyfikację astmy związanej z pracą, epidemiologię schorzenia, czynniki ryzyka, aktualne problemy diagnostyczne związane z dużą liczbą alergenów i brakiem wystandaryzowanych metod. Podkreśla znaczenie swoistej wziewnej próby prowokacyjnej z alergenami zawodowymi i omawia jej ograniczenia. Omawia także czułość i swoistość testów nieswoistej nadreaktywności oskrzeli.

Badaniami objęto dużą liczbę – 300 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego IMP, Oddziale Chorób Zawodowych. Były to osoby z podejrzeniem zawodowej astmy oskrzelowej. Odpowiednio dobierano grupy kontrolne bez narażenia na alergeny zawodowe. Przeprowadzano szeroko zakrojoną diagnostykę obejmującą podmiotowe i przedmiotowe badanie lekarskie, punktowe testy skórne, badania immunoenzymatyczne, spirometryczne, w tym test z salbutamolem, testy nieswoistej i swoistej nadreaktywności oskrzeli i testy swoistej prowokacji wziewnej z alergenami zawodowymi. Użyte w analizie metody statystyczne uznać należy za dobrze dobrane. Wszystko to opisano bez zastrzeżeń w podrozdziale Materiał i Metody.

Wyniki badań podane są w usystematyzowanych tabelach i na rycinach, przedstawione czytelnie, a największe wrażenie w trakcie lektury niewątpliwie budzi analiza porównawcza stężeń alergenowo swoistych IgE dla rekombinowanych białek lateksu w grupie pracowników ochrony zdrowia i kontrolnej oraz przedstawienie typów reakcji astmatycznej oskrzeli zależnie od masy cząsteczkowej alergenów zawodowych. Wykazanie, że określony wzór rekombinowanych antygenów może powodować odpowiedź immunologiczną właściwą dla określonego typu alergii, otwiera nowe możliwości diagnostyczne, bardziej bezpieczne

i wiarygodne, niż klasyczne. Drobna uwaga, jaka nasuwa się podczas czytania streszczenia, to brak dokładnego opisu tabel i rysunków, stąd np. nie wiadomo, czy zaznaczone gwiazdkami różnice w tabelach 1-3 to różnice w odniesieniu do grupy kontrolnej, albo czego dotyczy ACC w tabeli 4. Oczywiście w oryginalnych publikacjach cyklu opisy tabel są kompletne.

Streszczenie kończy 6 wniosków, spośród których trzy pierwsze dotyczą wartości diagnostycznej oznaczeń przeciwciał dla rekombinowanych białek lateksu. Największe implikacje praktyczne ma wniosek 3, zgodnie z którym oznaczanie przeciwciał dla określonego profilu rekombinowanych antygenów pozwala na różnicowanie postaci astmy z uniknięciem swoistej próby prowokacyjnej. Wszystkie wnioski 1-3 pozostają postulatem rozpoczęcia kolejnych badań klinicznych z użyciem rekombinowanych antygenów i oceną czułości i swoistości testów. Dwa kolejne wnioski (4 i 5) wynikające z oceny zmian reaktywności oskrzeli przed i po swoistej próbie prowokacyjnej oraz typu reakcji (od wczesnej do atypowej) zależnie od rodzaju alergenu (o dużej lub małej masie cząsteczkowej) są cennymi wskazówkami dla lekarzy diagnozujących i orzekających o astmie zawodowej. Wniosek nr 6, jakkolwiek nie daje odpowiedzi na ostatni cel szczegółowy, tj. nie pozwala na ocenę wartości testu z mannitolem, to wytycza kierunek dalszych badań przydatności tego testu w monitorowaniu zmian nadreaktywności oskrzeli wywołanej podczas swoistej próby prowokacyjnej. Recenzent uważa, że przedstawione na str. 35 wnioski są uzasadnione, odpowiadają zaprezentowanym wynikom oraz dowodzą realizacji celów szczegółowych przedstawionych na str. 14.

Po lekturze załączonej dokumentacji nasuwa się kilka pytań na temat perspektyw tego obszaru badawczego, postulatów dalszych badań innych, niż zastosowanie mannitolu w testach wziewnych, implikacji odkryć własnych, czy dalszych zamierzeń badacza. W związku z tym prosiłabym Kandydatkę o ustosunkowanie się w trakcie publicznej obrony do tych zagadnień, bazując na Jej eksperckiej wiedzy z tematu dysertacji: Czy w świetle nabytej wiedzy i doświadczenia naukowego, jak i szerokich badań literaturowych, Kandydatka widzi przesłanki do podjęcia badań nad zastosowaniem innych, niż białka lateksu, rekombinowanych białek antygenowych w diagnostyce zawodowej alergii?. Czy spośród szerokiego panelu badań diagnostycznych któreś powinny być preferowane u osób z podejrzeniem astmy zawodowej? Ze względu na koszt oznaczeń? Bezpieczeństwo i łatwość przeprowadzanych badań? Czy w świetle przedstawionych doświadczeń któreś z tych badań należy wdrożyć do rutynowej diagnostyki astmy pozazawodowej?

Wszystkie uwagi i pytania (niezależnie od odpowiedzi) formułowane powyżej w tej recenzji, nie zmieniają i nie zmieniają mojej bardzo pozytywnej oceny tej dysertacji.



Nowatorstwo podjętych badań, podjęcie się badań o dużym stopniu trudności, aktualność tematu i potencjalne implikacje kliniczne uzyskanych wyników stanowią dla mnie powód dla wnioskowania o wyróżnienie pracy.

Podsumowując zatem moją ocenę przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej na podstawie cyklu czterech publikacji stwierdzam we wniosku końcowym, że rozprawa doktorska mgr Ewy Nowakowskiej-Świrty p.t. „Zastosowanie wybranych metod diagnostycznych w rozpoznawaniu zawodowej alergii dróg oddechowych wywołanej przez alergeny o dużej i małej masie cząsteczkowej” stanowi rzetelnie i samodzielnie przeprowadzone oryginalne badanie kliniczne. Stąd też składam przed Wysoką Radą Naukową Instytutu Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera w Łodzi, która zaprosiła mnie do sporządzenia recenzji uchwałą z dnia 05.12.2016 i 24.04.2017 roku, wniosek o dopuszczenie mgr Ewy Nowakowskiej-Świrty do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, w związku z powyżej dokonaną opinią, zgłaszam wniosek o wyróżnienie rozprawy.

Oświadczam także, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z późn. zm., w tym z 2017 r., poz.1789, z późn. zm.).

*Anna Skoczyńska*  
Anna Skoczyńska