

Gdańsk, 2023.03.29

Recenzja pracy doktorskiej lek. Katarzyny Kunkiel**„Analiza składów preparatów do miejscowego leczenia atopowego zapalenia skóry u dzieci pod kątem składników aktywnych oraz substancji uczulających”.**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska powstała w oparciu o cykl sześciu, spójnych tematycznie publikacji, w tym 5 prac oryginalnych i dwóch listów do redakcji. Łączny IF osiągnięcia wynosi 26,193, MNiSW: 400 pkt. Manuskrypty opublikowano w czasopismach o międzynarodowym zasięgu. W 4 pracach doktorantka jest pierwszym autorem, a Jej wkład w powstanie prac oszacowano na poziomie 30-55%, łączny IF tych prac to 10,896 IF.

Rozprawa doktorska ma klasyczny układ. Składa się ze streszczenia w języku polskim i angielskim, wstępu, przedstawienia założeń i celów badawczych, podsumowania wyników z wnioskami. Uzupełniają ją załączone kopie opublikowanych prac. Dysertacja liczy 85 stron wraz z aktualnym piśmiennictwem (66 pozycji), zawiera 1 tabelę, 3 ryciny, 1 dodatek, wykaz stosowanych skrótów.

Doktorantka w swojej pracy badawczej, która zaowocowała rozprawą na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, podniosła istotny problem kliniczny. Podjęła się oceny przydatności i bezpieczeństwa stosowania preparatów do pielęgnacji i leczenia dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry (AZS) na podstawie analizy składów tych produktów oraz preferencji stosujących je pacjentów/opiekunów pacjentów.

AZS to przewlekłą nawracająca choroba zapalna skóry. Cierpi na nią 4,7-9,2% dzieci w Polsce. Podstawą leczenia AZS jest emolientoterapia, która może być jedyną formą terapii AZS lub komplementarną do miejscowego leczenia p/zapalnego lub ogólnego immunosupresyjnego i immunomodulującego. Rekonstrukcja bariery naskórkowej, działanie p/zapalne i p/świądowe oraz dbałość o utrzymanie równowagi mikrobiologicznej to główne cele terapii AZS. Defekt bariery naskórkowej obok czynników genetyczne, immunologicznych i zaburzeń równowagi mikrobiologicznej jest jednym z kluczowych czynników patogenezы AZS i ściśle z nimi związany. Skóra chorych na AZS nosi cechy wielopoziomowego defektu w barierze naskórkowej. Temat ten jest szeroko i szczegółowo dyskutowany w literaturze światowej na przestrzeni ostatnich lat. Przez skórę może dojść do uczulenia oraz rozwoju alergii. Grupa pediatryczna chorujących na AZS jest tą, wśród której ryzyko rozwoju uczulenia kontaktowego rośnie. Warto

podkreślić, że skóra małych dzieci różni się od skóry dorosłych pod względem budowy i dojrzałości. Ponadto, sugerowane są tezy, że stan zapalny zainicjowany w skórze rozprzestrzenia się ogólnoustrojowo obejmując kolejne narządy. Wobec powyższych fundamentalna jest prawidłowa pielęgnacja i leczenie skóry atopowej a znajomość składów stosowanych produktów i działań poszczególnych ich komponent, pozwala uniknąć efektów zdarzeń niepożądanych leczenia oraz niekorzystnych konsekwencji zdrowotnych. W związku z tym cieszę się bardzo, że doktorantka odważnie podjęła się takiej właśnie tematyki.

We wstępie rozprawy doktorantka przytacza definicję i epidemiologię AZS oraz rzetelnie omawia patogenezę choroby. Przedstawia zagadnienie kontaktowego zapalenia skóry i tłumaczy różnicę między haptenem a alergenem. Obszerny fragment poświęca leczeniu choroby z naciskiem na leczenie miejscowe zapoznając czytelnika z podstawami swoich dalszych hipotez badawczych. Omawia zagrożenia wynikające ze stosowania nieprawidłowo dobranych emolientów i możliwe działania niepożądane związane z miejscowym leczeniem AZS oraz hapteny o największym znaczeniu klinicznym dla rozwoju alergii kontaktowej zawarte w miejscowych preparatach. Należy wysoko ocenić szczegółowe omówienie oraz autorskie ryciny, które wzbogacają ten fragment rozprawy. Doktorantka przedstawia chorobę w świetle najnowszych doniesień i potwierdza swoją głęboką znajomość i zrozumienie zagadnienia.

Lekarz Katarzyna Kunkiel jasno sformułowała założenia i cele pracy. Za zadanie postawiła sobie ocenę składu preparatów do pielęgnacji AZS oraz zawartych w nich składników pod kątem ryzyka wywołania kontaktowego zapalenia skóry, analizę preferencji pacjentów i ich opiekunów podczas wyboru emolientu, analizę ryzyka wynikającego z miejscowej sterydoterapii w kontekście rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, ocenę przydatności emolientów plus w metodzie przeglądu systematycznego.

Z wynikami badań i dyskusją nad uzyskanymi wynikami można zapoznać się zarówno w załączonych publikacjach jak również w dodatkowo opracowanym przez doktorantkę syntetycznym podsumowaniu wyników. Recenzent ma możliwość szczegółowego przestudiowania publikacji tworzących osiągnięcie naukowe oraz zweryfikowania materiału i metod badawczych, które zostały zastosowane.

W bazie Pubmed znalazłam niewiele publikacji na temat analiz składników emolientów do smarowania ciała, kąpieli oraz miejscowych glikokortykosteroidów stosowanych w leczeniu AZS w kontekście ich potencjału uczulającego w odniesieniu do specyfiki naszego kraju. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki niosą walor praktyczny, a jednocześnie kuszą dalszą weryfikacją kliniczną wyznaczając trend dla kontynuacji badań.

W pierwszej publikacji lekarz Katarzyna Kunkiel po przeanalizowaniu 196 produktów do pielęgnacji skóry atopowej wyłaniła najczęściej występujące tam hapteny o potencjale uczulającym. W drugiej pracy podobną analizę Doktorantka prowadziła dla mGKS podnosząc problem możliwości wystąpienia alergii kontaktowej na te podstawowe i rekomendowane w leczeniu AZS miejsce leki p/zapalne. Postawiła słuszny wniosek praktyczny sugerując, że w razie braku poprawy po miejscowym leczeniu p/zapalnym lub zaostrzeniu choroby pod jego wpływem należy brać pod uwagę możliwe uczulenie/alergie na miejscowe leki p/zapalne i odpowiednio diagnozować pacjentów. Ostatnia publikacja cyklu analizuje preparaty do kąpieli i wg mojej wiedzy jest pierwszą poświęconą temu aspektowi.

Nasuwa się pytanie czy w praktyce klinicznej uczulenie na wyłonię hapteny zarówno wśród emolientów jak i mGKS jest jednocześnie najczęstszym w grupie pacjentów chorujących na AZS oraz czy prowadzi do rozwoju alergii?. Odpowiedź na to pytanie otwiera potrzebę przeprowadzenia obserwacji klinicznej. Śledząc dorobek Doktorantki mogę wyrazić nadzieję, że będzie to jednym z wątków Jej dalszej pracy i rozwoju naukowo- klinicznego.

Interesującą jest przedstawiona w trzeciej pracy cyklu analiza składników emolientów w Polsce w porównaniu do innego kraju europejskiego- Hiszpanii, w kontekście nowych regulacji. Zastanawia mnie jakie przesłanki kierowały Doktorantką w wyborze kraju do analizy porównawczej, bo za pewne nie był to dobór przypadkowy? Biorąc pod uwagę fakt, że linie produktów emolientowych produkowane dla różnych krajów nie są modyfikowane w zakresie składu pod względem regionalnym, różnice wskazane w tym badaniu mogą wspomóc proces personalizacji emolientoterapii w stopniu globalnym. Jednocześnie za dojrzałe postrzegam krytyczne odniesienie się przez Doktorantkę do ograniczeń przedstawionego badania i choć nie jest ono na tym etapie bazą dla wdrożenia modyfikacji regionalnych może stać się źródłem dla dalszych, szerzej zakrojonych projektów.

W mojej ocenie praca 4, w której lekarz Katarzyna Kunkiel bada preferencje pacjentów, stanowi doskonale i logiczne uzupełnienie dotychczas popełnionych przez Nią publikacji. Włączenie pacjenta w proces terapeutyczny jest niewątpliwie drogą do sukcesu a znajomość jego preferencji i wyjście na przeciw jego oczekiwaniom zwiększa skuteczność leczenia. Wyniki tego opracowania uświadamiają i przypominają personelowi medycznemu spoczywającą na jego barkach odpowiedzialność za proces edukacji pacjentów.

Metaanaliza przedstawiona w piątej pracy cyklu dotycząca skuteczności emolientów plus w leczeniu AZS jest wg. autorów pierwszą tego typu. Zgodzę się ze stwierdzeniem, że z uwagi na różnorodność stosowanych protokołów oraz pacjentów włączanych do badań trudno o twarde rekomendacje rankingowe w tej grupie emolientów. Jednogłośnie na ten moment nie

mamy wątpliwości co do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania emolientów plus w leczeniu AZS. Praca ta ponownie wskazuje na potrzebę dalszych badań, ale też ujednolicenia protokołów na poziomie raczej globalnym.

Na koniec pragnę wyrazić szczególne uznanie dla stworzonej przez Doktorantkę autorskiej listy emolientów wolnych od haptenów. Zachęcałabym do jej uaktualniania oraz rozpowszechniania.

Na podstawie uzyskanych wyników badań Doktorantka wyciągnęła konkretne wnioski. Wykazała, że zdecydowana większość preparatów stosowanych miejscowo w pielęgnacji AZS dostępnych w krajach europejskich zawiera składniki o potencjale uczulającym. Stwierdziła, że głównym czynnikiem determinującym wybór emolient przez pacjentów/opiekunów są rekomendacje lekarskie, indywidualny dobór oraz brak konserwantów i alergenów w składzie emolientów. Zasugerowała rozważenie współwystępowania AZS z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry na miejscowe glikokortykosteroidy w przypadku wątpliwej lub nieprawidłowej odpowiedzi na prowadzone leczenie p/zapalne. Stwierdziła, że stosowanie emolientów wzbogaconych żywymi bakteriami lub ich lizakami jest bezpieczne i wiąże się z obiektywną poprawą kliniczną, jednak niewielka liczba badań i heterogeniczność grup pacjentów nie pozwala na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków oraz rekomendacje konkretnych szczepów stosowanych w miejscowym leczeniu AZS.

Dysertacja doktorska lek. Katarzyny Kunkiel jest źródłem rzetelnej i aktualnej wiedzy na temat emolientoterapii AZS. Praca jest przemyślana i napisana starannym językiem. Dokumentuje bieg myśli naukowej Doktorantki i jej rozwój od pierwszych hipotez badawczych poprzez kolejne coraz bardziej złożone i dociekliwe zadania. Imponująca jest konsekwencja prowadzonych badań, logiczne wnioskowanie, szeroko zakrojone dyskusje, co świadczy o dojrzałości naukowej Kandydatki. Na pochwałę zasługuje nie tylko sama hipoteza badawcza, ale praktyczny aspekt uzyskanych wyników, który pozwala na usprawnienie leczenia i zwiększa jego bezpieczeństwo a jednocześnie niesie bezcenny walor edukacyjny.

Drobne uwagi, które wymienię absolutnie nie umniejszają wartości pracy.

1. Cytowane wytyczne diagnostyki i leczenia AZS- pozycja 23. nie są najnowszymi.
2. brak piśmiennictwa przy stwierdzeniu, że miejscowe inhibitory kalcyneuryny w stosunku do miejscowych glikokortykosteroidów nie uszkadzają bariery naskórkowej. str 23.
3. brak cytowania prof. R. Śpiwaka przy przytoczonych wyników Jego badań. str 24.
4. pozycja 18 piśmiennictwa- brak nazwy czasopisma źródłowego
5. pozycja 27. piśmiennictwa- brak nazwiska drugiego autora.

Biorąc pod uwagę, że Doktorantka zaproponowała interesującą i odważną hipotezę badawczą, zaplanowała oraz przeprowadziła oryginalne badania, z wykorzystaniem odpowiedniej metodyki i starannie dobranych grup badawczych, poprowadził wnikliwą analizę wyników, dojrzałą dyskusję, świadczącą o bardzo dobrej znajomości zagadnienia z analizą piśmiennictwa, wreszcie zważywszy na możliwy aspekt praktycznego wykorzystania uzyskanych wyników uważam, że Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)" i wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o dopuszczenie lek. Katarzyny Kunkiel do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr. hab. n. med. Magdalena Trzeciak

