

Bolesław Samoliński

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja

Pracy doktorskiej Emilii Majsia

Analiza przesiewowa występowania swoistych przeciwciał E w surowicach dzieci i dorosłych w Polsce

Praca napisana jest na 128 stronach, z klasycznym podziałem treści obejmującym wprowadzenie, cel pracy, materiał i metodę, wyniki oraz dyskusję.

Wstęp zajmuje 13 stron i jest syntetycznym zbiorem informacji o badaniach dotyczących częstości występowania alergii powietrzno pochodnych, alergii pokarmowej IgE zależnej, diagnostyce oraz interpretacji alergii na białka mleka krowiego, wraz ze znaczeniem poziomów w surowicy krwi stężenia komponent alergenowych, a także zależności alergii od regionów geograficznych. Treść tej części pracy wyczerpuje zagadnienie, jest zwięzła, logiczna i w sposób prawidłowy wprowadzająca czytelnika w poruszane w dalszej części dysertacji zagadnienia. Napisana jest ładnym, zrozumiałym językiem i stanowi dobre uzasadnienie dla podjętych w pracy badań.

Doktorantka wyznaczyła pięć celów odpowiadających w swojej zasadniczej treści tytułowi pracy: ocena częstości występowania sIgE wobec alergenów wziewnych i pokarmowych u dzieci i dorosłych oraz analizę uczulenia na frakcje mleka krowiego. Podjęła także próbę przedstawienia różnic geograficznych rozmieszczenia podwyższonych wartości swoistych IgE.

W rozdziale **Materiał** doktorantka skrupulatnie przedstawiła dane dotyczące grupy badanej. Dane te są imponujące, bowiem badania przeprowadzono u 18.788 osób, u których wykonano łącznie 418.284 oznaczeń sIgE. Autorka podzieliła osoby badane na grupy wiekowe: 0-3 lat (n=6 052), od 4-6 lat (n=2 153), od 7-12 lat (n=1 338), od 13-18 lat (n=683), od 19-39 lat (n=2 511), od 40-60 lat (n= 1 284) oraz powyżej 61 r.ż. (n=336). Podział ten jest głęboko uzasadniony odmiennym przebieg klinicznym alergii, a także wynika ze zmian epidemiologicznych poszczególnych chorób uczuleniowych w tych przedziałach wiekowych. Znajdujące się w tej

części dane dotyczące ilości oznaczeń dla poszczególnych alergenów, liczbę województw oraz zgodę komisji etycznej sugeruję, aby autorka przesunęła do części „metoda”, oraz „wyniki”, stosownie do zagadnienia. Rozkład badanej grupy wg płci był adekwatny do danych demograficznych, tj. z niewielką przewagą mężczyzn, co wynika z faktu, iż najliczniej reprezentowane były dzieci i młodzież, a więc przedział wiekowy, w którym stwierdza się dominację płci męskiej. Zmiana rozkładu płci w populacji polskiej występuje bowiem dopiero po 47 r.ż.

W rozdziale „Metoda” doktorantka szczegółowo opisuje technikę badania przeciwciał IgE zastosowaną w pracy. Dobrze ilustrowany tekst, przejrzysty i zrozumiały język, dają wysoką wartość tej części dysertacji. Fragmenty tego rozdziału mogą być wykorzystane przez autorkę do publikacji o charakterze edukacyjnym, nawet na poziomie podręcznika dla alergologów, z uwagi na swoją wysoką jakość merytoryczną. Dalsza część metodologii dotyczy opisu pozyskiwania danych. Jest ona bardzo skrótowo przedstawiona. Zasadniczym mankamentem tej części pracy jest problem reprezentatywności grupy. Przy publikacji tej dysertacji w piśmiennictwie naukowym sugeruję rozwinąć temat sposobu doboru grupy. Bowiem, z doktoratu wynika, iż próba dobrana została w sposób niereprezentatywny. Jest to raczej analiza danych otrzymanych z laboratoriów prowadzących badania poziomu IgE z terenu Polski. Materiał uzyskany tą drogą ma sporą wartość naukową, co widać w dalszych analizach, ale nie może być określony mianem reprezentatywnego dla polskiej populacji. Bowiem skierowania do badań sIgE związane są z podejrzeniem występowania alergii, a więc dotyczą celowanej grupy, a nie losowo dobranej, o czym pisze dalej. Motywacje do takich skierowań i podstawy badań są różna, np. brak możliwości wykonania testów skórnych z uwagi na wiek, stosowane leki, ujemne testy skórne przy obecności typowych dla alergii objawów, a także wskazanie do alergenowo swoistej immunoterapii.

Dobre opisanie grupy badanej ma więc w tej dysertacji kluczowe znaczenie. Wyjaśnia bowiem w jakim stopniu możemy przełożyć uzyskane wyniki na populację ogólną kraju. Próba dokonania takiej analizy miała miejsce w pracy, gdyż autorka przedstawiła, jak uzyskane w badaniu rozkłady przeciwciał sIgE mają się do liczebności populacji badanej w danym regionie. Jednak wobec braku szczegółów dotyczących cech m.in. danych demograficznych osób badanych, doktorantce byłoby bardzo trudno, a właściwie jest to niemożliwe, założyć wobec badanej populacji tzw. wagi, które są niezbędne, aby uzyskane w wyżej opisany sposób wyniki

badania sIgE można było odnieść do całej populacji. Przeprowadzenie analizy rozkładu występowania przeciwciał tylko w grupie badanej, bez przełożenia na populację ogólną, jest jedyną możliwą do interpretacji wartością epidemiologiczną. Nie należy jednak tego dezawuować, gdyż tak uzyskane dane też wnoszą wiele do wiedzy epidemiologicznej. Gdyby porównać uzyskane wyniki z wynikami badań opartych na reprezentatywnej grupie (takie wyniki np. pochodzą z programu ECAP, gdzie dobór respondentów był oparty o losowanie z populacji polskiej w oparciu o nr PESEL, stanowiący najwyższą jakość doboru próby), to można byłoby pokusić się o przełożenie owych wyników na populację ogólną. Jest to zadanie trudne, wymagające dalszych analiz we współpracy z dobrymi biostatystykami, ew. socjologami, do czego doktorantkę zachęcam. Doktorantka mogłaby dzięki takiemu zabiegowi uzyskać unikatowe, przez swoją skalę ilości przeprowadzonych badań, dane dotyczące alergii na terenie naszego kraju.

W świetle powyższej uwagi dotyczącej doboru próby należałoby zmienić także tytuł pracy, w części dwuwyzrazowej „analiza przesiewowa”. Nie powinno się łączyć tych dwóch wyrazów, gdyż: Po pierwsze mamy badania przesiewowe, a analizę materiału. Po drugie: Jest to analiza wyników badania przeciwciał, ale nie o charakterze przesiewowym. Pod tym terminem rozumiemy bowiem: „badania przeprowadzane wśród osób nieposiadających objawów choroby, w celu jej wykrycia i wczesnego leczenia, dla zapobieżenia następstwom choroby w przyszłości. Wykonuje się je w całej populacji lub tylko w tzw. grupach wysokiego ryzyka. Zamierzeniem badań przesiewowych jest wykrycie choroby we wczesnej fazie i dzięki temu umożliwienie wczesnej interwencji”. Nie znamy motywacji lekarzy kierujących na te badania, więc też nie możemy z całą pewnością stwierdzić, iż celem ich był skryning populacji. Tym bardziej, iż ze względu na cenę takich badań nie są one zaliczane do badań przesiewowych. Należy raczej podejrzewać, iż (jak pisałem wcześniej) skierowanie na te badania było raczej

badania sIgE można było odnieść do całej populacji. Przeprowadzenie analizy rozkładu występowania przeciwciał tylko w grupie badanej, bez przełożenia na populację ogólną, jest jedyną możliwą do interpretacji wartością epidemiologiczną. Nie należy jednak tego dezawuować, gdyż tak uzyskane dane też wnoszą wiele do wiedzy epidemiologicznej. Gdyby porównać uzyskane wyniki z wynikami badań opartych na reprezentatywnej grupie (takie wyniki np. pochodzą z programu ECAP, gdzie dobór respondentów był oparty o losowanie z populacji polskiej w oparciu o nr PESEL, stanowiący najwyższą jakość doboru próby), to można byłoby pokusić się o przełożenie owych wyników na populację ogólną. Jest to zadanie trudne, wymagające dalszych analiz we współpracy z dobrymi biostatystykami, ew. socjologami, do czego doktorantkę zachęcam. Doktorantka mogłaby dzięki takiemu zabiegowi uzyskać unikatowe, przez swoją skalę ilości przeprowadzonych badań, dane dotyczące alergii na terenie naszego kraju.

W świetle powyższej uwagi dotyczącej doboru próby należałoby zmienić także tytuł pracy, w części dwuwyzrazowej „analiza przesiewowa”. Nie powinno się łączyć tych dwóch wyrazów, gdyż: Po pierwsze mamy badania przesiewowe, a analizę materiału. Po drugie: Jest to analiza wyników badania przeciwciał, ale nie o charakterze przesiewowym. Pod tym terminem rozumiemy bowiem: „badania przeprowadzane wśród osób nieposiadających objawów choroby, w celu jej wykrycia i wczesnego leczenia, dla zapobieżenia następstwom choroby w przyszłości. Wykonuje się je w całej populacji lub tylko w tzw. grupach wysokiego ryzyka. Zamierzeniem badań przesiewowych jest wykrycie choroby we wczesnej fazie i dzięki temu umożliwienie wczesnej interwencji”. Nie znamy motywacji lekarzy kierujących na te badania, więc też nie możemy z całą pewnością stwierdzić, iż celem ich był skryning populacji. Tym bardziej, iż ze względu na cenę takich badań nie są one zaliczane do badań przesiewowych. Należy raczej podejrzewać, iż (jak pisałem wcześniej) skierowanie na te badania było raczej związane z potrzebą określenia na co badane osoby są uczulone, a więc postawieniem rozpoznania.

Wyniki badania opisane są na 58 stronach. Zawierają 48 tabel i 19 rycin przedstawiające poszczególne dane i ich analizę biostatystyczną. Zawierają one bogaty materiał naukowy, dobrze przeanalizowany z punktu widzenia statystyki, jak i wyróżnienia zasadniczych, najważniejszych rezultatów. Dowiadujemy się jakie alergeny powietrzno pochodne i pokarmowe najczęściej uczulają w grupach dzieci, młodzieży, młodych dorosłych, osoby w

wieku średnich i podeszłym. Autorka analizowała zmienność występowania przeciwciała swoistych IgE przeciwko 88 antygenom w poszczególnych grupach wiekowych, wskazując m.in. na częstość alergii poli- i monowalentnej.

W surowicach osób badanych najczęściej występowały przeciwciała sIgE przeciwko roztoczom (23-25%), alergenom olchy (23%), psa (22%), leszczyny (22%), żyta (19%), brzozy (19%), kota (18%), tymotki łąkowej (18%), dębu (13%), babki lancetowatej (9%). Alergeny pleśniowe były rzadsze: *Alternaria tenuis* (9%), *Penicilium notatum*, *Cladosporium herbarum* oraz *Aspergillus fumigatus* (po 5%). W diagnostyce alergii pokarmowej najczęściej stwierdzono sIgE przeciw alergenom jabłka (8%), orzecha ziemnego (7%), białka jaja kurzego (7%), soi (6%), mąki pszennej (5%), żółtka jaja kurzego (4%), marchwi (4%), mleka (3%) i dorsza (1%).

Szczegółnej analizie poddała wyniki badań badanie frakcji mleka krowiego. Najczęściej uczuła β -laktoglobulina i α -laktoalbumina (33% i 17%). Stwierdzono wysoki odsetek sIgE przeciwko białku jaja kurzego u dzieci 0-3 lata, który spadał wraz z wiekiem. Obserwuje się tutaj klasyczny rozkład uczulenia na alergen jaja: 10% badanej populacji wieku dziecięcego i tylko 1,5% w wieku młodzieńczym.

Ważna jest analiza współwystępowanie uczulenia na poszczególne frakcje alergenów mleka. To jest znakomita analiza problemu zaprezentowana na stronach 69-72. Należy zwrócić uwagę na spostrzeżenie, iż BSA i wołowina wykazują korelację wykluczającą podejrzenie, iż uczulenie na mleko prowadzi do krzyżowej reakcji z alergenami wołowiny. Przy przygotowaniu materiału do publikacji rekomenduję doktorantce użycie w tej analizie ilorazu szans, który potrafi wykazać nie tylko korelację, ale także jej kierunkowy charakter.

Największym zaskoczeniem jest częste uczulenie na jabłko u dorosłych, ziemniak jako częsty alergenem, i słaba pozycja mleka, do tej pory uważanego za alergen dominujący u dzieci 0-3. Warto przy tym podkreślić, iż z jednej strony badanie sIgE jest jedyną metodą diagnostyczną alergii w tej grupie wiekowej (0-3 lat). Nie wykonuje się bowiem punktowych testów skórnych u dzieci do 3 r. że. . Z drugiej strony mamy bardzo liczną grupę przebadaną, ponad 6000 osób. Można więc zaryzykować stwierdzenie, iż uzyskane, nieco zaskakujące wyniki sIgE na pokarmy w tej grupie wiekowej, są ważnym, epidemiologicznym doniesieniem. Sugeruje ono, iż należy przyrzeć się, z jakiego powodu nastąpił spadek częstości uczuleń w okresie bardzo

wczesno rozwojowym. Wiedza ta w praktyce pomogłaby przyjąć stosowne rekomendacje dotyczące profilaktyki uczulenia na mleko.

Ciekawe są rozkłady występowania sIgE w zależności od wieku. Wskazują na to, jak wczesnodziecięcy okres, młodzieńczy i wiek młodych dorosłych wpływa na rozwijanie nadwrażliwości na poszczególne alergeny. Badania doktorantki pokazują, iż alergia pokarmowa, jak i powietrzno pochodna, rozwijają się już w pierwszych 3 latach życia. Przeczy to tezie, wygłaszanej często *ex catedra*, iż poszukiwanie odpowiedzi na pytanie o przyczyny występowania objawów nieżytowych dróg oddechowych u dzieci należy rozpoczynać dopiero po 3 roku życia, gdyż wcześniejsze badania są zwykle ujemne i alergia powietrzno pochodna tylko wyjątkowo może występować w tym przedziale wiekowym. Płynące z tej analizy informacje mają istotne znaczenie dla alergologów i lekarzy innych specjalności, jak np. pediatrów, czy pulmonologów. Analizy te są także istotne z punktu widzenia tworzenia rekomendacji, jaki powinien być skład alergenowy paneli sIgE dla populacji polskiej w zależności pod grupy wiekowej, a więc panel dziecięcy, adresowany do młodzieży, czy do osób w wieku dojrzałym, i to zarówno w zakresie badania alergii pokarmowej jak i wziewnej.

Zestawienie dodatnich wyników wobec 10 alergenów wziewnych analizowanych w 13 województwach, jest w tej pracy ciekawym, świadczącym o umiejętności posługiwania się warsztatem statystycznym ćwiczeniem. Jednak w świetle powyższych uwag, dotyczących reprezentatywności badanej grupy, analizy te nie mają znaczenie jedynie orientacyjne.

Analiza danych dotyczących osób, które ukończyły 61 rok życia, jest szczególnie cenna. Należy bowiem do unikatowych w piśmiennictwie światowym. Dowiadujemy się, iż w tej grupie wiekowej, częściej stwierdza się alergię pokarmową, niż w grupach młodszych i to na alergeny, dosyć często uczulające dzieci. Dlaczego obserwujemy zwiększenie odsetka alergii pokarmowej po 60 r.ż? Być może jest to skutek celowanego doboru próby, w tym sensie, iż skierowanie na to badanie było konsekwencją częściej występujących ujemnych testów skórnych, co dla tego przedziału wiekowego jest zjawiskiem normalnym. W konsekwencji doszło do zagęszczenia próby osób z dodatnimi testami, całkowicie zaburzając jej reprezentatywność. A być może jest to faktycznie skutek niezrozumiałego i niewyjaśnionego zjawiska wzrostu nadwrażliwości na pokarmy u osób w wieku podeszłym. W tym drugim przypadku konieczna jest analiza porównawcza z innymi autorami (co nie jest łatwe, gdyż tego

typu badań, zakrojonych na tak dużą skalę nie ma zbyt dużo w literaturze, a jeżeli są to dotyczą różnych populacji i mogą mieć drugorzędne znaczenie dla Polski). Doktorantka skrupulatnie ustosunkowuje się w takich oto rozważaniach do uzyskanych w pracy wyników w ostatnim rozdziale „Dyskusja”. Cytuje liczne badania epidemiologiczne, tworząc porównawcze analizy w stosunku do danych z terenu Polski. Sugeruję doktorantce kontynuację tych badań, w celu wyjaśnienia związku między wiekiem starszym a poziomem sIgE na pokarmy. Ważne przy tym jest na ile wyniki te są istotne klinicznie, a więc czy sIgE w surowicy u tych chorych pokrywa się z objawami, faktycznie prowokowanymi przez alergen, na które pacjenci Ci wykazali swoiste IgE w surowicy krwi? Nie jest to przedmiot niniejszej dysertacji, jednak warto przy tym zaznaczyć, iż dodatki wynik sIgE w surowicy krwi nie jest tożsamy z uczuleniem, o czym autorka wspomina w dyskusji, krytycznie podchodząc do uzyskanych wyników i ich interpretacji.

W dalszej części dyskusji autorka podsumowuje i uwypukla własne wyniki oraz porównuje je do danych uzyskanych przez innych autorów. Dyskusja nie budzi zastrzeżeń, jest czytelna, skrupulatnie i systematycznie omawia uzyskane wyniki, co pozwala autorce na wyciągnięcie końcowych wniosków.

Wnioski z pracy to 5 zdań podsumowujących ww. wyniki. Są one w większości jasne, dobrze sformułowane i czytelne, logicznie wyprowadzone z przeprowadzonego badania naukowego i mogą służyć do dalszych prac w tym zakresie, jako wyjaśniające pewne kwestie.

Praca zawiera także streszczenie w dwóch językowych wersjach (polskiej i angielskiej) oddające sens badania.

Autorka powołuje się na 118 publikacji odnoszących się zarówno do przedstawienia problemu we wstępie, jak i omówienia wykorzystanych w dyskusji wyników badania.

Podsumowując: Generalnie w niniejszej pracy olbrzymie znaczenie ma iście benedyktyńska analiza uzyskanych danych. A biorąc pod uwagę imponującą bazę danych, sięgającą ponad 418 tyś., oznaczeń u ponad 18.000 badanych, należy się doktorantce uznanie.

W przedłożonej mi do oceny rozprawie doktorskiej Emilii Majsiak mamy do czynienia z dobrze przygotowanym i przeprowadzonym badaniem naukowym, kwalifikującym się do publikacji w recenzowanym czasopiśmie z listy filadelfijskiej.

Pomimo wyrażonych przeze mnie krytycznych uwag, praca w pełni zasługuje na pozytywną ocenę. Jest zwięzła, logiczna i wnosi sporo do problemu epidemiologii alergii. Dlatego przedkładam Wysokiej Radzie wniosek o zatwierdzenie doktoratu i dopuszczenie doktorantki do dalszych części przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'J. Kas'.