

Bydgoszcz, dnia 18. 11. 2019 r.

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. med. Izabeli Sardeckiej-Milewskiej
pt.: „Ocena wpływu wybranych dietetycznych czynników
immunomodulujących na nabywanie tolerancji u dzieci z alergią na białka
mleka krowiego do 2 roku życia”.

Alergia na pokarmy to istotny problem zdrowotny współczesnego społeczeństwa i jedno z większych wyzwań przed jakim staje medycyna. Badania epidemiologiczne pochodzące z różnych regionów świata potwierdzają istotny fakt, że w ciągu ostatnich dziesięciu lat notujemy niebywały wcześniej wzrost częstości występowania nadwrażliwości alergicznej na pokarm. Dotyczy to zarówno populacji dzieci jak i osób dorosłych. Dane EAACI sugerują, że w ciągu ostatnich dziesięciu lat liczba osób z nadwrażliwością alergiczną na pokarm wzrosła dwukrotnie a liczba chorych hospitalizowanych z powodu ciężkich reakcji alergicznych po pokarmowych wzrosła aż siedmiokrotnie. Kluczową postacią alergii pokarmowej u dzieci jest alergia na białka mleka krowiego, której częstość w wieku niemowlęcym występuje od 0,3% do 7,5%. Alergia jest jednym z czynników ryzyka ujawnienia astmy w późniejszym wieku, uczulenia na kolejne alergeny pokarmowe a także wystąpienia anafilaksji. Obserwowany w ostatnim czasie wzrost występowania alergii na białka mleka krowiego, wydłużenie okresu nabywania immunotolerancji, coraz cięższe przypadki anafilaksji skłaniają do zastanowienia się nad rolą czynników genetycznych, perinatalnych i środowiskowych w rozwoju nadwrażliwości typu alergicznego na mleko krowie.

Stąd podjęcie przez Doktorantkę tematu badającego wpływ tych czynników na rozwój alergii, jej ustępowania czy nabywania naturalnej tolerancji wychodzi naprzeciw

aktualnym zainteresowaniom współczesnej alergologii – uważam go za ciekawy i w pełni zasadny.

Ocena formalna

Przedłożona do recenzji praca doktorska stanowi cykl 5 monotematycznych prac, których celem była ocena wpływu czynników immunomodulujących na nabywanie tolerancji na alergeny białka mleka krowiego. Doktorantka w trakcie realizacji celu głównego sformułowała 5 celów szczegółowych w tym m.in. analiza fenotypów nabywania tolerancji u dzieci z ABMK, analiza wpływu wybranych okołoporodowych i środowiskowych czynników ryzyka na występowanie i przebieg ABMK czy ocena ekspresji FOXP3mRNA oraz wybranych czynników dietetycznych na nabywanie tolerancji. Praca zawarta jest na 129 stronach druku. W tekst pracy włączone zostało szereg rycin i tabel. Liczne, cytowane w tekście pracy piśmiennictwo zawiera 94 pozycje, w pełni aktualne i właściwie dobrane. Większość z cytowanych pozycji to literatura obcojęzyczna dotycząca badanych zagadnień. W pracy znalazło się także streszczenie w języku polskim i angielskim, oświadczenia współautorów prac wchodzących w skład cyklu publikacji a także dorobek naukowy Doktorantki.

Oceniana praca ma układ i redakcję typową dla tego rodzaju opracowań. Zawarte w dysertacji oryginały publikacji wraz z ich omówieniem są czytelne i pozostają do siebie w prawidłowych proporcjach. Szczegółowy spis treści ułatwia poruszanie się po tym materiale. Na podkreślenie zasługuje staranność, przejrzystość i estetyczność opracowania.

Ocena merytoryczna

We wstępie pracy Doktorantka przedstawia ogromny problem nadwrażliwości alergicznej na pokarm cytując w pełni aktualne wyniki badań epidemiologicznych dotyczące częstości występowania alergii na białka mleka krowiego. W sposób prawidłowy dobiera informacje dotyczące czynników ryzyka rozwoju alergii a także zagrożeń wynikających z nadwrażliwości alergicznej na białka mleka krowiego takich

jak ryzyko rozwoju alergii na inne alergeny pokarmowe i wziewne, predyspozycje do rozwoju astmy czy do rozwinięcia w pełni objawowego wstrząsu anafilaktycznego.

Bardzo dużą część wstępu, co zupełnie zrozumiałe Doktorantka poświęca omówieniu znaczenia czynników mających wpływ na rozwój choroby jak i na jej ustępowanie czy nabywania naturalnej immunotolerancji. Jak słusznie podkreśla mechanizmy prowadzące do doustnej tolerancji są bardzo złożone i nie do końca poznane. Udział czynników genetycznych, epigenetycznych, jak i środowiskowych w rozwoju immunotolerancji i rozwoju choroby jest przedstawiony we właściwych proporcjach w oparciu o w pełni aktualną wiedzę. Doktorantka podkreśla, że czynniki środowiskowe nie są optymalne dla rozwoju tolerancji stąd priorytetowe znaczenie mają badania w tym zakresie.

Wprowadzenie w tematykę będącą przedmiotem badań, Autorka dokonała w sposób czytelny, jasny i w pełni aktualny w oparciu o bieżące piśmiennictwo.

Publikacja I – **„Tolerancja doustna – czynniki prognostyczne, patomechanizm, czynniki immunomodulujące”** ma charakter poglądowy. W pracy przedstawiono w oparciu o aktualne badania mechanizmy regulujące proces nabywania tolerancji na alergeny pokarmowe z uwzględnieniem znaczenia bariery jelitowej i komórek układu immunologicznego. Przedstawiono mechanizmy indukcji odpowiedzi immunologicznej i znaczenie limfocytów T regulatorowych w omawianych zjawiskach immunologicznych.

Publikacja II – **„The influence of dietary immunomodulatory factors on development of food allergy in children”** ma również charakter poglądowy. Doktorantka opisała w niej czynniki dietetyczne, które wykazują potencjalny wpływ na modulowanie funkcji układu immunologicznego i rozwój alergii. Autorka, co ciekawe, zwróciła uwagę na znaczenie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) i krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w immunomodulacji co dobrze koresponduje z aktualnymi zainteresowaniami ośrodków naukowych.

Publikacja III – **„ Early risk factors for cow's milk allergy in children in the first year of life”** i IV – **“FOXP3 expression, vitamins D and C in the prediction of tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy”** - są pracami oryginalnymi. Przeprowadzone przez Doktorantkę badania miały charakter prospektywny i wykonane były dwuetapowo. W I etapie poddano ocenie 138 dzieci z alergią na białka mleka krowiego i porównano z grupą 101 dzieci zdrowych. Kryterium włączenia do grupy badanej było potwierdzenie alergii na białka mleka

krowiego próbą eliminacji i otwartą próbą doustnej prowokacji. W pracy metodą sondażu diagnostycznego przy użyciu kwestionariusza oceniano czynniki osobnicze, rodzinne i środowiskowe mogące mieć wpływ na rozwój alergii jak i nabywanie immunotolerancji. Po 6 kolejnych miesiącach od I etapu, w II etapie badań przed ukończeniem 2 roku życia przeprowadzono próbę prowokacji produktami mleka po obróbce termicznej. Jeżeli występowała tolerancja dokonywano prowokacji nieprzetworzonymi alergenami mleka.

Na podstawie analizy rodzaju karmienia Doktorantka wykazała, że dzieci z alergią na białka mleka krowiego zdecydowanie krócej były karmione piersią niż dzieci bez alergii, a także wykazała dziesięciokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia alergii u dzieci karmionych sztucznie w porównaniu z karmieniem naturalnym. Ponadto posiadanie zwierząt w domu zmniejszało ryzyko rozwoju alergii na mleko aż trzykrotnie. Na podstawie uzyskanych wyników autorka stwierdza, że do czynników w największym stopniu wpływających na rozwój alergii na białka mleka krowiego należy dodatni wywiad rodzinny, wyższe wykształcenie matki, długość karmienia piersią i obecność zwierząt w domu. Ponadto, co szczególnie istotne, wykazano zależność ekspresji FOXP3mRNA od fenotypu nabytej tolerancji doustnej na alergeny mleka krowiego. Zatem oznaczanie ekspresji FOXP3mRNA zdaniem Doktorantki może służyć jako marker przetrwania alergii na białka mleka krowiego w 2 r.ż.

Publikacja V – „ ***The impact of immunomodulatory factors from maternal diet during pregnancy on cow,s milk allergy in offspring – pilot study in the pediatric population of the Kuyavian-Pomeranian Voivodship.***” Jest pracą oryginalną. Jej celem była analiza wpływu dietetycznych czynników immunomodulujących spożywanych przez matki w ciąży na rozwój alergii na mleko u ich potomstwa. Analizowano występowanie różnic grupy badanej i kontrolnej pod względem wieku, płci, rodzaju porodu, długości ciąży, miejsca zamieszkania, wieku i wykształcenia matki oraz sposobu karmienia nie wykazując statystycznie istotnych różnic. Na uwagę zasługuje fakt, że matki dzieci bez alergii istotnie częściej spożywały ryby.

Na podstawie uzyskanych wyników oraz ich analizy Doktorantka wyciągnęła jedenaście spójnych i w pełni zasadnych wniosków, które w sposób logiczny podsumowują wyniki przeprowadzonych badań.

Uzyskane wyniki są cenne ze względów poznawczych, ale również dla praktyki klinicznej, albowiem Autorka m.in. wykazała, że oznaczając ekspresję FOXP3mRNA można przewidzieć szansę nabycia tolerancji na alergeny mleka w 2 r.ż. a także, że dieta kobiety ciężarnej może mieć wpływ na rozwój alergii na białka mleka krowiego u jej potomka.

Wykazanie wpływu różnych czynników na rozwój alergii i immunotolerancji uzasadniają złożony charakter patomechanizmu nadwrażliwości typu alergicznego na alergeny białka krowiego i pozwalają na podejmowanie odpowiednich działań prewencyjnych.

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na drobne uchybienie polegające na pojawiające się w pracy potknięcia stylistyczne, które omówiłem z Doktorantką. Brak w pracy Curriculum Vitae. Uwagi te nie umniejszają wartości pracy.

W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że w przedstawionej mi do recenzji pracy lek. med. Izabeli Sardeckiej-Milewskiej, kierunek zaproponowanych badań odpowiada w pełni aktualnym problemom współczesnej medycyny. Program badawczy został szeroko i wielopłaszczyznowo zaplanowany, a następnie konsekwentnie realizowany. Wytyczone w pracy cele sformułowane zostały zasadnie, a metody badawcze właściwie dobrane. Analiza wyników oparta została na odpowiednim materiale badawczym.

Reasumując stwierdzam, że recenzowana rozprawa lek. med. Izabeli Sardeckiej-Milewskiej odpowiada warunkom stawianym pracom na stopień doktora nauk medycznych.

Mam przeto zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej, która stanowi spójne, rzetelnie przeprowadzone studium badawczo-kliniczne.

Prof. dr hab. n. med.

Zbigniew Bartuzi

Kierownik
Katedry i Kliniki Alergologii, Immunologii
Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Bartuzi