

Warszawa 11.09.2023 r.

Prof. dr hab. n. med. Bolesław Kalicki
Kierownik Kliniki Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej
Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego
ul. Szaserów 128
04-141 Warszawa

RECENZJA

pracy na stopień doktora nauk medycznych lekarza **Piotra Fussa** pt.: „Ocena wpływu środowiska wiejskiego na skuteczność immunoterapii alergenowej u dzieci chorych na alergiczny nieżyt nosa i/lub astmę oskrzelową uczulonych na roztocze kurzu domowego”.

Leczenie chorych na alergiczny nieżyt nosa i astmę oskrzelową jest wieloetapowe i złożone. Jednym z najistotniejszych elementów tego procesu jest zmniejszenie ekspozycji na alergen, dobranie farmakoterapii, edukacja chorego i jego opiekunów, a w wybranych przypadkach rozpoczęcie immunoterapii alergenowej. Ta ostatnia jest metodą przyczynowego leczenia chorób alergicznych.

Immunoterapia alergenowa polega na podawaniu stopniowo wzrastających, a następnie podtrzymujących dawek szczepionki, która zawiera alergen, do czasu uzyskania tolerancji immunologicznej i klinicznej. Dzięki tej metodzie leczenia uzyskujemy zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych, zmniejszenie zużycia leków oraz poprawę jakości życia pacjenta. Procesy zachodzące w trakcie immunoterapii alergenowej są bardzo złożone i nie do końca wyjaśnione. Dlatego też w wielu przypadkach efekt tej terapii jest nie w pełni zadowalający. Na wspomniane skomplikowane zjawiska wpływ ma rodzaj alergenu wywołujący uczulenie, stan kliniczny pacjenta, stosowanie się do zaleceń, choroby współistniejące, ale również środowisko, w którym dziecko przebywa i się rozwija. Przez ponad 100 lat immunoterapia alergenowa przechodziła różne okresy i wraz z rozwojem nauki wiązano z nią co raz większe nadzieje. Doprecyzowano wskazania, doskonalono testy diagnostyczne, dobór i jakość szczepionek, drogi podania, wielkość dawki. Mało jednak zwracano uwagę na środowisko, w którym przebywa odczulany chory.

Praca lekarza Piotra Fussa podejmuje problem wpływu środowiska na skuteczność immunoterapii alergenowej u dzieci chorych na alergiczny nieżyt nosa i/lub astmę oskrzelową.

Przedstawiona do recenzji rozprawa lekarza Piotra Fussa ma typowy układ. W skład 10 rozdziałów wchodzi: wstęp, założenia i cel pracy, metody badań, wyniki, dyskusja, wnioski, wykaz piśmiennictwa, streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz tabel i rycin.

Wstęp pracy zawiera zwięzłe przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczące tematu podjętych badań. Wnikliwie przedstawiono zasady immunoterapii, mechanizmy zachodzące w trakcie tego leczenia. Omówiono też wpływ środowiska na rozwój alergii i na immunoterapię. Całość opracowana jest w oparciu o dobrze dobraną, bardzo bogatą literaturę.

Celem badania było porównanie skuteczności immunoterapii podskórnej podawanej przez 12 miesięcy u dzieci zamieszkujących tereny wiejskie i mieszkających w miastach, chorych na alergiczny całoroczny nieżyt nosa i/lub astmę oskrzelową uczulonych na roztocze kurzu domowego.

Do badania włączono 60 pacjentów obojga płci w wieku 6 - 16 lat - 30 z nich zamieszkujących tereny wiejskie oraz 30 mieszkających w miastach. Dzieci uczulone były tylko na roztocze kurzu domowego, chore na alergiczny całoroczny nieżyt nosa i astmę oskrzelową epizodyczną, przewlekłą lekką/umiarkowaną. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania były jasno sprecyzowane.

Badanie uzyskało zgodę Uczelnianej Komisji Etyki Badań Naukowych nr RNN/7/16/KE z dnia 16.02.2016 r. Projekt badawczy finansowany ze środków w ramach zadań statutowych Kliniki Interny Dziecięcej i Alergologii III Katedry Pediatrii nr 503/1-047-01/503-11-001.

Było to badanie prospektywne. Zaplanowano 3 wizyty podczas badania.

Wizyta pierwsza (wrzesień-październik): Pacjenci podczas planowej wizyty kontrolnej w sezonie ekspozycji na roztocze kurzu domowego, zostali włączeni do badania. Chorzy przydzieleni zostali do dwóch grup:

grupa I – dzieci z terenów wiejskich – żyjące na co dzień w gospodarstwie rolnym prowadzonym przez ich rodziców/opiekunów, mające kontakt ze zwierzętami, sianem, spożywają mleko prosto z farmy (n=30),

grupa II – dzieci z terenów miejskich i podmiejskich – na co dzień nie mieszkające w gospodarstwie rolnym (n=30).

U uczestników przeprowadzone zostało badanie ogólnolekarskie, ocena objawów klinicznych, badanie czynności płuc, badanie tlenu azotu w wydychanym powietrzu. Pacjenci oraz ich opiekunowie zostali poinformowani o sposobie odnotowywania objawów klinicznych i zużycia leków w otrzymanej karcie samooceny. Pacjenci obserwowani byli przez cały sezon (od maja do września), kiedy ekspozycja na kurz utrzymuje się zwykle na stałym poziomie podczas regularnych wizyt u lekarza prowadzącego. Pacjentom zalecono profilaktykę przeciwkurdową.

Wizyta druga (sześć miesięcy od wizyty pierwszej):

U pacjentów przeprowadzone zostało badanie ogólnolekarskie, ocena objawów klinicznych i zużycia leków, badanie czynności płuc, badanie tlenu azotu w wydychanym powietrzu. Od wszystkich pacjentów pobrano 10 ml krwi w celu oceny parametrów immunologicznych. Rodzice i opiekunowie wyrazili zgodę na odczulanie podskórne u swojego dziecka. Immunoterapia podskórna była prowadzona przez lekarza prowadzącego wg obowiązujących standardów w gabinecie zabiegowym pod jego kontrolą. Pacjenci obserwowani byli przez cały sezon wysokich stężeń roztoczy kurzu domowego podczas regularnych wizyt u lekarza prowadzącego.

Wizyta trzecia (dwanaście miesięcy od wizyty 2):

U pacjentów przeprowadzono badanie ogólnolekarskie, oceniono objawy kliniczne i zużycie leków, wykonano badanie czynności płuc, badanie tlenu azotu w wydychanym powietrzu, u pacjentów pobrano 10 ml krwi w celu oceny parametrów immunologicznych.

Otrzymane wyniki opracowano statystycznie, za statystycznie istotny uznano wynik na poziomie $p < 0,05$. Wszystkie obliczenia statystyczne przeprowadzono przy użyciu Statistica™, wersja 14 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA).

Badanie ukończyło 50 pacjentów. Wyniki przedstawiono czytelnie na 9 rycinach i trzech tabelach uzupełniając dodatkowo stosownym opisem. U wszystkich dzieci stwierdzono istotną poprawę w skali klinicznej po leczeniu. Skala stosowania leków przeciwalergicznych i na „żądanie” zmniejszyła się istotnie u uczestników badania, zarówno tych z miasta ($p < 0,0001$), jak i ze wsi ($p < 0,0001$). Redukcja skali stosowania leków była bardziej znamienna wśród badanych chorych, którzy mieszkali na wsi, w porównaniu do pochodzących z miasta ($p < 0,0003$). Zaobserwowano też istotną poprawę czynności płuc porównywalną w obu grupach. Zaobserwowano istotne obniżenie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym w każdej grupie dzieci. Po pierwszym roku immunoterapii w obu grupach badanych

zaobserwowano znaczący wzrost odsetka komórek CD4+CD25+ oraz znaczący wzrost odsetka komórek CD4+CD25+FOXP3+ w hodowli stymulowanych alergenem komórek jednojądrzastych pobranych od dzieci uczulonych na roztocze kurzu domowego. Nie zaobserwowano natomiast istotnych różnic w zmianach tych parametrów pomiędzy grupami dzieci.

W rozdziale poświęconym omówieniu wyników autor rozprawy podjął się interpretacji uzyskanych własnych wyników w odniesieniu do badań innych autorów. W tej części pracy wykazał się umiejętnością krytycznego spojrzenia na własne wyniki badań, a także dobrą znajomością aktualnego, piśmiennictwa dotyczącego tematu badań.

Całość pracy kończą wnioski zgodne z celem pracy.

Po pierwsze: Zastosowana immunoterapia alergenowa spowodowała istotnie większe obniżenie łącznej skali nasilenia objawów klinicznych astmy i alergicznego nieżytu nosa oraz skali zużycia leków u dzieci mieszkających na wsi w porównaniu do dzieci mieszkających w mieście co sugeruje, że łączna ekspozycja na czynniki środowiskowe oraz podawanego alergenu szczepionkowego silniej pobudza rozwój immunotolerancji alergenowej.

Po drugie: Zastosowana immunoterapia spowodowała istotną poprawę wskaźnika Tiffeneau oraz istotne obniżenie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym porównywalne w obu grupach dzieci co potwierdza, że immunoterapia jest skuteczną metodą leczenia zapalenia w drogach oddechowych. Brak różnic pomiędzy grupami może wynikać z przyjętego schematu badania.

Po trzecie: Wykazano porównywalny wzrost odsetka komórek o fenotypie CD4+CD25+ oraz CD4+CD25+FoxP3+ w hodowli stymulowanych alergenem uczulającym komórek jednojądrzastych pobranych od dzieci uczulonych na roztocze kurzu domowego oraz porównywalne zmniejszenie odsetka komórek proliferujących po stymulacji alergenowej w obu grupach po 12 miesiącach leczenia, co potwierdza wpływ immunoterapii alergenowej na indukcję komórek T regulatorowych oraz wykształcenie tolerancji na alergen. Niewykazanie różnic w zmianach badanych parametrów immunologicznych pod wpływem leczenia może wynikać z przyjętego modelu badawczego i nie wyklucza wpływu czynników środowiskowych na limfocyty regulatorowe i zjawisko immunotolerancji.

Rozprawę kończy syntetyczne streszczenie w języku polskim i angielskim. W załączonym spisie piśmiennictwa wykazano 109 pozycje, które umiejętnie wykorzystano w tekście rozprawy.

Autor rozprawy nie ustrzegł się przed błędami edytorskimi (w wersji wydrukowanej nie zgadzają się strony od 50 z podanymi w spisie treści, IL jest często zapisywana „ll” str. - 10,11,13, FoxP3 ma zapis Foxp3 i foxp3). Podawanie w piśmiennictwie wszystkich autorów jest zbędne i doprowadza do błędnych zapisów jak pozycja 73 na stronie 75 w wersji drukowanej. Przed przygotowaniem pracy do druku konieczne jest usunięcie tych błędów.

Wskazane błędy edytorskie nie mają wpływu na **ocenę pozytywną** przedstawionej mi do recenzji pracy. Rozprawa jest oryginalnym badaniem, w którym poddano analizie reakcję na immunoterapię alergenową u dzieci ze środowisk o różnym profilu alergenów.

Przedstawiona do oceny praca stanowi, zgodnie z art.13 ustawy z dnia 14.03.2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki, oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Kandydat wykazał się w niej dużą wiedzą teoretyczną w tej dyscyplinie oraz umiejętnością samodzielnego rozwiązania postawionego problemu w pracy naukowej. Praca spełnia warunki stawiane rozprawom na stopień doktora. Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Piotra Fussa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej
Centralnego Szpitala Klinicznego MON
Wojskowego Instytutu Medycznego
Państwowego Instytutu Badawczego
prof. dr hab. n. med. **Włodzisław KALICKI**

