

lek. Piotra Fussa

„Ocena wpływu środowiska wiejskiego na skuteczność immunoterapii alergenowej u dzieci chorych na alergiczny nieżyt nosa i/lub astmę oskrzelową uczulonych na roztocze kurzu domowego”

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Iwona Stelmach

1. Wstęp

Przedłożona mi do recenzji rozprawa lekarza medycyny Piotra Fussa dotyczy istotnego problemu współczesnego świata i nowoczesnej medycyny, a mianowicie wpływu środowiska życiowego dzieci na skuteczność lekarskiej interwencji zmieniającej podatność układu odpornościowego na chorobotwórcze czynniki tegoż środowiska. Praca wyróżnia się nowoczesnością ujęcia i wysoką jakością przedstawianych badań oraz z małymi wyjątkami, także ich interpretacji. Dodam tutaj wyrazy uznania także dla promotorki pracy prof. dr hab. n. med. Iwony Stelmach

2. Uwagi formalne

Rozprawa jest napisana poprawnym językiem, zgrabna stylistycznie i gramatycznie. Wstęp do analizowanej rozprawy lek. Piotra Fussa obejmuje 12 stron i celnie uwidacznia problemy stanowiące o założeniach i celach badań. Zamieszczone w rozprawie wyniki, w tym 9 rycin i 4 tabele są poprawne, dobrze skomentowane i logicznie ujęte. Dyskusja jest wyczerpująca i zwięzła. Wnioski dokładnie wyczerpują zaplanowane cele pracy. Odnośnie do literatury wśród 109 cytacji (str. 67-81) znaleziono 32 pozycje z ostatnich 5 lat (2023 - 2018) oraz 77 z lat wcześniejszych.

3. Komentarze metodologiczne

Doktorant szczegółowo i trafnie opisuje zastosowane metody, podając odpowiednie źródła. Należy jednocześnie stwierdzić, że skrupulatna analiza trafnie wybranych i użytych w pracy metod badawczych, podobnie jak sumiennej ich realizacji w warunkach realnej codzienności w tym w terenie, budzi uznanie dla samej doktoranta, jak i do Zespołu ośrodka klinicznego, w którym wykonano zaplanowane badania. Komentarz recenzenta dotyczący kwestionariusza badającego subiektywne odczucia leczonych dzieci przedstawiony zostanie przy analizie wniosku 1.

4. Uwagi merytoryczne

Doktorant trafnie przedstawił we wstępie niezbędne informacje o istocie immunoterapii alergenem oraz wnikliwie przeanalizował mechanizmy, podkreślając rolę komórek immunologicznie kompetentnych i interakcji pomiędzy nimi, alergenami szczepionki, a także bodźcami środowiska w jakim żyły obserwowane dzieci. Szczególnie intrygujące dla późniejszych wniosków autora rozprawy wydaje się recenzentowi trafne przywołanie tzw. hipotezy starych przyjaciół („*old friend hypothesis*”), związanej z mikrobiomem dróg oddechowych. Zestawienie bardzo aktualnych danych dotyczących wzorców związanych z patogenami - PAMP, roli receptorów Toll like (TLR), a także stymulującego działania lipopolisacharydów, flageliny czy zymosanu na komórki Treg, zdradzają doskonałą znajomość tematu oraz umiejętność wnioskowania i kojarzenia faktów na podstawie literatury. Stanowią także dobrą podstawę teoretyczną wyboru wyrafinowanych metod immunologicznych (cytometria przepływowa), adekwatnych do ambitnych celów narzędzi do badań czynnościowych (FENO), a wreszcie do podjętych założeń i celów pracy.

Wnioski przyniosły precyzyjną, choć niekiedy nieoczekiwaną odpowiedź na wszystkie zaplanowane cele badawcze. Wniosek pierwszy zdecydowanie wspiera dotychczasowe poglądy o roli środowiska w modulowaniu odporności począwszy od teorii „brudnych rąk” po hipotezę „starych przyjaciół” i wykazuje istotnie większą statystycznie skuteczność immunoterapii alergenem u dzieci wiejskich. Było to zapewne oczekiwanym osiągnięciem, z czego doktorant, Pani profesor Promotorka i my wszyscy się cieszymy. Schody zaczynają się, gdy wnikiemy w dalsze wnioski z pięknie zaplanowanych i bardzo solidnie zrealizowanych procedur badawczych.

Otóż we wniosku drugim część pierwsza NIE odnotowano różnic w a) obiektywnym badaniu czynności płuc pomiędzy grupą dzieci z miasta i ze wsi. Można by było tłumaczyć to zjawisko małą przydatnością wskaźnika Tiffeneau w roli miernika skuteczności SITA, co było podnoszone już wcześniej w literaturze. Albo w rzeczywistości niewielką, choć jak zaznaczono istotną statystycznie, poprawą wspomnianego wskaźnika w grupie dzieci z miasta o 3,7%, a w grupie ze wsi o 1%. (patrz strona? nieoznakowana numerem, Wyniki, podrozdział 2. Wpływ AIT na czynność płuc. Tutaj w wartościach bezwzględnych poprawa była nawet większa u dzieci z miasta i to ponad trzykrotnie.

Także we wniosku drugim część druga b) nie zanotowano różnic w pomiarze wydychanego tlenu azotu (FeNO). A jest to metoda szczególnie użyteczna w ambulatoryjnym monitorowaniu astmy jako zapalenia dróg oddechowych, w dodatku przyjazna dla dzieci. Tutaj znowu obiektywna niespodzianka, cytuję: „Dynamika zmian stężenia FeNO jest statystycznie niemal identyczna u mieszkańców miasta versus mieszkańców wsi.” (p= 0,972) str. 43, rycina 6 tabela 3. Dlaczego uzyskano takie nieoczekiwane wyniki? Doktorant pod koniec dwuczęściowego wniosku 2 wyjaśnia, cytuję: „Brak różnic pomiędzy grupami może wynikać z przyjętego schematu badania”. Bardzo przepraszam, ale dla recenzenta jest to wyjaśnienie mgliste i niezrozumiałe. Poproszę podczas obrony o jego uściślenie przez kandydata na doktora nauk medycznych, lekarza Piotra Fussa.

Wreszcie z wniosku 3 dowiadujemy się, że potwierdzono immunologicznie korzystny wpływ SITA u wszystkich leczonych, niezależnie od miejsca zamieszkania. I dalej wyjaśnienie, cytuję: „Niewykazanie różnic w zmianach badanych parametrów immunologicznych pod wpływem leczenia może wynikać z przyjętego modelu badawczego” oraz „co nie wyklucza wpływu czynników środowiskowych na limfocyty regulatorowe i zjawisko immunotolerancji”. Ponawiam prośbę do Doktoranta o wyjaśnienie, co w przyjętym modelu badawczym było nie tak, że zawiodło oczekiwania? A może chodzi o zupełnie inne przyczyny istotnych różnic w ocenach subiektywnych wobec braku obiektywnych różnic między badanymi grupami?

Zacznijmy od Załącznika 2. „Karta samooceny objawów klinicznych i zużycia leków”, która była podstawą do wnioskowania nr 1. W odczuciu recenzenta dokument „Karta” jest skomplikowany i trudny do jednoznacznego wypełnienia zgodnie z instrukcją. Ponadto budzi wątpliwość połączenie w jednej rubryce świądu i przekrwienia spojówek (czy ten objaw oceniamy łącznie czy jako dwa oddzielne symptomy), podobnie jak w innym miejscu stosowanie steroidów donosowych (częste nawet w postaciach lekkich) i dospojówkowych (rzadkie, wyłącznie w objawach ciężkich). Nie jest też jasne co autor miał na myśli pisząc o lekach „na żądanie”, zwłaszcza że w innym miejscu pracy była wzmianka o stałym podawaniu wziewnych gliko-kortykosteroidów tak dalece stabilnym, że zaniechano ich oceny w omawianej „karcie”. Proszę Doktoranta o pokazanie podczas obrony wspomnianej instrukcji, w formie jaką otrzymywali rodzice chorych dzieci. Dodatkowo poproszę wówczas o objaśnienie instrukcji i teoretycznie możliwych lub faktycznie stwierdzanych podczas analiz błędów w jej prawidłowym użyciu. Rozważania recenzenta o metodzie subiektywnej prowadzą do konkluzji, że jest to sposób obarczony większym marginesem błędu niż obiektywne pomiary wysokospecjalistycznymi urządzeniami. Stąd ranga wniosku nr 1 nieco maleje, jak sądzę. Czy nadal więc nie ma wyjaśnienia opisanych sprzeczności, poza „przyjętym modelem”?

Otóż zdaniem recenzenta jest to możliwe, godzi wszystkie wyniki, a nawet sformułowanie wyjaśnienia, które wcześniej poddano krytyce. Ponadto w poniższym wyjaśnieniu upatruję głównego sukcesu Doktoranta i Jego macierzystego Zespołu.

Moim zdaniem zebrane w pracy dane dowodzą, iż we współczesnej Polsce warunki życia dzieci i młodzieży na wsi czy w mieście już nie różnią się istotnie, przynajmniej pod kątem higieny, ryzyka ekspozycji na PAMP, flagelinę, molekuly wirusów i grzybów. Prawdopodobnie skład mikrobiomu w obu grupach dzieci staje się również podobny, w miarę jak nasze społeczeństwo, niezależnie od miejsca zamieszkania na wsi czy w mieście staje się „społeczeństwem zachodnim” (cytat ze strony 21 rozprawy). Wyniki badań obiektywnych wskazują więc, że rzeczywiście „przyjęty model badawczy” dzieci z miasta kontra dzieci ze wsi stał się właśnie na naszych oczach archaiczny. Gratuluję rzetelnego wykonania i analiz badań stanowiących istotę rozprawy, a jednocześnie podstawę do odkrywczych wniosków, może z nieznacznym poszerzeniem pojęcia modelu badawczego. Na tej kanwie uznaję przedstawioną rozprawę lekarza Piotra Fussa za wyróżniającą się.

Dyskusja obejmuje głównie zagadnienia immunologiczne ogólne i dopiero na stronie 58-59 bezpośrednio dotyczy własnych wyników badań. Mimo to trafnie kieruje uwagę przyszłych badaczy na brak oceny czynników środowiskowych w miejscu zamieszkania dzieci, we współpracy na przykład z mikrobiologami. Analiza przedstawionych przez doktoranta celów podjętych badań, zastosowanych metodyk oraz uzyskanych wyników w połączeniu z wnioskami wykazuje pełną spójność.

5. Podsumowanie

W ocenie recenzenta wyróżnić należy trafny wybór tematu badan, staranność i opracowania wyników analizy zebranego materiału, co pozwoliło na sformułowanie ciekawych wniosków, ściśle zgodnych z zaplanowanymi celami pracy, lecz częściowo odmiennymi od oczekiwanych rezultatów, co nosi znamiona odkrycia naukowego. W szczególności należy pochwalić odwagę i uczciwość naukową Doktoranta, podającego nieoczekiwane dla siebie rezultaty we wnioskach, a także podejmującego trafną w intencji, choć niedopowiedzianą, próbę ich wyjaśnienia.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Piotra Fussa na stopień doktora nauk medycznych stanowi samodzielne rozwiązanie przez autora problemu naukowego, oraz wykazuje jego ogólną wiedzę teoretyczną w danej dyscyplinie naukowej. W mojej ocenie spełnia wymagania stawiane tego typu zadaniom i pomimo opisanych w recenzji kilku pytań wymagających odpowiedzi podczas obrony, kwalifikuje się jako podstawa do uzyskania stopnia doktora medycyny.

Mam przeto zaszczyt prosić Wysoką Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o przyjęcie mojej pozytywnej recenzji i podjęcie dalszych kroków w przewodzie lek. med. Piotra Fussa.

Prof. dr hab. med. Krzysztof Buczyłko

Instytut Nauk o Zdrowiu, Państwowa Uczelnia Zawodowa we
Włocławku