

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o
zdrowiu mgr. Katarzyny Rzadkowolskiej**

W przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej mgr. Katarzyny Rzadkowolskiej pt.: „Ocena wybranych parametrów immunologicznych wrażliwości na gluten w wybranych chorobach skóry” postawiono sobie za ocenę częstości występowania przeciwciał typowych dla gluteno zależnej enteropatii u chorych na łuszczycę, pokrzywkę przewlekłą i atopowe zapalenie skóry, ocenę związku między deklarowaną dietą u chorych na wybrane choroby skóry a obecnością przeciwciał typowych dla gluteno zależnej enteropatii, określenie związku między obecnością charakterystycznych przeciwciał dla gluteno zależnej enteropatii a nasileniem zmian chorobowych i aktywnością procesu chorobowego oraz ocenę częstości występowania IgE swoistych dla wybranych alergenów, w tym mąki pszennej i żytniej u badanych grupach. Zainteresowanie dietą bezglutenową znajduje uzasadnienie w kontrowersyjnym przekonaniu, że jej stosowanie może przynosić korzyści osobom cierpiącym na różne choroby autoimmunologiczne. Dane piśmiennictwa wskazują także na częste współistnienie tych chorób u poszczególnych chorych. Dotyczy to również gluteno zależnej enteropatii nazywanej celiakią. Brak jednak jednoznacznych danych epidemiologicznych określającą częstość takiego współistnienia. Nie ma również wiarygodnych danych potwierdzające słuszność wprowadzenia diety bezglutenowej u osób chorujących na schorzenia autoimmunologiczne. Mając na uwadze powyższe, niewiele jest rzetelnych danych dotyczących wybranego przez Doktorantkę problemu badawczego. Praca mgr Katarzyny Rzadkowolskiej pogłębia zatem wiedzę na temat patogenezы wybranych chorób skóry, a opisane przez Doktorantkę wsólzależności chorób o podłożu autoimmunologicznym stanowią istotny interdyscyplinarny problem medyczny. Wybór przez mgr Katarzynę Rzadkowolską tematu pracy uważam zatem za szczególnie trafny i zgodny z moimi oczekiwaniami. Świadczy to w mojej ocenie o umiejętności Doktorantki planowania badań naukowych.



Rozprawa ma klasyczny podział na rozdziały – wstęp, założenia i cel pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusja oraz wnioski zgodnie z wymogami formalnymi zawartymi w Ustawie o Stopniach i Tytułach naukowych. Praca ma łącznie 144 strony, 19 rycin i 20 tabel. W pracy znajdują się odniesienia do 377 pozycji piśmiennictwa.

Wstęp zawiera opis definicji i parametrów immunologicznych wrażliwości na gluten, charakterystykę chorób glutenezależnych tzn. celiakii, alergii i nadwrażliwości na gluten, która obejmuje epidemiologię, patogenezę, obraz kliniczny, kryteria diagnostyczne oraz opis diety bezglutenowej jako sposobu leczenia. Wstęp zawiera również informacje dotyczące ryzyka rozwoju glutenezależnej enteropatii w wybranych chorobach skóry tj. łuszczycy, atopowym zapaleniu skóry i pokrzywce przewlekłej. Rozdział pierwszy zawiera zatem istotną wiedzę stanowiącą podstawę teoretyczną podjętych przez Doktorantkę badań.

Rozdział drugi zawiera prawidłowo sformułowane założenia i cele pracy. Realizując cel pracy mgr Katarzyna Rzakowska postanowiła wykonać:

- Ocenę częstości występowania przeciwciał typowych dla glutenezależnej enteropatii (skierowanych przeciwko transglutaminazie tkankowej, endomysium mięśni gładkich oraz gliadynie) u chorych na łuszczycę, pokrzywkę przewlekłą i atopowe zapalenie skóry oraz w grupie porównawczej – osób zdrowych.
- Ocenę związku między deklarowaną dietą u chorych na wybrane choroby skóry a obecnością przeciwciał typowych dla glutenezależnej enteropatii.
- Określić związek między obecnością charakterystycznych przeciwciał dla glutenezależnej enteropatii a nasileniem zmian chorobowych i aktywnością procesu chorobowego w wybranych dermatozach.
- Ocenę występowanie IgE swoistych dla wybranych alergenów, w tym mąki pszennej i żytniej u badanych grupach.
- Ocenę zachowania dietetyczne u chorych z wybranymi chorobami skóry i w grupie porównawczej.

W rozdziale trzecim opisane zostały materiał i metody. Badania przeprowadzono w latach 2019-2020 w Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi łącznie u 117 osób podczas hospitalizacji i osób z grupy kontrolnej, które zgłaszały się do



poradni w celu rutynowych badań dermoskopowych. W grupie oceniono 35 pacjentów z łuszczycą zwyczajną (20 kobiet i 15 mężczyzn), 26 chorych z atopowym zapaleniem skóry (18 kobiet i 8 mężczyzn) oraz 21 osób z pokrzywą przewlekłą (18 kobiet i 3 mężczyzn). Grupę porównawczą stanowiło 35 osób zdrowych (25 kobiet i 10 mężczyzn).

W celu uzyskania informacji na temat stanu zdrowia badanych osób mgr Katarzyna Rządowolska przeprowadziła ankietę audytoryjną. Ocenę indywidualnego spożycia glutenu wraz z dietą dokonała korzystając retrospektywnej metody oceny sposobu żywienia. Zastosowała metodę oceny częstotliwości spożycia, a narzędziem badawczym był autorski kwestionariusz ankiety stworzony na podstawie „Podziału produktów ze względu na zawartość glutenu” zaproponowanego przez Polskie Stowarzyszenie Osób z Celiakią i na Diecie Bezglutenowej. W ankiecie uwzględniła grupy produktów spożywczych bezglutenowych, produktów które są naturalnym źródłem glutenu oraz produkty, w których gluten jest składnikiem celowo dodawanym w procesie przetwarzania. Doktorantka oceniała częstotliwość spożycia: pieczywa, mąki, płatków, kasz, makaronów, gotowych potraw zawierających gluten, produktów pochodzenia zwierzęcego, produktów pochodzenia mlecznego, wybranych napojów, przypraw oraz dodatków do potraw. U wszystkich badanych pobrano surowicę i oznaczono obecność przeciwciał skierowanych przeciwko endomysium mięśni gładkich oraz przeciwko transglutaminazie tkankowej. Stężenie przeciwciał skierowanych przeciwko endomysium mięśni gładkich oznaczono za pomocą gotowego do użycia zestawu do badania in vitro autoprzeciwciał klasy IgA przeciwko endomysium i gliadynie (GAF-3A) w ludzkiej surowicy lub plazmie [EUROPLUS Wątroba (Małpa)/Gliadyna (GAF-3X)/ Jelito (Małpa) (IgA)]. Stężenie przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej oznaczano za pomocą gotowych do użycia zestawów testowych in vitro autoprzeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej i gliadynie (GAF-3X) w ludzkiej surowicy lub plazmie [EUROLINE Profil Celiakia IgA i EUROLINE Profil Celiakia IgG] (Euroimmune, Lubeck, Germany).

Dodatkowo u wszystkich osób z grup badanych i grupy kontrolnej, wykonała badania alergiczne z krwi. Badanie obejmowało profil alergologiczny wziewny IgE (IMMUNOBLOT) i profil alergiczny pokarmowy IgE wykonany metodą immunoblotu (Euroimmune, Lubeck, Germany). Panel alergiczny pokarmowy oceniał obecność swoistych IgE skierowanych przeciwko alergenom:



- jaja, mleko, drożdże – białko jaja kurzego, żółtko jaja kurzego, mleko krowie, drożdże piekarskie
- zboża – mąka pszenna, mąka żytnia, ryż, soja
- orzechy – orzech ziemny, orzech laskowy, migdał
- owoce – jabłko, kiwi, morela;
- warzywa – pomidor, marchew, ziemniak, seler
- ryby – dorsz, krab

Panel alergiczny wziewny oceniał obecność swoistych IgE skierowanych przeciwko alergenom:

- pyłki traw – tomka wonna, kupkówka pospolita, tymotka łąkowa, żyto
- drzewa – olcha, brzoza, leszczyna, dąb
- zioła – ambrozja, bylica, babka lancetowata
- kurz, roztocza – *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*,
- alergeny zwierzęce – kot, pies, koń
- pleśń – *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria tenuis*

Projekt pracy został zaakceptowany przez Komisję Etyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr RNN/132/07/KB.

Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego PQStat wersja 1.8.2.238. Za istotne uznano prawdopodobieństwo testowe na poziomie $p < 0,05$, a za wysoce istotne przyjęto prawdopodobieństwo testowe na poziomie $p < 0,01$. Metodyka badań jest zatem prawidłowo dobrana do postawionych celów pracy.

W rozdziale czwartym przedstawiono wyniki otrzymane w trakcie przeprowadzonych badań. Rozdział podzielony jest na cztery podrozdziały, w których przedstawiono charakterystykę kliniczną badanych, wyniki oceny sposobu żywienia tj. produktów zbożowych, mlecznych, mięsnych i ryb, napoi i dodatków do potraw, wyniki analizy gradacyjnej i analizy skupień i wyników oceny badań laboratoryjnych. Doktorantka w trakcie przeprowadzonych analiz nie stwierdziła przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej, endomysium mięśni gładkich oraz gliadynie w grupach badanych i grupie kontrolnej. Nie wykazała również obecności IgE zależnej alergii na mąkę pszenną i żytnią. Mgr Katarzyna Rządowolska stwierdziła statystycznie częstsze deklaracje występowania dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego we wszystkich grupach chorych w porównaniu do grupy kontrolnej. Bóle brzucha, biegunki i zaparcia deklarowało 14,29% osób z pokrzywką, 34,29% – z łuszczycą i 53,85% – z atopowym zapaleniem skóry. Występowania takich dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego nie wykazano w grupie kontrolnej. Doktorantka wykazała oceniając częstotliwości spożycia pokarmów, że chorzy z pokrzywką istotnie częściej korzystają z mąk bezglutenowych, z AZS rzadziej spożywają makarony glutenowe, a z łuszczycą rzadziej spożywają makarony glutenowe, częściej nie jadają ryb oraz spożywają pieczywo bezglutenowe. Osoby z grupy kontrolnej natomiast częściej deklarowały spożycie pieczywa cukierniczego oraz ciasta, mleka oraz jogurtów smakowych, mięsa oraz gotowych wędlin jak również częściej panierują mięso i używają panierek będących źródłem glutenu. Na podstawie analizy gradacyjnej Doktorantka stwierdziła, że osoby z chorobami skóry istotnie rzadziej jadają produkty wysokoprzetworzone: pieczywo cukiernicze, ciasta, produkty seropodobne, pyzy, produkty garmażeryjne, jogurty z dodatkami, gotowe sosy i bułki do hamburgerów, hot-dogów czy zapiekanki. Wykazała także istotny związek między skupieniami pacjentów wyznaczonych w analizie k-średnich a rozpoznaniem. Wszyscy badani chorzy deklarowali rzadsze korzystanie z musztardy, keczupu, gotowych sosów, mieszanek przypraw, kostek rosołowych, panierek oraz rzadsze spożycie mięsa, gotowych wędlin, produktów podrobowych i garmażeryjnych oraz ryb. W ostatnim podrozdziale Doktorantka przedstawiła podsumowanie otrzymanych wyników.

Rozdział piąty to dyskusja. W części tej w sposób rzetelny Doktorantka omówiła wyniki badań własnych i porównała z dostępnymi w piśmiennictwie wynikami badań innych autorów. Doktorantka wskazuje, że zgodnie z danymi piśmiennictwa w Polsce chorobę trzewną rozpoznaje się średnio po 7,3 latach od pojawienia się objawów. Dane

piśmiennictwa dotyczące wrażliwości na gluten są niejednoznaczne. W badaniach własnych podjęła próbę oceny częstości występowania przeciwciał typowych dla glutnozależnej enteropatii (skierowanych przeciwko transglutaminazie tkankowej, przeciwko endomysium mięśni gładkich oraz przeciwciał przeciw gliadynie) u chorych na łuszczycę, pokrzywkę przewlekłą i atopowe zapalenie skóry oraz w grupie porównawczej w celu zdiagnozowania współistniejącej celiakii. Mgr Katarzyna Rzadkowolska w badaniach własnych nie wykazała obecności przeciwciał typowych dla glutnozależnej enteropatii. Dane części autorów potwierdzają uzyskane przez Doktorantkę wyniki. Jednak część autorów wskazuje na związek ww. chorób skóry z wrażliwością na gluten. Wyniki publikowanych badań są niejednoznaczne dlatego opracowanie Doktorantki wydaje się bardzo cenne. Pomimo wykluczenia choroby trzewnej u badanych pacjentów z łuszczycą, atopowym zapaleniem skóry, pokrzywką przewlekłą oraz w grupie kontrolnej mgr Katarzyna Rzadkowolska wskazuje na konieczność monitorowania chorych i konieczności wykonania badań diagnostycznych przy pojawianiu się objawów glutnozależnej enteropatii. Rozbieżności w wynikach badań własnych Doktorantki, a wynikami prac innych autorów mogą wynikać z małej liczebności ocenianych grup. Wartością pracy jest jednak próba oceny wrażliwości na gluten w grupach chorych na trzy odmienne dermatozy. Doktorantka zaznacza jednak, że praca jest wstępem do badań, które będą zaplanowane i przeprowadzone na większych grupach badanych. Interesująca jest również część dyskusji dotycząca zwyczajowego spożycia żywności w poszczególnych grupach chorych. Mgr Katarzyna Rzadkowolska zaznacza, na podstawie wyników badań własnych, że osoby z chorobami skóry ograniczają spożycie niektórych pokarmów. Jest to istotne ponieważ dane literatury odradzają stosowanie diety bezglutenowej w łuszczycy, z wyjątkiem pacjentów z klinicznymi lub serologicznymi dowodami wrażliwości na gluten. Również zalecenia dotyczące postępowania w atopowym zapaleniu skóry nie zalecają stosowania diet eliminacyjnych w przypadku braku klinicznie istotnych alergii pokarmowych. Doktorantka wskazuje, że tylko pacjenci z przeciwciałami specyficznymi dla glutnozależnej enteropatii lub nietolerancji glutenu mogą odnieść korzyści, ze stosowania diety bezglutenowej. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne dotyczące stosowania diet eliminacyjnych potwierdzają wyniki badań własnych autorki dysertacji, w których u nikogo nie stwierdzono choroby trzewnej i alergii na gluten. Stwierdzono jednak statystycznie rzadsze spożywanie wśród chorych z dermatozami produktów przetworzonych, które mogą być źródłem glutenu. Mgr Katarzyna Rzadkowolska słusznie zatem wskazuje, że nie powinno się promować diety bezglutenowej wśród chorych z chorobami autoimmunologicznymi bez potwierdzenia glutnozależnej enteropatii. Jednocześnie wyniki



przeprowadzonych ankiet wskazują, że chorzy wykluczają bez uzasadnienia niektóre pokarmy, a część decyzji dietetycznych podejmują na podstawie samodzielnych poszukiwań zaleceń w internecie. Istotna jest zatem wykazana przez Doktorantkę potrzeba zwiększenia świadomości wśród chorych m.in. poprzez konsultację pacjentów z dietetykami i ustalanie prawidłowej dla nich diety.

Rozdział szósty zawiera wnioski mające wartość poznawczą oraz znaczenie w praktyce klinicznej tzn.:

- U pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi z towarzyszącymi objawami z przewodu pokarmowego, konieczne jest przeprowadzenie pełnej diagnostyki w kierunku glutenezależnej enteropatii i nietolerancji glutenu.
- Pacjenci, którzy podają występowanie objawów z przewodu pokarmowego, nie powinni wdrażać diety bezglutenowej bez odpowiedniej diagnostyki i konsultacji z lekarzem.
- Pacjenci z chorobami skóry częściej niż osoby zdrowe modyfikują swoją dietę i ograniczają stosowanie niektórych produktów, bez wykonania badań i testów potwierdzających taką potrzebę.
- Dalsze badania z udziałem dużych grup chorych są konieczne, aby jednoznacznie potwierdzić zasadność stosowania diety bezglutenowej w chorobach zapalnych i autoimmunologicznych bez rozpoznanej glutenezależnej enteropatii.
- Wskazana jest edukacja chorych z dermatozami dotycząca zaleceń dietetycznych, u których takie postępowanie ma udokumentowane znaczenie.

Pozostałe rozdziały zawierają streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, załączniki i wykaz użytych skrótów.

W podsumowaniu należy podkreślić, że wyniki pracy stanowią istotny wkład w uzupełnieniu wiedzy dotyczącej wrażliwości na gluten w wybranych chorobach skóry. Dojrzałość naukową Doktorantki można zauważyć w trakcie omawiania wyników uzyskanych badań. W mojej ocenie to bardzo wartościowa część dysertacji, w której Doktorantka wskazuje na konieczność wdrożenia odpowiednich działań prewencyjnych, jak również konieczność zwiększenia świadomości występowania opisywanych zaburzeń w tej

grupie chorych. W mojej opinii wartość pracy podnosi jej wymiar praktyczny, ponieważ uzyskane wyniki powinny wpłynąć na codzienną praktykę kliniczną m.in. poprzez wykazaną konieczność edukacji chorych z dermatozami dotyczącą zaleceń dietetycznych. Badanie przeprowadzono w populacji polskiej co podnosi jej poznawczy aspekt. Dodatkowo, analizując całość pracy należy wziąć pod uwagę fakt, że zebranie w praktyce klinicznej takiej liczby danych stanowi nie lada wyzwanie. Chciałbym również podkreślić ilość pracy wykonanej przez Doktorantkę w trakcie opracowywania wyników badań. Zakres całej pracy tzn. zaplanowanie i wykonanie badań, prowadzona dyskusja i opracowane wnioski jest w mojej ocenie wystarczający dla uzyskania stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Wnoszę więc do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie mgr Katarzyny Radkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Witold Owczarek

KIEROWNIK KLINIKI DERMATOLOGICZNEJ
Centralnego Szpitala Klinicznego MON
Wojskowego Instytutu Medycznego
Państwowego Instytutu Badań
plk prof. dr hab. n. med. Witold OWCZAREK