

prof.dr hab.n.med. Barbara Zegarska
Katedra Kosmetologii
i Dermatologii Estetycznej
Collegium Medicum w Bydgoszczy,
UMK w Toruniu.

Bydgoszcz 28.07.2023.

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Katarzyny Rządkiwolskiej pt.
„Ocena wybranych parametrów immunologicznych na gluten w wybranych
chorobach skóry”**

Promotor pracy: prof. dr hab. n.med. Agnieszka Żebrowska

Dieta bezglutenowa to dieta z wyłączeniem glutenu: kompleksu białek, głównie gliadyn i glutenin, które zawarte są w zarodku ziaren pszenicy, a także innych zbożach, między innymi pod postacią awenin w owsie, sekalin w życie, a także hordein w jęczmieniu. Jest to jedyny skuteczny sposób leczenia chorób zależnych od glutenu. Dieta ta stała się często stosowana przez celebrytów i propagowana przez nich jako tzw. „zdrowy styl życia” choć nie ma uzasadnienia.

Do grupy chorób glutenezależnych przypisuje się wszystkie dolegliwości zdrowotne, które mają wspólną patogenezę związaną z przyjmowaniem żywności zawierającej gluten. Niektórzy eksperci i badacze sugerują, że zastosowanie diety bezglutenowej może przynosić korzyści osobom cierpiącym na choroby autoimmunologiczne.

Do chorób o podłożu autoimmunologicznym, w których spożycie glutenu powoduje widoczne objawy kliniczne należy: glutenezależna enteropatia, nazywana celiakią i jej skórna postać – choroba Duhringa (opryszczkowate zapalenie skóry, *dermatitis herpetiformis*, DH) oraz ataksja glutenezależna, określaną jako ujawniające się sporadycznie epizody ataksji przy

oznaczonych dodatnio przeciwciałach antygliadynowych i wyeliminowaniu alternatywnych mechanizmów jej powstawania. Do chorób nieautoimmunologicznych, alergicznych zalicza się alergię na pszenicę oraz jej szczególną formę, astmę piekarzy. Opisano również szczególną formę nietolerancji glutenu o niewyjaśnionej etiologii, tzw. nadwrażliwość na gluten.

Istnieją pojedyncze doniesienia, że objawy łuszczycy, atopowego zapalenia skóry czy pokrzywki przewlekłej mogą być nasilane przez podaż glutenu w diecie pacjenta. Przedstawiono tezę o „immunizacyjnym” działaniu glutenu i aktywacji innych chorób zapalnych i autoimmunologicznych. Przedstawia się teorie promujące wyłączenie glutenu z diety jako działanie „przeciwzapalne” normalizujące parametry we współistniejącej chorobie autoimmunizacyjnej.

Dlatego też badanie będące podstawą pracy lek. med. Katarzyny Rządkiwolskiej pod kierunkiem promotora prof. dr hab. n. med. Agnieszki Żebrowskiej dotyczącej oceny wybranych parametrów immunologicznych wrażliwości na gluten w dermatozach uważam za celowe i niezmiernie przydatne w diagnostyce i terapii dermatoz.

Przedstawiona do oceny praca, liczy 144 strony i ma typowy układ dla rozpraw doktorskich. Rozprawa składa się z 10 rozdziałów. Na samym początku Autorka umieściła wykaz stosowanych skrótów a następnie wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo oraz trzy załączniki.

Na początku pracy we wstępie Autorka bardzo szczegółowo opisuje parametry immunologiczne wrażliwości na gluten, charakterystykę typowych chorób glutenezależnych. W dalszej części wstępu lek. med. Katarzyna Rządkiwolska opisuje ryzyko rozwoju glutenezależnych enteropatii w takich dermatozach jak: łuszczycyca, AZS i przewlekła pokrzywka.

Celem badań Doktorantki była:

1. Ocena 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.

2. Ocena związku między deklarowaną dietą u chorych na wybrane choroby skóry a obecnością przeciwciał typowych dla glutenezależnej enteropatii.
3. Określenie związku między obecnością charakterystycznych przeciwciał dla glutenezależnej enteropatii a nasileniem zmian chorobowych i aktywnością procesu chorobowego w wybranych dermatozach.
4. Ocena występowania IgE swoistych dla wybranych alergenów, w tym mąki pszennej i żytniej u badanych grupach.
5. Ocena zachowań dietetycznych u chorych z wybranymi chorobami skóry i w grupie porównawczej.

Grupę badaną stanowiło 117 osób w tym: 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). Na wykonanie wszystkich badań i przeprowadzenie ankiet uzyskano zgodę Komisji Etyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr RNN/132/07/KB.

Dla uzyskania szerokiego spektrum danych będących podstawą do analizy powyższej problematyki badawczej Autorka zastosowała następujące metody:

1. Kwestionariusz ankiety, w której respondenci odpowiadali na pytania, jak często jadają wymienione w kwestionariuszu produkty spożywcze i potrawy. W ankiecie uwzględniono grupy produktów spożywczych bezglutenowych, tych, które są naturalnym źródłem glutenu oraz tych, w których gluten jest składnikiem celowo dodawanym w procesie przetwarzania. Pytano o częstotliwość spożycia: pieczywa, mąki, płatków, kasz, makaronów, gotowych potraw zawierających gluten, produktów pochodzenia zwierzęcego, produktów pochodzenia mlecznego, wybranych napojów, przypraw oraz dodatków do potraw.
2. Diagnostykę immunologiczną - 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).

3. Dodatkowo u wszystkich osób z grup badanych i grupy kontrolnej, wykonano badania alergiczne z krwi. Wykonano profil alergologiczny wziewny IgE (IMMUNOBLOT) i profil alergiczny pokarmowy IgE metodą immunoblotu (Euroimmune, Lubeck, Germany).
4. Analizę statystyczną

Wyniki badań zostały przedstawione przejrzysto w rozdziale wyniki w 15 tabelach i na 19 wykresach.

1. Na podstawie diagnostyki immunologicznej:
 - Nie stwierdzono przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej, endomysium mięśni gładkich oraz gliadynie w grupach badanych i grupie kontrolnej.
 - Nie stwierdzono IgE zależnej alergii na mąkę pszenną i żytnią w grupie badanych i grupie kontrolnej.
2. Na podstawie kwestionariusza ankiety stwierdzono statystycznie częstsze deklaracje występowania dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego we wszystkich grupach chorych.
3. Na podstawie oceny częstotliwości spożycia zauważono w badanych grupach osób, statystycznie istotne różnice dotyczące spożycia niektórych (spośród badanych) grup produktów spożywczych:
 - Osoby z pokrzywką istotnie częściej deklarowały, że korzystają z mąk bezglutenowych.
 - Osoby z AZS deklarowały istotnie rzadsze spożycie makaronów glutenowych.
 - Osoby z łuszczycą deklarowały istotnie rzadsze spożycie makaronów glutenowych.
 - Osoby z łuszczycą deklarowały istotnie częstsze spożycie pieczywa bezglutenowego.
 - Osoby z łuszczycą istotnie częściej deklarowały, że nie jadają ryb.
 - Grupa kontrolna istotnie częściej deklarowała spożycie pieczywa cukierniczego oraz ciasta.
 - Grupa kontrolna deklarowała częstsze spożycie mleka oraz jogurtów smakowych.

- Grupa kontrolna deklarowała istotnie częstsze spożycie mięsa oraz gotowych wędlin.
 - Grupa kontrolna deklarowała, że częściej panierują mięso oraz częściej używają panierek będących źródłem glutenu.
4. Na podstawie analizy gradacyjnej stwierdzono, że osoby z badanymi chorobami skóry istotnie rzadziej jadają produkty wysoko przetworzone: pieczywo cukiernicze, ciasta, produkty sero-podobne, pyzy, produkty garmażeryjne, jogurty z dodatkami, gotowe sosy i bułki do hamburgerów, hot-dogów czy zapiekanki.
5. Stwierdzono istotny związek między skupieniami pacjentów wyznaczonych w analizie k-średnich a rozpoznaniem. Wszyscy pacjenci z badanych grup chorych deklarowali:
- rzadsze korzystanie z musztardy, keczupu, gotowych sosów, mieszanek przypraw, kostek rosołowych, panierek;
 - rzadsze spożycie mięsa, gotowych wędlin, produktów podrobowych i garmażeryjnych oraz ryb.

Autorka przedyskutowała wyniki badań z aktualnymi danymi z piśmiennictwa. Całość dyskusji świadczy o dojrzałości Doktorantki do rozwiązywania zagadnień naukowych.

W oparciu o uzyskane wyniki lek. med. Katarzyna Rzakowolska sformułowała pięć wniosków, które logicznie wypływają z wyników przeprowadzonych badań i stanowią wyczerpującą odpowiedź na podjęte cele badawcze.

Wnioski:

Na podstawie wykonanych badań i zebranych danych ankietowych wysunięto następujące wnioski:

1. U pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi z towarzyszącymi objawami z przewodu pokarmowego, konieczne jest przeprowadzenie pełnej diagnostyki w kierunku glutenezależnej enteropatii i nietolerancji glutenu.
2. Pacjenci, którzy podają występowanie objawów z przewodu pokarmowego, nie powinni wdrażać diety bezglutenowej bez odpowiedniej diagnostyki i konsultacji z lekarzem.

3. Pacjenci z chorobami skóry częściej niż osoby zdrowe modyfikują swoją dietę i ograniczają stosowanie niektórych produktów, bez wykonania badań i testów potwierdzających taką potrzebę.
4. Dalsze badania z udziałem dużych grup chorych są konieczne, aby jednoznacznie potwierdzić zasadność stosowania diety bezglutenowej w chorobach zapalnych i autoimmunologicznych bez rozpoznanej gluteno zależnej enteropatii.
5. Wskazana jest edukacja chorych z dermatozami dotycząca zaleceń dietetycznych, u których takie postępowanie ma udokumentowane znaczenie.

Nie mam żadnych zastrzeżeń merytorycznych, dotyczących trafności podjętej problematyki badawczej, doboru metod badawczych ani interpretacji wyników. Cele badań postawiono w sposób jasny a wnioski są odpowiedzią na nie. Praca napisana jest poprawnym językiem bez błędów stylistycznych, występują pojedyncze literówki. Brakuje w spisie treści jedynie spisu tabel i rycin. Te bardzo drobne uchybienia nie rzutują na wysoki poziom merytoryczny pracy.

Doktorantka wykorzystała nowoczesne a przy tym czasochłonne metody badań, dokonała dokładnej analizy i korzystała z właściwie dobranych testów statystycznych. Dobór źródeł ich wykorzystanie świadczy o dużej znajomości tematu. Trafnie dobrane i cytowane piśmiennictwo, głównie w języku angielskim zawiera 377 pozycji. Doktorantka wykazała się dobrą umiejętnością korzystania z bogatej literatury przedmiotu zarówno we wstępie jak i w dyskusji, zręcznie cytując właściwe pozycje piśmiennictwa.

Podsumowując należy stwierdzić, że przedstawiona przez lek. med. Katarzynę Rzadkowolską praca świadczy o samodzielnym wykonywaniu badań, dużym zaangażowaniu do badan naukowych i co najważniejsze wyniki badań mogą być wykorzystane w praktyce w leczeniu różnych dermatoz.

W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o przyjęcie pozytywnie ocenionej pracy jako rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i dopuszczenie lek. med. Katarzynę Rzadkowolską do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 - Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (t. j. Dz. U. z 2018 r. poz. 1668).

Ze względu na szczególną wartość merytoryczną pod względem naukowo-poznawczym, społecznym a zwłaszcza klinicznym i praktycznym zwracam się do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o jej wyróżnienie.

Uzasadnienie wyróżnienia

Za szczególne zalety ocenianej pracy doktorskiej uznaję:

1. Wybranie ciekawego i niezwykle istotnego tematu pracy doktorskiej mającego duże znaczenie zarówno naukowo-badawcze, praktyczne a zwłaszcza kliniczne.
2. Autorka wykazała się bardzo dużą rzetelnością i pracowitością.
3. Badania dotyczące znaczenia diety bezglutenowej w różnych dermatozach pozwolą również na stosowanie odpowiedniej diety oprócz typowego leczenia dermatozy i przyczyni się do lepszych efektów terapeutycznych.
4. Mam nadzieję, że jest to dopiero początek kariery naukowej Doktorantki a dalsze badania w tym niezwykle ciekawym temacie w przyszłości będą pomocne w codziennej praktyce klinicznej.

KIEROWNIK
Katedry Kosmetologii
Dermatologii Estetycznej

prof. dr hab. Barbara Zegarska