

OCENA

Pracy doktorskiej lek. med. MAGDALENY CUBAŁY–KUCHARSKIEJ pt. „WPŁYW ALERGII I NIETOLERANCJI POKARMOWEJ NA STAN KLINICZNY W AUTYZMIE”

Praca obejmuje wszystkie wymagane od rozpraw doktorskich rozdziały, liczy 120 stron tekstu, łącznie ze streszczeniem w języku polskim i angielskim, 143 pozycjami piśmiennictwa oraz 56 tabel i 8 wykresów. Załączony aneks zawiera m. innymi kwestionariusz ankiety, formularz świadomej zgody rodziców, zgodę komisji bioetycznej oraz skalę M_CHAT stosowanej w diagnostyce autyzmu.

Doktorantka podjęła się bardzo trudnego zadania a jednocześnie bardzo ważnego ze względu na zdrowie publiczne. W obszernym 30 str. wstępie przedstawiła definicje, klasyfikację oraz epidemiologię, podkreślając faktyczny wzrost zachorowań, nie tylko wynikający z poprawy diagnostyki autyzmu.

Etiopatogeneza autyzmu jest złożona. Podkreśla się udział czynników epigenetycznych – zarówno genetycznych jak i środowiskowych. Doszukuje się początku zmian chorobowych w mózgu już w życiu łonowym; R.Stoner i inni: „Patches of disorganization In the neocortex of children with autism” N. Engl. J. Med; 2014; 370,13/1209-1219. Natomiast Doktorantka w swoich badaniach, w codziennej pracy z pacjentem zainteresowała się zagadnieniem wiążących autyzm z nietolerancjami pokarmowymi przede wszystkim alergią.

Ma to duże praktyczne znaczenie, ze względu na dość powszechne stosowanie diet eliminacyjnych, najczęściej nieudokumentowane diagnostycznie i nieuwzględniające ewentualne skutki uboczne przy ich długim stosowaniu.

Doktorantka na podstawie piśmiennictwa omówiła trzy teorie próbujące tłumaczyć patomechanizm zaburzeń czynności przewodu pokarmowego prowadzące do alergii i innych nietolerancji pokarmowych w autyzmie.

Są to:

1. teoria wpływu opioidów pokarmowych na mózg
2. teoria zmian zapalnych w przewodzie pokarmowym
3. teoria alergiczna

Wszystkie te teorie podkreślają różnego stopnia związek patogenetyczny w zakresie „osi jelitowo-mózgowej na skutek uszkodzenia jelita w wyniku zapalenia”, dysbiozy /w zakresie mikroflory jelitowej/, zmniejszenie aktywności enzymów np. laktazy,

zwiększoną przepuszczalność na alergeny, zmienione uwalnianie enterohormonów itd.

Analiza bogatego piśmiennictwa nie przemawia za decydującą rolą alergii w patogenezie autyzmu. Podobne obserwacje dotyczą współwystępowania celiakii i autyzmu. Najmniej danych mamy odnośnie nietolerancji pokarmowych nieimmunologicznych np. nietolerancji węglowodanów i brak nt. nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten /NCNG/. W tych przypadkach wprowadzenie diety bezglutenowej wraz z dietą bez FODDMAPS /fermentujące oligo-di –i monosacharydy oraz polioili/ może prowadzić do ustąpienia objawów.

Doktorantka jako główny cel swojej pracy postanowiła odpowiedzieć na pytanie :czy obserwowane u badanych dzieci z autyzmem objawy głównie z przewodu pokarmowego mają związek z alergią lub nietolerancjami pokarmowymi na innym tle.

Cele szczegółowe dotyczą:

- 1/ czy nasilenie alergii u pacjentów z autyzmem na wybrane antygeny środowiska i pokarmowe oceniane przy pomocy paneli swoistych IgE różni się od grupy kontrolnej
- 2/ czy obciążenie rodzinne oraz osobnicze nasilenie objawów alergii były podobne u dzieci z autyzmem i w grupie kontrolnej w ocenie ankietowej?
- 3/ jaki jest udział nietolerancji niealergiczych w manifestacji objawów z przewodu pokarmowego ?
- 4/czy zastosowane interwencje dietetyczne lub inne miały wpływ na przebieg autyzmu ?

Doktorantka realizowała w/wym cele w oparciu o badania przeprowadzone w grupie 121 dzieci autystycznych /110 chłopców i 11 dziewcząt w wieku od 2-13 l/śr. 5l/ Grupę porównawczą stanowiło 111 dzieci nieautystycznych z alergią /62 chłopców i 49 dziewcząt /w wieku od 3-13l/śr.6,4/. Kwalifikacja do grupy badanej i kontrolnej nie budzi zastrzeżeń/. W grupie badanej u 6 pacjentów rozpoznano również jako choroby towarzyszące celiakie/ok. 5%/ a u 4 nietolerancje laktozy/ok. >4%/.

Rozpoznanie autyzmu oparto o skalę M-CHAT. Metodą ELISA zbadano obecność sIgE w surowicy wybranych alergenów wziewnych i pokarmowych.

Badania ankietowe-autorstwa Doktorantki dotyczyły:

1. historii rodzinnej alergii
2. manifestacji klinicznej
3. reakcji na stosowane diety

Zastosowane metody statystyczne nie budzą zastrzeżeń

Wyniki badań:

1. Wyniki badań sIgE wykazały:

a/ podwyższone wyniki dla roztoczy porównywalne u dzieci z autyzmem i grupa porównawcza

b/ mniejsze nasilenie alergii dla: pyłków traw, brzozy, bylicy, psa, kota, konia, alfa-laktoalbuminy, beta-laktoglobuliny, żółtka jaja, soi i jabłka

c/ nie wykazano również różnicy między autyzmem a grupa porównawcza w zakresie alergenów: pleśni, mleka, kazeiny, białka jaja, dorsza, orzecha ziemnego, maki pszenne, ryżu, marchwi, ziemniaka. Alergeny w/wym. wywoływały alergizacje sporadycznie.

2. Wykazano istotnie rzadsze występowanie atopii w rodzinie i alergii u dzieci autystycznych

3. Obserwowane istotnie częstsze występowanie objawów uwarunkowanych zaburzeniami motorycznymi przewodu pokarmowego /m. innymi biegunka, zaparcia/ u dzieci autystycznych sugerują inne mechanizmy np. nietolerancję nieimmunologiczną na węglowodany

4. W nielicznych przypadkach poprawa stanu klinicznego po zastosowaniu wybranych diet bezglutenowej i /lub bezmlecznej/ w zakresie objawów ze strony przewodu pokarmowego, zmniejszenia nasilenia zaburzeń zachowania, stereotypii itd. w okresie nasilenia ekspozycji na alergeny lub immunoterapii swoistej sugeruje wpływ alergii

Omówienie wyników własnych wraz z dyskusją świadczą o dużej znajomości piśmiennictwa przy jednoczesnym krytycznym podejściu w interpretacji badań.

Cele badań, odpowiednio dobrane grupy eksperymentalna i porównawcza, zastosowane metody pozwoliły na wyciągnięcie wyważonych wniosków i jednocześnie wskazały na potrzebę dalszych kierunków badań.

Wartość rozprawy doktorskiej lek. med. Magdaleny Cubala–Kucharskiej można by starać się podsumować:

1. Wyniki pracy przeczą teorii o dominującej roli alergii w patogenezie autyzmu
2. Podkreślają konieczność wykonywania badań zgodnie z standardami w kierunku alergii, celiakii i ukierunkowanego leczenia dietetycznego popartego rozpoznaniem
3. Przestrzegają przed niebezpieczeństwem długotrwałego stosowania różnych diet w zakresie niedoborów składników pokarmowych.
4. Zwracają uwagę na potrzebę badań w kierunku nieimmunologicznych nietolerancji pokarmowych zwłaszcza FODMAP/fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols-fermentujące oligocukry, dwucukry, monocukry i alkohole wielowodorotlenowe /którym obecnie przypisuje się decydującą rolę w zaburzeniach czynnościowych /motorycznych/ przewodu pokarmowego.

Podsumowując ocenę pracy doktorskiej lek. med. Magdaleny Cubała-Kucharskiej pt. „Wpływ alergii i nietolerancji pokarmowych na stan kliniczny w autyzmie jej wartość poznawcza i praktyczna mam zaszczyt wnioskować do Wysokiej Rady Naukowej na Wydziale Wojskowo-Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

5173749 Prof. dr hab. med. JERZY SOCHA
PEDIATRA GASTROENTEROLOG
ul. Chałubińskiego 50
02-226 WARSZAWA
tel. (22) 315-73-72

Prof. dr hab. n. med. mgr. psych. Jerzy Socha