

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Cabały-Kucharskiej

pt.: *"Wpływ alergii i nietolerancji pokarmowych na stan kliniczny w autyzmie"*

Od kilku lat obserwuje się wzrost zaburzeń ze spektrum autyzmu. Prawdopodobnie nie mają one jednego wspólnego czynnika etiologicznego. Zwraca się m.in. uwagę na nieprawidłowości immunologiczne, podkreśla rolę nietolerancji pokarmowych, zwłaszcza glutenu, w zaburzeniach zachowania. Co ciekawe u pacjentów z celiakią oraz alergią pokarmową obserwuje się szerokie spektrum zaburzeń zachowania, od stanów depresji po nadmierne pobudzenie. Dlatego w patogenezie zespołów autystycznych, podobnie jak w celiakii czy alergii pokarmowej, zwraca się uwagę na rolę nieprawidłowo działającego systemu odporności błon śluzowych przewodu pokarmowego co może skutkować wpływem metabolitów przemiany składników pokarmowych na OUN (*Socha J., Cukrowska B. Badania przesiewowe w kierunku celiakii u dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu. Przegl. Gastroenterol 2011*). Jedne z najnowszych badań przeprowadzonych w grupie 560 dzieci z autyzmem w ramach Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment study, wskazują na rolę alergii / nadwrażliwości pokarmowych u dzieci z autyzmem (*Lyall K, i wsp. Asthma and Allergies in Children With Autism Spectrum Disorders: Results From the CHARGE Study. Autism Res. 2015*).

Zagadnienie jest trudne, mało zbadane, uzyskiwane wyniki są rozbieżne. Dlatego też podjęcie przez lek. Magdalenę Cabałę-Kucharską badań nad wpływem alergii i nietolerancji pokarmowych na stan kliniczny w autyzmie jest ze wszech miar interesujące i zasadne

Praca posiada klasyczny dla tego typu prac układ. Liczy 120 stron tekstu i 12 stron załącznika, badania zilustrowano 56 tabelami i 8 wykresami wkomponowanymi w tekst pracy. W załączniku zamieszczono spis tytułów tabel i wykresów, kwestionariusz ankiety, formularz świadomej zgody rodziców oraz wzór skali M-CHAT. Praca opatrzona jest streszczeniem w języku polskim i angielskim, posiada zgodę właściwej Komisji Bioetycznej. Nie podano źródeł finansowania pracy.

Tytuł pracy w pełni odpowiada jej zawartości. We wstępie Autorka pracy dokonuje krótkiego, ale merytorycznego przeglądu najważniejszych danych dotyczących definicji i epidemiologii autyzmu skupiając się następnie na stanie badań nad współzależnością

między autyzmem a tolerancją pokarmową. Wstęp, chociaż jak zwykle w tego typu opracowaniach, jest za obszerny i za szczegółowy ale napisany został z właściwym akcentowaniem najważniejszych dla rozprawy zagadnień, stanowiąc jednocześnie dobre wprowadzenie do uzasadnienia podjęcia badań i celu pracy.

Cel pracy został skonstruowany w sposób logiczny. Podstawowym zadaniem jakie postawiła sobie Autorka rozprawy było poszukiwanie związku obecności alergii z przebiegiem autyzmu (nie do końca rozumiem zdania: czy w badanej grupie dzieci autystycznych występuje szczególne nasilenie alergii?). Dodatkowymi zadaniami były: zbadanie czy wyniki oceny sIgE różnią się u dzieci z autyzmem i dzieci z alergią, analiza obciążenia rodzinnego i osobniczego nasilenia objawów alergii oraz ocena wpływu ekspozycji na alergeny na objawy autyzmu. Kolejną grupą celów pracy obejmowała analizę dolegliwości żołądkowo-jelitowych i interwencji dietetycznych.

W następnym rozdziale przedstawiono scharakteryzowaną pod kątem klinicznym grupę badanych 121 autystycznych dzieci, w wieku 2-13 lat, oraz 111 dzieci z wykluczonym autyzmem a rozpoznaną wcześniej alergią. Opisano kryteria włączenia i wyłączenia z badania. Nie opisano jak kwalifikowano dzieci z alergią – losowo ?, z danego okresu jednego roku?. Nie scharakteryzowano grupy alergicznej (rotoczoowcy, pyłkowcy, pokarmowi ?, leczeni farmakologicznie, odczulani?). Zwraca uwagę, że dokładna analiza chorób towarzyszących u dzieci z autyzmem pozwoliła na stwierdzenie, że aż 16% z nich miało w wywiadzie zakażenia pasożytami lub patogenami przenoszonymi przez zwierzęta. Nie podano jakie choroby towarzyszące występowały w grupie osób bez autyzmu z alergią.

W dalszej kolejności omówiono zastosowane w pracy metody badań. Przeprowadzono badanie porównawcze, oparte na uzyskanych wynikach badań laboratoryjnych i wypełnionej ankiecie. Nie wszystkie dzieci z alergią były ankietowane, także nie wszystkie, jak wynika z tekstu pracy, miały wykluczony autyzm wg. skali M-CHAT. Oceniano wyniki badania specyficznychalergenowo IgE dla powszechnych alergenów wziewnych i pokarmowych. Niepotrzebnie zamieszczono w pracy szczegółowy opis przeprowadzenia tego badania (procedury są standaryzowane) - wszystkie zastosowane metody badań posiadają standaryzacje dla dzieci. Wbrew temu co napisała Autorka pracy panele Euroline i Polycheck jednak nie są do końca równoważne, bowiem różnią się czułością. Metody obliczeń statystycznych nie budzą zastrzeżeń.

Najistotniejszą częścią pracy są wyniki. Liczebność grupy badanej była wystarczająca do przeprowadzenia analizy badań. Prezentacja wyników jest prawidłowa i czytelna. Autorka obszernie, trafnie i w sposób wyważony omówiła uzyskane wyniki, analizując je na tle wyników uzyskanych w innych badaniach. Największym osiągnięciem pracy jest wykazanie istotnie mniejszego nasilenia alergii z zakresie 6 alergenów wziewnych i 5 pokarmowych u dzieci z autyzmem. Wyniki przemawiają przeciw związkowi alergii atopowej z etiologią autyzmu, choć sugerują możliwe współistnienie nietolerancji pokarmowej z autyzmem i potwierdzają możliwy wpływ atopii na stan kliniczny niektórych pacjentów.

Interpretacja wykonanych badań została przedstawiona w krótkiej dyskusji. Tu Autorka w sposób krytyczny dokonała przejrzystej analizy wyników wykazując przy tym dobrą wiedzę w zakresie zagadnień związanych z tematem rozprawy i bardzo dobrze przedstawiła swoje wyniki na tle dostępnych danych z piśmiennictwa. Bardzo dobrze zinterpretowała i skomentowała uzyskane wyniki.

Rozprawę kończy pięć wniosków szczegółowych, w zasadzie odpowiadających na wszystkie postawione cele podjęcia badań i jeden wniosek ogólny.

Autorka umiejętnie wykorzystała 143 pozycje piśmiennictwa. Właściwy pod względem tematycznym dobór literatury świadczy, że była dobrze przygotowana teoretycznie do realizacji postawionego zadania badawczego. Pozycje z ostatnich 5 lat stanowią 34% całego piśmiennictwa. Bibliografia napisana prawidłowo.

Temat poruszony w rozprawie został przedstawiony z właściwymi akcentami ważności. Praca została dobrze zredagowana i napisana dobrym językiem. Autorka praktycznie nie popełniła większej liczby błędów literowych i nomenklaturowych (np. *nieautystyczny alergik*), kilka niezręczności (np. s. 83 – w *Polsce występuje około 160 pyłków traw ...*)

Przedłożoną mi do recenzji rozprawę doktorską lek. Magdaleny Cabały-Kucharskiej oceniam pozytywnie. Praca porusza aktualne i ważne problemy współczesnej neuropedii i alergologii dostarczając nowych, interesujących obserwacji dotyczących znaczenia alergii na przebieg kliniczny autyzmu. Nie mam zasadniczych uwag krytycznych w stosunku do założonego modelu badań, ich przeprowadzenia i interpretacji wyników chociaż można dyskutować czy grupa dzieci a alergią bez autyzmu nie powinna składać się jedynie z alergików pokarmowych albo czy do porównania częstości występowania alergii

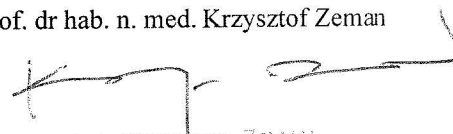
nie byłaby lepsza grupa osób bez zdiagnozowanej jeszcze alergii pokarmowej. To oczywiście byłoby trudniejsze ze względów technicznych.

Praca stanowi samodzielne i oryginalne rozwiązanie zagadnienia naukowego i dowodzi, że w zakresie formowania tematu badawczego jak i jego rozwiązywania Doktorantka osiągnęła już odpowiedni poziom naukowy, wykazując się dobrą wiedzą teoretyczną w reprezentowanej przez siebie dyscyplinie medycznej. Zaprezentowana dyskusja obok części badawczej jest dowodem na osiągnięcie przez Autorkę pracy dojrzałości naukowej, co predysponuje Ją do prowadzenia samodzielnych prac badawczych.

Stwierdzam, że przedłożona do recenzji praca spełnia warunki, jakim powinna odpowiadać rozprawa doktorska w myśl Ustawy o Tytule Naukowym i Stopniach Naukowych. W oparciu o przedstawioną wyżej opinię mam zaszczyt zwrócić się do Rady Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o przyjęcie rozprawy pt. *"Wpływ alergii i nietolerancji pokarmowych na stan kliniczny w autyzmie"* jako rozprawy doktorskiej i dopuszczenie lek. Magdaleny Cabały-Kucharskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łódź, 30 kwietnia 2015 r.

(-) prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman



Prof. dr KRZYSZTOF ZEMAN
specjalista chorób dzieci
immunologii klinicznej i alergologii