

Wydział
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
wpłynęło dn. 2017-09-06
podpis l.dz. 1476
A. Jędrzejewicz

Ocena rozprawy doktorskiej mgr Aleksandry Błońskiej pt. „Wykrywanie niepożądanych reakcji pokarmowych u pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego jako podstawa doboru diety eliminacyjnej”

Zespół jelita nadwrażliwego, przewlekłe i często upośledzające zdolność codziennego funkcjonowania zaburzenie czynności jelita grubego występuje według ostatnich doniesień (A. Ford et al. 2017) u 7 - 16% populacji, szczególnie młodych kobiet.

Patofizjologia tego zespołu nie jest do tej pory dostatecznie poznana a późne zgłaszanie się pacjentów ze swoimi dolegliwościami i trudna diagnostyka powodują, że często rozpoznanie choroby następuje po kilku, kilkunastu latach od pojawienia się choroby.

Autorka rozprawy podkreśla, że kryteria rozpoznania ewoluowały na przestrzeni lat. Ostatnie dane opierają się o modyfikację kryteriów rzymskich IV (Rome IV Criteria) i zostały uwzględniane przy realizacji tej pracy doktorskiej.

Konstrukcja pracy jest typowa dla tego typu opracowań i zawarta została na 116 stronach.

Autorka we „Wstępie” przedstawia charakterystykę zespołu jelita drażliwego z epidemiologią – dane dotyczące Europy i Polski. Niezwykle ważne z punktu widzenia praktycznego i dowodzące dobrej znajomości tematu przez mgr Aleksandrę Błońską jest wyeksponowanie w części dotyczącej diagnostyki różnicowej kryteriów wykluczających rozpoznanie zespołu jelita nadwrażliwego. Dotyczy to tzw. objawów alarmowych, które należy uwzględnić w celu uniknięcia dramatycznych pomyłek diagnostycznych.

Doktorantka zwraca uwagę na patogenezę zespołu jelita nadwrażliwego, eksponuje znaczenie czynników genetycznych, psychoemocjonalnych, środowiskowych, dysfunkcji osi żołądkowo-jelitowej.

W ostatniej części wstępu zwraca uwagę fakt, że czynnikiem wyzwalającym zaburzenia osi mózgowo-jelitowej mogą być czynniki zapalne. Wśród czynników zapalno-immunologicznych, w opinii Autorki, szczególną rolę przypisać należy zmianom o typie przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego (SIBO) – prowadzą one do zakłócenia pasażu jelitowego, a w konsekwencji do zaburzeń trawienia i wchłaniania.

Autorka podkreśla także, że dla obrazu klinicznego zespołu jelita nadwrażliwego należy wymienić czynniki żywieniowe (nadwrażliwość pokarmową, nietolerancje pokarmowe, alergię pokarmową). Rzetelne podłoże teoretyczne prowadzonych przez Doktorantkę badań opiera się między innymi o cytowaną przez mgr Aleksandrę Błońską pracę (Ghoshal U. C. et al., 2017).

W kolejnej części rozprawy w rozdziale 1.6 „Leczenie zespołu jelita nadwrażliwego” przedstawione zostały opcje terapeutyczne zespołu jelita nadwrażliwego. Konsekwentnie omówiono podstawy leczenia farmakologicznego w relacji do postaci biegunkowej i zaparciowej omawianej jednostki chorobowej uwzględniając patogenezę i zależności psychologiczne.

W kolejnym fragmencie tej części pracy wykazano szczególne znaczenie nietolerancji pokarmowej oraz wskazane przez Autorkę jako metody alternatywne – stosowanie probiotyków ale także aktywność fizyczna czy działanie psychologiczne (terapia behawioralna). Wydaje się, że godny podkreślenia jest fakt udziału olejku miętowego w terapii (Cash B. D. et al., 2016).

Alergie pokarmowe wymagają także uwzględnienia niedoborów, nietolerancji enzymatycznych, szczególnie nietolerancji laktozy.

Konkluzja tej części pracy sprowadza się do stwierdzenia, że suma prezentowanych mechanizmów podkreśla konieczność stosowania złożonego podejścia do badanej jednostki chorobowej.

Jakkolwiek zespół jelita nadwrażliwego jest traktowany głównie jako schorzenie czynnościowe złożoność patogenezы doprowadziła do przedstawienia w rozdziale 2 założeń, które stanowią przesłankę do podjęcia przez Kandydatkę własnych badań.

Celem badań była ocena: częstość występowania wzrostu immunoglobuliny G zależnej od wrażliwości pokarmowej, ocenę zależności między modelem spożycia nietolerowanych pokarmów a występowaniem dolegliwości, obiektywizacja zmian czynnościowych poprzez ocenę czasu pasażu ustno-kątniczego wreszcie, wpływu diety eliminacyjnej na nasilenie dolegliwości u populacji chorych.

W rozdziale „Materiał” przedstawiona została charakterystyka pacjentów – grupa badana obejmowała 90 osób ze zdiagnozowanym zespołem jelita nadwrażliwego (w tym 61 kobiet, 29 mężczyzn). Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych klinicznie osób, dobranych pod względem wieku i płci.

Badania kwalifikacyjne wiązały się ze znajomością kryteriów włączenia, które przedstawione zostały jako objawy IBS w skali 10 punktowej (z wartością włączenia powyżej 6 punktów) oraz kryteria wyłączenia zgodne z obecnie obowiązującymi zasadami (A. C. Ford et al., 2017). Badania zostały przeprowadzone zgodnie z uchwałą Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi (vide „Aneks”).

Następnie Autorka prezentuje „Metody badań” – potwierdzają one rzetelność prowadzonych badań (podmiotowych, przedmiotowych jak i uzupełniających badań diagnostycznych – badania endoskopowe, badania laboratoryjne).

Podstawą wykorzystania w pracy uzyskanych wyników były badanie alergii opóźnionej IgG-zależnej oraz badanie czasu pasażu ustno-kątniczego (zestawem Gastrolyser Gastro plus firmy Bedford). Pacjenci byli podani badaniom ankietowym, za pomocą kwestionariusza, gdzie oceniano skalę lęku Hamiltona oraz nasilenie objawów depresji przy użyciu skali depresji Becka.

Autorka zaproponowała także leczenie z wykorzystaniem modyfikacji diety jako podstawowego narzędzia terapii po wykonaniu testów *food detective* i eliminację wszystkich nietolerowanych produktów na okres 12 tygodni przed przystąpieniem do badań.

Taka konstrukcja zaleceń żywieniowych oraz prowadzenie self-control (dzienniczka żywieniowego) daje możliwość obiektywizacji modyfikacji wyników żywienia i opracowania statystycznego tych danych.

Kolejny rozdział 4.9 poświęcony jest analizie statystycznej przeprowadzonej w zróżnicowany sposób, co umożliwiło obiektywizację analizy zmian obserwowanych danych. Za istotne statystycznie uznano różnice pomiędzy średnimi (lub częstościami) oraz zależności pomiędzy zmiennymi, dla których obliczona wartość testu była równa lub większa od wartości krytycznej odczytanej z odpowiednich tablic przy właściwej liczbie stopni swobody i prawdopodobieństwie błędu $p < 0.05$.

W rozdziale 5 (29 stron) zaprezentowane zostały „Wyniki badań” w postaci rycin (40) oraz tabel (34), z których większość umieszczona została w aneksie. Badania zostały przeprowadzone w 3 grupach (pacjenci z postacią biegunkową, zaparciową i

mieszana). W badanych grupach stwierdzono występowanie obecności przeciwciał przeciwko białkom zbóż, mleka krowiego, jaj, ale także orzechów, warzyw i owoców.

Godne wyeksponowania jest, że wyniki uzyskane we wszystkich postaciach klinicznych zespołu jelita nadwrażliwego były zbliżone), co dowodzić może podobnych mechanizmów patogenetycznych badanej jednostki chorobowej, ale w odniesieniu do zmiennego obrazu klinicznego może stanowić czynnik inspirujący do dalszych badań.

12-tygodniowa dieta eliminacyjna we wszystkich badanych grupach doprowadziła do istotnej poprawy obrazu klinicznego, a u części badanej populacji dolegliwości ustąpiły.

Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę, że w opisach uwzględniono wartości różnic istotnych statystycznie badanych parametrów, jednak same ryciny przedstawiały tylko wartości wyrażano liczbowo (bez podania różnic między nimi), co utrudnia obiektywną ocenę badanych wartości z tego względu, że ryciny nie zawsze umieszczane są na tej samej stronie w stosunku do omawianych badań. Ten niedostatek w tej części pracy nie zmniejsza jej wartości, a fakt podkreślania rzetelnej oceny czynników wykluczających pozwala jednak na ujednoczenie badanych grup.

W rozdziale „Dyskusja” ujętym na 11 stronach Autorka omawia definicję zaburzeń czynnościowych w kontekście najnowszych doniesień literaturowych, zwraca także uwagę na rolę czynnika biologicznego w wyzwalaniu objawów jelita nadwrażliwego. Dotyczy to nie tylko zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego, ale także nietolerancji pokarmowej czy współistniejących stanów zapalnych.

Znaczenie ma połączenie między czynnością jelita a czynnością ośrodkowego układu nerwowego stąd słusznie Autorka podkreśla współistnienie zaburzeń psychoemocjonalnych i czynnościowych przewodu pokarmowego.

W opinii Doktorantki, istotnym elementem może być intensyfikacja badań uzupełniających poznanie mechanizmów prowadzących do istotnej dysfunkcji jelita, dotyczy to badania cytokin prozapalnych takich jak interleukina 1, interleukina 6, ale także zmiany aktywności receptorów dla poszczególnych mediatorów stanu zapalnego.

Doktorantka zwraca także uwagę na występowanie dysfunkcji układu hormonalnego jak i układu immunologicznego, wreszcie mikrobiomu człowieka w badanej jednostce chorobowej.

Element nowości w prezentowanej publikacji stanowi stwierdzenie, że stan emocjonalny człowieka może być uwarunkowany modelem odżywienia, stąd diety eliminacyjne po odpowiednio przeprowadzonej diagnostyce wykluczającej warunkują

skuteczność stosowanej terapii. Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę, że ostatnie zdanie „Dyskusji” sprawia wrażenie nie dokończonego.

W rozdziale VII przedstawione zostały sformułowane wnioski uzyskane z analizy omawianych wyników. Odpowiadają one celom pracy. Aplikacyjne znaczenie uzyskanych wyników wzrasta przy uwzględnieniu związku czasowego między spożyciem nietolerowanych produktów a stosowaniem diety eliminacyjnej oraz szerokie występowanie swoistych przeciwciał klasy IgG (58.9%) skierowane przeciwko białkom zbóż, mleka i jaj.

Kandydatka podkreśla również, że zmiany mikrobiomu jelitowego mogą być czynnikiem dysregulacji układu immunologicznego a także ośrodkowego układu nerwowego, w tym zmian stanu emocjonalnego człowieka warunkowanego modelem odżywiania.

Doktorantka w części VIII przedstawia streszczenie pracy w języku polskim, a rozdział IX to streszczenie w języku angielskim.

W rozdziale X ujęto doskonale dobrany przegląd piśmiennictwa dotyczącego badanych zagadnień w ilości 256 pozycji anglojęzycznych i polskich (w większości publikowanych w ostatnim pięcioleciu).

W podsumowaniu stwierdzam, że prezentowana do oceny praca mgr Aleksandry Błońskiej pt. „Wykrywanie niepożądanych reakcji pokarmowych u pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego jako podstawa doboru diety eliminacyjnej” jest opracowaniem wartościowym, wynikającym z rzetelnie przeprowadzonych badań, a także ważnym z punktu widzenia licznej populacji chorych i spełnia wszystkie ustawowe warunki umożliwiające wdrożenie dalszego postępowania zmierzającego do uzyskania przez Autorkę stopnia doktora.

W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o kontynuację dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik Katedry i Kliniki
Gastroenterologii,
Dietetyki i Chorób Wewnętrznych
Prof. dr hab. Marian Grzymisławski