

Zabrze, 07.09.2020 r.

Prof. dr hab. n. med. Alicja Grzanka
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Bernadetty Siergiejko pt. *Oskrzelowy test prowokacyjny z alergenem – dwutygodniowa obserwacja zmian w zakresie FEV1 oraz PEF po inhalacji alergenu*

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Bernadetty Siergiejk

o pt. *Oskrzelowy test prowokacyjny z alergenem – dwutygodniowa obserwacja zmian w zakresie FEV1 oraz PEF po inhalacji alergenu* przygotowanej pod kierunkiem dr hab. n. med. Ewy Świeboczek została przeprowadzona zgodnie z treścią pisma Dziekana Kolegium Nauk o Zdrowiu, prof. dr hab. n. med. Sławomira J. Terlikowskiego w oparciu o Uchwałę Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 25.06.2020 r.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Bernadetty Siergiejk

o stanowi oryginalne opracowanie oceniające wpływ jednorazowej inhalacji alergenu na wybrane wskaźniki czynności układu oddechowego podczas dwutygodniowej obserwacji.

Doktorantka podjęła się trudnego z klinicznego punktu widzenia zadania. Testy inhalacyjne z alergenami wykonuje się znacząco rzadziej niż nieswoiste testy prowokacyjne. Są przede wszystkim przeprowadzane w rozpoznawaniu astmy zawodowej dla celów orzecznich, choć stanowią ważne narzędzie badawcze, umożliwiające wniknięcie w patofizjologię astmy. Odpowiedź dróg oddechowych na alergeny jest znacznie bardziej złożona (w porównaniu do działania innych bodźców prowokacyjnych) i co ważniejsze nadal pozostaje do wyjaśnienia. U wielu chorych na astmę stwierdza się nadwrażliwość na określone alergeny, a ciągła ekspozycja na alergen może prowadzić do ciężkiej postaci tej choroby. Z drugiej strony u przeważającej części uczulonych osób nie rozwija się astma.

W związku z powyższym uznaję temat rozprawy za zasadny. Muszę również podkreślić, że badania zostały przeprowadzone pod kierunkiem cenionej i znanej w środowisku naukowym alergologów, zwłaszcza w zakresie tematu tej rozprawy, Pani dr hab. med. Ewy Świebockiej.

Rozprawa liczy 103 strony i dzieli się na typowo przyjęte dla dysertacji rozdziały.

Wstęp wprowadza do tematu rozprawy, jego treść jest właściwie dobrana do celu rozprawy i stanowi podstawę teoretyczną dla zaproponowanych w rozprawie metod badań. Doktorantka dokonała przeglądu literatury na temat testów prowokacyjnych oraz pomiaru stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FENO), wykazując się w nim znajomością piśmiennictwa, które zostało odpowiednio dobrane.

Cele rozprawy są prawidłowo określone i znajdują uzasadnienie we wcześniejszych częściach rozprawy. Zostały podzielone na dwie grupy (cel główny i cele dodatkowe). Głównym celem badań Doktorantki była ocena czasu trwania zmian w zakresie FEV1 i PEF po jednorazowej ekspozycji oskrzeli i płuc na alergen, na który osoba badana jest uczulona. Dodatkowo poddano analizie zmiany stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym 8 godzin oraz 2, 4 i 14 dni po prowokacji alergenem, a także wpływ stężenia swoistych IgE w surowicy na model odpowiedzi oskrzelowej i czas trwania obturacji.

Materiał badania obejmował 50 osób. W grupie badanej poddano analizie 35 osób uczulonych na pospolite alergeny wziewne. Grupę kontrolną stanowiło 15 osób wybranych w oparciu o stężenie poniżej 0,35 kU/l swoistych przeciwciał IgE skierowanych przeciwko badanym alergenom. Nie mam wątpliwości co do sposobu kwalifikacji do poszczególnych grup, przejrzyście przedstawionego w formie tabeli.

Metody zastosowane w procesie badawczym, w tym również analiza statystyczna wyników, zasługują na uznanie. Schemat badania został przedstawiony przejrzyście w formie tabeli. Podkreślenia wymaga zastosowanie testu prowokacji alergenem, który dotychczas nie doczekał się standaryzacji i w różnych ośrodkach wykonywany jest według odmiennych protokołów. Badania Doktorantki stanowią więc kolejny wkład w analizę wykorzystania tego narzędzia badawczego. Dodatkową wartością zaproponowanego modelu badawczego było uzupełnienie testów prowokacji alergenowej o oznaczenia FENO oraz oparcie go o wcześniejsze wyniki badań w zakresie tego tematu. Niewątpliwą zaletą tej rozprawy było zastosowanie spirometru osobistego (minisprometr PIKO-1) umożliwiającego pomiar FEV1 w warunkach domowych każdego dnia przez 14 dni. Doktorantka przedstawiła pozycje w piśmiennictwie uzasadniające wybór tego urządzenia.

W diagnostyce uczulenia posłużono się oznaczeniami stężenia swoistych dla alergenów przeciwciał klasy IgE w surowicy przy użyciu testu immunoenzymatycznego (PolyCheck, Niemcy). W analizie statystycznej znalazły się nie tylko informacje o zastosowanych testach, ale również ich uzasadnienie. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę właściwej Komisji Bioetycznej (skan tej zgody został zawarty w rozprawie).

Wyniki dysertacji zostały czytelnie przedstawione. Ich opis stanowi najobszerniejszy rozdział w rozprawie. Wyniki przedstawione w tekście nie powtarzają się w tabelach i w rycinach, tylko wzajemnie uzupełniają się. Zaprezentowanie licznych rycin (38) i tabel (18) świadczy o obszerności zgromadzonego materiału oraz ułatwia czytelnikowi analizę uzyskanych wyników. Zgodnie z zasadami dobrej praktyki opracowań naukowych podpisy zamieszczono nad tabelami i pod rycinami. Wyniki dokumentują osiągnięcie celów rozprawy. Doktorantka prawidłowo posłużyła się danymi uzyskanymi z analiz statystycznych.

Stwierdzono, że w grupie badanej obniżenie FEV1 było istotne statystycznie w każdym ocenianym punkcie czasowym: po 15 minutach od podania kolejnych stężeń badanego alergenu w trakcie prowokacji, a potem co godzinę po zakończeniu wszystkich inhalacji alergenu, aż do 8 godzin. Analiza wyników z 14 dni pomiarów potwierdziła, że zmiany FEV1 utrzymują się dłużej niż 8 godzin, a w grupie z odpowiedzią dwufazową (wczesną i późną reakcją) były istotnie obniżone w stosunku do wartości wyjściowych przez 14 dni. W grupie kontrolnej zmiany FEV1 były nieistotne statystycznie do 8 godzin po prowokacji. Dalsze monitorowanie grupy kontrolnej wykazało, ku zaskoczeniu Doktorantki, stopniowe obniżanie FEV1 w stosunku do wartości wyjściowej, które od 3 dnia obserwacji przyjęło znamienność statystyczną. Różnice istotne statystycznie pomiędzy całą grupą badaną, a kontrolną były odnotowywane do 3 dni po wykonaniu testu prowokacyjnego.

Wykazano także, że im wyższe było stężenie w surowicy przeciwciał IgE skierowanych przeciwko alergenowi użytemu do prowokacji, tym odpowiedź oskrzeli była bardziej nasiloną, uwzględniając zarówno wskaźniki spirometryczne, jak i wyniki FENO, w tym czas utrzymywania się ich podwyższonych wartości, a także występowanie reakcji późnej.

Wyniki tej dysertacji potwierdzają wcześniejsze badania, przeprowadzone również w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku, wskazujące na zależność reakcji drzewa oskrzelowego od nasilenia nadwrażliwości IgE-zależnej na określone alergeny. A zatem do niewątpliwych zalet ocenianej rozprawy należy zwrócenie uwagi na istotny praktyczny aspekt z punktu widzenia bezpieczeństwa wykonywania testów prowokacji alergenem: osoby z dużymi stężeniami swoistych IgE w surowicy wymagają szczególnej uwagi i dłuższego

monitorowania czynności płuc, gdyż w tej grupie Doktorantka wykazała bardziej znaczący wpływ prowokacji alergenem na wartość FEV1 oraz dwufazowy przebieg zmian tego wskaźnika. Występowanie późnej reakcji astmatycznej, na którą składa się nie tylko skurcz oskrzeli (występujący we wczesnej reakcji), ale również proces zapalny, może przemawiać za związkiem pomiędzy stopniem atopii a ryzykiem wystąpienia astmy/nadreaktywności oskrzeli.

Dyskusję Autorka przeprowadziła krytycznie i zgodnie z wynikami własnych badań. Dokonała analizy własnych wyników w porównaniu do uzyskanych przez innych autorów. Rozdział ten przedstawia kolejne tabele wyników, które powinny być zamieszczone w rozdziale *Wyniki*. Rozdział *Dyskusja* wskazuje na dobrą orientację Doktorantki w literaturze dotyczącej przedmiotu rozprawy. Nadwrażliwość na alergeny stanowi uznany czynnik rozwoju astmy u dzieci i dorosłych. Badania przeprowadzone przez Doktorantkę dokumentują tę opinię. Wyniki tej dysertacji wskazują, że reakcja drzewa oskrzelowego może zależeć od nasilenia nadwrażliwości IgE-zależnej na określone alergeny. A zatem przeprowadzone badania mogą wskazywać, że istnieją progowe wartości nadwrażliwości na alergen dla występowania objawów ze strony dróg oddechowych w przypadku ekspozycji na duże/powtarzające się stężenia alergenów.

Wnioski przedstawione przez Doktorantkę wypływają z wyników, logicznie odnoszą się do postawionych celów badawczych i weryfikują postawione w rozprawie hipotezy badawcze.

Rozprawę kończą streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spis piśmiennictwa. Piśmiennictwo zostało starannie przygotowane i trafnie dobrane. Obejmuje 157 pozycji, w tym 12 publikacji zrealizowanych w Ośrodkach w Białymstoku, a także najważniejsze prace historyczne z zakresu badanego tematu. Rozprawa jest uzupełniona o opis skrótów oraz spis rycin i tabel.

Do uwag zaliczam zbyt skąpą charakterystykę grupy badanej i grupy kontrolnej (np. dotyczącą historii dolegliwości i chorób, palenia tytoniu, wywiadu rodzinnego itd.). Ograniczenia badania obejmują stosunkowo małą grupę badaną i kontrolną, co najpewniej wynikało z czasochłonności wykonywanych badań. Mało liczna grupa kontrolna nie stanowi istotnego ograniczenia tej pracy, ponieważ zasadniczym celem pracy była ocena czasu trwania zmian w zakresie sformułowania wskaźników czynności płuc po ekspozycji na alergen u osób uczulonych. Nie pozwoliło to jednak na sformułowanie jednoznacznych wniosków, czego z resztą Doktorantka nie uczyniła. Doceniam, że Doktorantka wzięła pod

uwagę konieczność wprowadzenia grupy kontrolnej, a ciekawe przypadki z tej grupy opisała w *Dyskusji*.

Podsumowując, przedstawiona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych ma cechy oryginalnego rozwiązania problemów badawczych przedstawionych przez Doktorantkę w rozdziale *Cel pracy*. Badania zostały prawidłowo zaplanowane i zrealizowane z wykorzystaniem adekwatnych metod badawczych. Założenia i cele rozprawy zostały zrealizowane w całości, świadcząc o umiejętnościach lek. Barnadetty Siergiejko w zakresie planowania, organizowania i prowadzenia badań naukowych. Wybór przedmiotu badawczego jest zasadny, a uzyskane wyniki wnoszą wartości poznawcze i mogą być wykorzystane w praktyce. Na podkreślenia zasługuje niezwykle staranne przygotowanie rozprawy pod względem graficznym.

Po zapoznaniu się i analizie rozprawy doktorskiej lek. Bernadetty Siergiejko pt. *Oskrzelowy test prowokacyjny z alergenem – dwutygodniowa obserwacja zmian w zakresie FEV1 oraz PEF po inhalacji alergenu*, mając na uwadze ogrom pracy włożony w przeprowadzenie badań (testy prowokacyjne są bardzo czasochłonne oraz wymagają współpracy z pacjentem, a w związku z tym zaangażowania osoby badającej) oraz spełnienie wymogów formalnych stawianych rozprawom doktorskim, wnioskuję o dopuszczenie Pani Bernadetty Siergiejko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Aligja Gzanka