

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. med. Michała Rożańskiego pt.: „*Alergia kontaktowa na hapteny u dorosłych chorych na atopowe zapalenie skóry*”

Rozprawa doktorska lek. med. Michała Rożańskiego dotyczy bardzo ciekawego problemu klinicznego, tj. oceny częstości występowania alergii kontaktowej u chorych na atopowe zapalenie skóry (AZS) w powiązaniu z wybranymi parametrami klinicznymi i laboratoryjnymi. AZS jest genetycznie uwarunkowaną dermatozą zapalną o przewlekłym i nawrotowym charakterze. Etiologia choroby jest wieloczynnikowa a jej patomechanizm nie został w pełni wyjaśniony. Istnieją dwie główne hipotezy określające korelacje między zaburzeniami bariery naskórkowej a alergią atopową u chorych na AZS. Pierwsza z nich uznaje, że zaburzenia immunologiczne mają charakter pierwotny a nieprawidłowości funkcji bariery naskórkowej są wtórne i rozwijają się w wyniku miejscowego stanu zapalnego powstającego po ekspozycji na uczulające alergen. Druga z hipotez określa zaburzenia wewnątrzpochodne prowadzące do dysfunkcji bariery naskórkowej jako element pierwotny, natomiast zapalenie immunologiczne jako element wtórny, rozwijający się na skutek ułatwionej penetracji alergenów i antygenów bakteryjnych. Obecnie wyróżnia się alergiczną postać AZS (zewnątrzpochodna), która często współistnieje z innymi chorobami atopowymi a

u chorych stwierdza się zwiększone stężenie IgE w surowicy, obecność swoistych IgE skierowanych przeciwko antygenom wziewnym i pokarmowym oraz eozynofilię. Drugim, znacznie rzadszym podtypem, jest niealergiczna (wewnątrzpochodna) postać AZS, w przebiegu której nie udaje się wykazać udziału znanych alergenów. Obie postaci choroby charakteryzuje przewlekły proces zapalny i podobny obraz kliniczny a różnice wynikają głównie z profilu uwalnianych cytokin i rodzaju komórek zaangażowanych w mechanizmy odpowiedzi immunologicznej.

Częstość występowania alergii kontaktowej w tej grupie chorych jest w literaturze różnie oceniana. Istnieją prace podkreślające jej podwyższone ryzyko i takie które wskazują, że współistniejące zaburzenia odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego sprawiają, że ryzyko jest niższe. Zagadnienie to jest ważne nie tylko z punktu widzenia poznawczego ale również istotne dla medycyny klinicznej, ponieważ ma wpływ na możliwość skutecznego postępowania terapeutycznego a zwłaszcza zapobiegania kolejnym zaostrzeniom choroby.

Przedstawiona do oceny rozprawa została zredagowana w sposób typowy. Obejmuje 127 stron tekstu, została podzielona na 7 rozdziałów, zawiera 41 przejrzystych tabel, 25 niezwykle dopracowanych pod względem graficznym rycin i 346 aktualnych i prawidłowo dobranych pozycji piśmienniczych, głównie anglojęzycznych. Praca napisana jest w sposób zwięzły, syntetyczny, jest dobrze przygotowana zarówno pod względem konstrukcji zadania naukowego, jak i prezentacji uzyskanych wyników.

W poprawnie napisanym wstępie Autor omawia złożone czynniki patogenetyczne AZS, przedstawia epidemiologię i różnorodny obraz kliniczny choroby, omawia dysfunkcje układu immunologicznego oraz patomechanizm kontaktowego zapalenia skóry. W rozdziale tym Doktorant umiejętnie i kompetentnie wprowadza czytelnika w problematykę przedmiotu badań i uzasadnia motywację prowadzonych dociekań, których głównym celem była ocena przydatności klinicznej badań alergii kontaktowej na hapteny u chorych na AZS.

Uważam, że Doktorant wybrał interesujący i nadal aktualny temat badawczy a założenia i cele pracy są właściwie opracowane. Na podkreślenia zasługuje również fakt, że niewiele jest badań, które w tak skrupulatny i wyczerpujący sposób oceniają poszczególne parametry kliniczne i laboratoryjne oraz występujące pomiędzy nimi korelacje. Projekt badawczy uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, wypełnił więc warunek zgodności planowanego badania z normami bioetycznymi i prawnymi.

Materiał do badań stanowiła grupa 103 dorosłych chorych na AZS, którzy spełniali kryteria diagnostyczne wyprysku atopowego. U wszystkich pacjentów bardzo szczegółowo oceniano poszczególne aspekty klinicznego obrazu choroby a także alergię kontaktową na 37 haptenów, alergię IgE zależną na 10 białkowych alergenów powietrznopochodnych oraz stężenie całkowitego IgE. Rezultaty pracy poddane były szczegółowej analizie statystycznej.

Wyniki badań wskazują, że u 50.5% chorych stwierdzono co najmniej jeden dodatni wynik naskórkowego testu płatkowego (NTP), najczęściej będący reakcją na kontakt z siarczanem niklu, dwuchromianem potasu, chlorkiem palladu i chlorkiem kobaltu. Na podkreślenie zasługuje fakt, że u żadnego z badanych nie odnotowano dodatniego wyniku NTP na alkohole wełny (lanolina) a także miejscowe preparaty kortykosteroidowe. Co więcej, były to głównie odczyny o słabym nasileniu. U większości chorych dodatnie wyniki dotyczyły jednego (32.7%) lub dwóch alergenów (11.5%). W przypadku siarczanu niklu, dodatnie wyniki NTP istotnie częściej obserwowane były w grupie kobiet aniżeli mężczyzn i występowały częściej w grupie kobiet noszących kolczyki. Co ciekawe, dodatnie wyniki częściej odnotowano również w grupie osób często myjących ręce.

Z klinicznego punktu widzenia ciekawym spostrzeżeniem jest fakt, że u pacjentów u których stwierdzono pozytywny rodzinny/osobniczy wywiad atopowy, fałd Dennie-Morgana, podwyższone stężenie IgE w surowicy, dodatnie wyniki SPT z alergenami

powietrzopochodnymi, skłonność do zakażeń lub zapalenie spojówek obserwowano statystycznie istotny niższy odsetek dodatnich wyników NTP w porównaniu do grupy chorych, u których powyższe objawy nie były obecne. Odwrotne spostrzeżenie dotyczyło rogowacenia mieszkowego, które częściej obecne było u osób z dodatnimi wynikami NTP.

W kolejnym etapie badań Autor wnikliwie oceniał korelacje pomiędzy obecnością poszczególnych składowych SCORAD, charakterem, lokalizacją i rozległością zmian skórnych, przebiegiem AZS a występowaniem dodatnich i ujemnych wyników NTP.

Prezentacja wyników pracy nie budzi żadnych zastrzeżeń a szerokie ich omówienie świadczy o dużej znajomości przedmiotu i praktycznym doświadczeniu Doktoranta w nakreślonym problemie.

W dyskusji, liczącej 21 stron, Autor porównuje uzyskane przez siebie wyniki z danymi z literatury. W rozdziale tym lek. med. Michał Rożański podjął wyważoną polemikę z poglądami innych autorów. Wskazuje, że na wyniki NTP wpływ ma stan kliniczny pacjenta i charakter zmian skórnych, wydolność bariery naskórkowej, mutacje genu filagryny, ekspozycja na hapteny (również narażenie zawodowe), subiektywna ocena i doświadczenie osoby diagnozującej zmiany oraz stosowana terapia. Lekarz medycyny Michał Rożański podkreśla, że na wynik NTP ma również czas odczytu, stąd też pojawia się pytanie czy w badanej grupie Doktorant odnotował jakiejkolwiek różnice pomiędzy odczytami po 96 i 168 godzinach? Zastanawiam się także jaka była przyczyna rezygnacji ze standardowego odczytu po 48 i 72 godzinach od założenia testu naskórkowego? Ponadto w pracy nie ma wyników badanej alergii IgE zależnej na 10 białkowych alergenów powietrzopochodnych.

Rozprawę kończy 6 wniosków, które wynikają z przeprowadzonych badań i odpowiadają na postawione w celach pracy pytania. Wnioski zostały sformułowane w sposób logiczny i ostrożny. W mojej ocenie, szczególną wartość praktyczną posiadają wnioski: 3, 4 i 6, które podkreślają, że diagnostyka alergii kontaktowej na hapteny ma istotne znaczenie

kliniczne, bowiem wskazuje na dobór postępowania profilaktycznego, zwłaszcza w grupie kobiet z wewnątrzpochodną postacią choroby i dominacją zmian skórnych w okolicy szyi, które często myją ręce. Ponadto, dysfunkcja bariery naskórkowej przejawiająca się wzmożoną suchością skóry i jej lichenifikacją może być czynnikiem predysponującym do rozwoju alergii wieloważnej manifestującej się nasilonymi odczynami po kontakcie z haptenem.

Przedstawiona dysertacja stanowi samodzielne i rzetelne opracowanie badawcze, przeprowadzone zgodnie z obowiązującymi wymogami. Drobne, aczkolwiek bardzo liczne edytorskie uchybienia, które z obowiązku recenzenta omówiłam z Autorem, w niczym nie zmieniają wysokiej wartości rozprawy.

Reasumując należy stwierdzić, że opracowanie redakcyjne pracy jest poprawne, rozprawa napisana jest w sposób przejrzysty, w oparciu o aktualne pozycje z piśmiennictwa, dobrze tematycznie dobranego. Wszystkie elementy dysertacji świadczą o dobrym zapoznaniu się Autora z literaturą dotyczącą obranego tematu a krytyczna i wnikliwa analiza własnych wyników w porównaniu z danymi piśmiennictwa wskazuje na szeroką wiedzę Doktoranta.

Podjęcie ciekawego problemu badawczego, przygotowanie materiału klinicznego, dobór odpowiednich metod badawczych, umiejętna interpretacja uzyskanych wyników świadczą o znakomitym przygotowaniu merytorycznym Autora. Jest to niewątpliwa zasługa promotora – prof. dr hab. n. med. Zbigniewa Samochockiego, który jest niekwestionowanym autorytetem w zakresie problematyki chorób alergicznych skóry a Jego wiedza, doświadczenie i rzetelność naukowa budzi powszechny szacunek.

Przedstawiona dysertacja stanowi samodzielne i bardzo dobre opracowanie badawcze, przeprowadzone zgodnie z obowiązującymi wymogami. Rozprawa lekarza medycyny Michała Rożalskiego pt.: „Alergia kontaktowa na hapteny u dorosłych chorych na atopowe zapalenie skóry” odpowiada merytorycznym i formalnym wymogom stawianym pracom na

stopień doktora nauk medycznych. Spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.).

W związku z powyższym mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lekarza medycyny Michała Rożańskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Łódź, dnia 12 listopada 2021 roku.

prof. dr hab. n. med.
ANNA WOŹNIAKKA
specjalista dermatolog-wenerolog
7004608 TEL. 606 506 881