

## **Ocena Rozprawy Doktorskiej**

**Lek. Michał Rożański**

### **Alergia kontaktowa na hapteny u dorosłych chorych na atopowe zapalenie skóry.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

**Atopowe zapalenie skóry (AZS)** jest przewlekłą i nawrotową dermatozą zapalną, rozpoznawaną bardzo często, zwłaszcza w populacji dziecięcej.

Aczkolwiek, jak wiadomo jest to choroba, której pierwsze objawy pojawić mogą się zdecydowanie później, a mianowicie, w okresie wczesnej, jak też późnej dorosłości („late onset atopic dermatitis”). Możliwy jest również bardzo późny początek AZS, czyli nawet po 60 roku życia pacjenta („very late onset atopic dermatitis”). Choroba ta zaliczana jest do rodziny chorób atopowych, podobnie jak astma oskrzelowa lub alergiczny nieżyt nosa i spojówek, o całorocznym, lub sezonowym przebiegu klinicznym. Natomiast zgodnie z aktualnym stanem wiedzy AZS to wielonarządowy proces chorobowy, w przebiegu którego objawy stanu zapalnego mogą dotyczyć wielu, niezwiązanych z atopią narządów oraz układów. U pacjentów cierpiących na AZS istnieje wyraźnie zaznaczone ryzyko rozwoju rozmaitych problemów klinicznych w zakresie układu sercowo-naczyniowego, chorób autoimmunologicznych, metabolicznych i wielu innych. Zatem AZS nie jest choroba wieku dziecięcego, z której pacjent „wyrasta” w okresie dojrzewania i wbrew temu, co zakładano wcześniej,

nie jest to schorzenie wynikające z uczulenia na białka mleka krowiego . W związku z powyższym nie ma jakichkolwiek podstaw logicznych , do uznawania diet eliminacyjnych za podstawowy element trudnego, kompleksowego leczenia w przypadku **wszystkich** chorych na AZS. Oczywiście istnieje sub-populacja pacjentów, w przypadku której klinicznie istotne uczulenie na alergeny pokarmowe wymaga zastosowania modyfikacji dietetycznych, aczkolwiek w generalnym ujęciu przewód pokarmowy jest narządem umożliwiającym wytworzenie u pacjenta tolerancji w odniesieniu do uczulających alergenów pokarmowych.

W odniesieniu do zrozumienia patogenezy rozwoju IgE-zależnego , oraz IgE-niezależnego uczulenia na alergeny środowiskowe u chorych na AZS poczyniono ogromny postęp, dzięki któremu zmieniło się nasze postępowanie zarówno diagnostyczne , jak też terapeutyczne w przypadku wspomnianej grupy pacjentów.

AZS to niezaprzeczalnie wysoce skomplikowana choroba, o podłożu genetycznym , w przypadku której ogromną rolę odgrywają dwa podstawowe czynniki, a mianowicie zaburzenia struktury i funkcji bariery naskórkowej oraz typowy dla chorób atopowych profil immunologiczny , typu Th2, warunkujący łatwość rozwoju IgE-zależnego uczulenia w odniesieniu do alergenów środowiskowych. Wiadomo jednak , że za ten skomplikowany schemat immunologicznych procesów warunkujących pojawienie się objawów chorobowych oraz zróżnicowany scenariusz przebiegu klinicznego AZS odpowiedzialne są inne populacje komórek Th. Przykładowo Th17, Th 31, Th23 , Th 22, i wiele innych. Jest to zatem zdecydowanie szersze spektrum dewiacji immunologicznych niż zakładano wcześniej.

W takiej sytuacji rozwój uczulenia kontaktowego w odniesieniu do alergenów kontaktowych, typowych dla alergicznego wyprysku kontaktowego wydaje się w pełni logiczny i zrozumiały. Współistnienie klinicznych objawów AZS z objawami alergicznego wyprysku kontaktowego warunkuje niejednokrotnie szczególnie ciężki przebieg choroby, a zaostrzenia wynikać mogą m.in. z ekspozycji na uczulający hapten.

Wydaje się to być podstawą do wyodrębnienia specyficznej populacji chorych na AZS, którzy wymagają szczegółowo opracowanego schematu działania diagnostyczno-leczniczego.

**Zatem Doktorant podjął się niezwykle ciekawego i złożonego aspektu dotyczącego jednej z najtrudniejszych populacji chorych na atopowe zapalenie skóry.**

Rozprawa doktorska podzielona została zgodnie z obowiązującymi zasadami na poszczególne części przedstawione w spisie treści, liczy 129 stron , zawiera streszczenie w języku polskim oraz angielskim , jak również spis rycin, tabel oraz wykaz skrótów zastosowanych w treści rozprawy.

Starannie przygotowane ryciny w liczbie 25 oraz 41 tabel, stanowią graficzne udokumentowanie uzyskanych w projekcie badawczym wyników.

W rozprawie zawarto 346 pozycji piśmienniczych oraz dołączono wnioski Komisji Bioetycznej akceptujący projekt badawczy do przeprowadzenia w formie rozprawy doktorskiej oraz kolejny, dotyczący zmiany jej tytułu

W rozdziale **Wstęp** Doktorant w jasny i przejrzysty sposób przedstawił najistotniejsze informacje w zakresie :

- Danych epidemiologicznych dotyczących AZS oraz AKZS
- Patomechanizmu AZS
- Genetycznych uwarunkowań rozwoju klinicznych objawów AZS
- Dysfunkcja wrodzonego i nabytego systemu immunologicznego u chorych na AZS
- Dysfunkcja bariery naskórkowej jako podstawowego elementu prowadzącego do ujawnienia się objawów AZS
- Czynników prowokujących rozwój objawów klinicznych , uznawanych za charakterystyczne dla AZS u osób genetycznie predysponowanych
- Mikrobiomu jako niezwykle istotnego aspektu dotyczącego charakterystyki przebiegu AZS
- Patomechanizmu kontaktowego zapalenia skóry
- Obrazu klinicznego AZS oraz AKZS
- Zakresu badań i procedur diagnostycznych u chorych na AZS oraz AKZS
- Zasad stosowanych metod terapeutycznych u chorych na AKZS
- Oraz, co najważniejsze w odniesieniu do tematyki rozprawy doktorskiej, stanu obecnej wiedzy w zakresie rozwoju uczulenia kontaktowego na hapteny u chorych na AZS.

**Całość rozdziału Wstęp stanowi moim zdaniem znakomite wprowadzenie do badań własnych przeprowadzonych przez Doktoranta.**

**W rozdziale : „Założenia i cel pracy”** Doktorant precyzyjnie określił cel badawczy, który zamierzał zrealizować, a mianowicie :

przeprowadzenie w ściśle zdefiniowanej grupie chorych na AZS, oceny przydatności klinicznej badań diagnostycznych w odniesieniu do kontaktowego uczulenia na hapteny , poprzez

- ilościową i jakościową analizę wyników naskórkowych testów płatkowych (NTP) przeprowadzonych we wspomnianej populacji pacjentów
- oraz ocenę zależności uzyskanych wyników NTP z wybranymi parametrami konstytucjonalnymi, klinicznymi oraz laboratoryjnymi w badanej grupie chorych na AZS.

**W rozdziale : „ Materiał kliniczny i metodyka”** Doktorant przedstawił szczegółową charakterystykę badanej populacji chorych na AZS oraz metodologii zastosowanej w celu zrealizowania założonego celu projektu badawczego.

Do badań zakwalifikowano 103 dorosłych chorych na AZS spełniających kryteria rozpoznania tej choroby zaproponowanymi przez Hanifina i Rajkę.

Badani pacjenci byli diagnozowani i leczeni w Poradni Alergologicznej i Oddziale Kliniki Dermatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2016-2017. W żadnym przypadku nie stwierdzono towarzyszących chorób ogólnych oraz dermatologicznych, które mogłyby mieć potencjalny wpływ na uzyskane wyniki.

**Na wykonanie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Warszawskiego**

**Uniwersytetu Medycznego KB/19/2016. Badani zostali poinformowani o celu badań i wyrazili na nie pisemną zgodę.**

Populacja wyselekcjonowanych chorych na AZS została poddana szczegółowej ocenie w zakresie badania podmiotowego i przedmiotowego, a następnie przeprowadzono ocenę uczulenia kontaktowego w zakresie 37 haptentów, uczulenie IgE zależne w odniesieniu do 10 białkowych wybranych alergenów powietrzno pochodnych oraz surowicze stężenie całkowitego IgE .

Aktualny stan kliniczny oceniono wg. SCORAD oraz SCORAD obiektywny. Obie te skale klinicznej oceny chorych na AZs zostały bardzo szczegółowo opisane przez Doktoranta.

Natomiast jakość życia chorych oszacowano zgodnie z zasadami skali DLQI ( Dermatology Life Quality Index). Charakterystyka tego systemu oceny jakości życia u chorych na AZS została również opisana z wielką pieczołowitością.

NTP wykonano w sposób rutynowy posługując się serią alergenów kontaktowych firmy Chemotechnique Diagnostic oraz powszechnie stosowanych plastrów z komorami dla alergenów kontaktowych, aplikowanych na skórze pleców pacjenta (Finn Chambers on Scanpor). Ewentualność kontaktowego uczulenia na haptenty w populacji chorych na AZS analizowano w zakresie 30 alergenów pochodzących z polskiej serii podstawowej, oraz 7 dodatkowych alergenów glikokortykosteroidowych.

Oznaczenia surowiczego stężenia całkowitej IgE w surowicy krwi żyłnej dokonywano przy zastosowaniu metody fluoro-immunoenzymatycznej - Pharmacia CAP System FEIA ( Pharmacia-LKB Szwecja), zgodnie z instrukcją producenta.

Skórne testy punktowe (SPT) wykonywano w sposób klasyczny, przy użyciu odczynników firmy Allergopharma .

**Następnie Doktorant przedstawił oraz szczegółowo uzasadnił zasady statystycznej analizy uzyskanych w projekcie badawczym wyników. Dobór testów oraz metodologia oceny statystycznej wyników zostały odpowiednio dobrane do charakterystyki uzyskanych danych.**

**W rozdziale : „Wyniki”** Doktorant przedstawił uzyskane w projekcie badawczym dane w sposób niezwykle systematyczny, ułatwiając tym samym czytelnikowi ich wstępną analizę .

Rozdział ten wywiera wrażenie wręcz **imponujące skrupulatnością badawczą Doktoranta oraz umiejętnością zaprezentowania w graficzny i przejrzysty sposób uzyskanych wyników badań.**

**W rozdziale „Omówienie wyników i dyskusja ”** Doktorant szczegółowo przedstawił wszystkie dane wynikające z przeprowadzonych badań, które poddane zostały jak już wspomniano ocenie statystycznej przeprowadzonej w oparciu o starannie dobrane testy. Autor poddał krytycznej ocenie wyniki badań własnych w konfrontacji z piśmiennictwem polskim jak i światowym. Rozdział ten został napisany wzorowo i świadczy o świetnym rozeznaniu Doktoranta w aktualnym piśmiennictwie w zakresie przedmiotu podjętego

w ramach jego projektu badawczego. Omówienie wyników i dyskusja dowodzi dużej dojrzałości naukowej lek. Michała Rożańskiego.

**Rozdział „Wnioski”, zawiera 6 najważniejszych obserwacji poczynionych przez Doktoranta , które zostały przedstawione w punktach. Są to :**

1. Częstość występowania dodatnich i ujemnych wyników NTP z haptenami u dorosłych chorych na AZS jest zbliżona, co wskazuje na istotną możliwość rozwoju alergii kontaktowej **(uczulenia kontaktowego)** w tej grupie chorych.
2. Alergia **(uczulenie to)** ta ma charakter wieloważny, dotyczy głównie metali i charakteryzuje się słabym nasileniem wyników prób skórnych **(słabo dodatnimi wynikami naskórkowych testów płatkowych)**.
3. Ocena uczulenia na hapteny jest szczególnie wskazana u chorych na AZS płci żeńskiej, zewnątrzpochodną postacią choroby, z dominacją zmian skórnych w obrębie szyi oraz zgłaszającymi częste mycie rąk.
4. Dysfunkcja bariery naskórkowej objawiająca się wzmożoną suchością skóry i jej lichenifikacją może być czynnikiem predysponującym do rozwoju alergii wieloważnej **(kontaktowego uczulenia wieloważnego)** , manifestującej się dodatnimi i wybitnie dodatnimi wynikami NPT alergii kontaktowej na hapteny w tej grupie pacjentów **(świadczącymi o rozwoju kontaktowego uczulenia na hapteny w tej grupie chorych)**.



5. Wieloważna alergia kontaktowa na hapteny (**wieloważne uczulenie kontaktowe na hapteny**) może mieć wpływ na przebieg kliniczny AZS charakteryzujący się ostro zapalnymi zmianami wypryskowymi z towarzyszącym silnym świądem i zaburzeniami snu.
6. Diagnostyka alergii kontaktowej (**kontaktowego uczulenia**) na hapteny u dorosłych chorych na AZS ma istotne znaczenie kliniczne, bowiem wskazuje na dobór postępowania profilaktycznego w tej grupie chorych.  
(**konieczność wdrożenia swoiście ukierunkowanego działania w zakresie profilaktyki w tej grupie chorych**)

**Zawarte we wnioskach wszystkie istotne spostrzeżenia Doktoranta w pełni odzwierciedlają zamierzenia przedstawione jako cele pracy .**

**Za szczególne zalety ocenianej Rozprawy Doktorskiej uznaję :**

Wybranie ciekawego i niezwykle istotnego tematu pracy doktorskiej mającego duże znaczenie zarówno naukowo-badawcze jak i praktyczne. Tematyka AZS oraz AKZS jako współistniejących problemów klinicznych jest na chwile obecną ważnym tematem zarówno w aspekcie naukowo-badawczym , jak i klinicznym. A co ważne przekłada się nie tylko na obszar zrozumienia pewnych, obserwowanych u pacjentów odmierności przebiegu schorzenia oraz nasilenia wybranych parametrów klinicznych, lecz również otwiera szerokie pole poszerzenia

schematów terapeutycznych , dobranych indywidualnie do poszczególnych sub-populacji chorych na AZS.

Autor wykazał się bardzo dużą rzetelnością i pracowitością już na etapie planowania badania w odniesieniu do doboru pacjentów, kryteriów włączenia i wyłączenia z grupy poddanej badaniom.

Uzyskanie niezwykle ciekawych i bardzo wartościowych wyników stanowiących uzupełnienie oraz w pewnym stopniu potwierdzenie wiedzy w zakresie mechanizmów leżących u podłoża rozwoju zaostrzeń w przebiegu atopowego zapalenia skóry , jak również obserwowanego braku skuteczności klasycznych metod leczenia wspomnianej choroby.

**Mam nadzieję że praca ta stanowi początek dalszych badań w tym niezwykle ciekawym temacie.**

**Dodatkowo zaproponowałam drobne korekty w konstrukcji przedstawionych przez Doktoranta Wniosków. Moim zdaniem warto uwzględnić je w procesie przygotowywania pracy do dalszych publikacji .**

**W odniesieniu do drobnych nieścisłości, które udało mi się wychwycić w trakcie przeprowadzanej recenzji na uwagę zasługuje :**

**Terminologia :**

**Atopowe zapalenie skóry (AZS) oraz wyprysk atopowy** , używane są w tekście pracy wymiennie. Budzi to z mojej strony odczucie pewnego braku spójności zrozumienia procesu chorobowego. Szczególnie jeśli alergiczny wyprysk kontaktowy (AWK) jest kolejnym , analizowanym w projekcie problemem klinicznym. Oczywiście wyprysk alergiczny w piśmiennictwie stosowany jest relatywnie często, aczkolwiek w tej konkretnej pracy, w celu wyraźnego rozgraniczenia odmian wyprysku, warto systematycznie używać terminu AZS , aby uniknąć niepotrzebnych zawirowań terminologicznych.

**Alergia i uczulenie to nie są równoznaczne określenia w odniesieniu do struktury podłoża immunologicznego reakcji.**

Przeprowadzana diagnostyka dotyczyła potwierdzenia lub wykluczenia uczulenia, o czym decydował wynik badań alergologicznych. Natomiast znaczenie kliniczne manifestujące się występowaniem reakcji alergicznej, czyli samego klinicznego obrazu alergii stanowi zupełnie inny

fenomen . warto zwrócić uwagę na wspomniana różnicę pomiędzy uczuleniem oraz alergią.

### **Metodologia**

W odniesieniu do naskórkowych testów płatkowych , odniosłam wrażenie pewnej niejasności dotyczącej prowadzonej oceny wyników, czyli konkretnie momentu wykonywania odczytu wyników :....od ekspozycji na badany hapten.....od zdjęcia plastrów itd.

Warto zatem dokładniej opisać szczegóły i punkty czasowe przeprowadzanej oceny wyników NTP.

**Dodatkowo pozwoliłam sobie zaproponować drobne korekty w konstrukcji oraz terminologii w treści przedstawionych przez Doktoranta wniosków. Moim zdaniem warto uwzględnić je w procesie przygotowywania pracy do dalszych publikacji.**

Poza tym drobne korekty typu edytorskiego , z pewnością mogą być również przeprowadzone już przed przygotowaniem pracy do publikacji.

**Wszelkie przedstawione powyżej , drobne zresztą uwagi w żaden sposób nie umniejszają mojej wysokiej oceny rozprawy doktorskiej pana lek. Michała Rożańskiego.**

Dodatkowo pragnę podkreślić, że Promotorem ocenianej przeze mnie rozprawy doktorskiej jest pan dr hab. n med. **Zbigniew Samochocki**, będący wielkim autorytetem w zakresie alergicznych chorób skóry, z którym od wielu lat miałam przyjemność i zaszczyt współpracować i budować wspólnie ważne niezaprzeczalnie miejsce specjalności nauk medycznych , jaką jest dermatologia w alergologicznej społeczności w Polsce.

**Podsumowując , jako recenzentka rozprawy doktorskiej pana lek. Michała Rożańskiego mam przyjemność przedłożyć Pani Wiceprzewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego moją bardzo pozytywną opinię na temat jej wysokich wartości naukowo-badawczych oraz implikacji klinicznych wyników uzyskanych przez Doktoranta.**

Pragnę też zaznaczyć, że :

*„Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o 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.)”*

**Dodatkowo ze względu na szczególną wartość merytoryczną pod względem naukowo-poznawczym , a zwłaszcza klinicznym , zwracam się do Pani Wiceprzewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych**

**WUM z wnioskiem o jej wyróżnienie.**

Magdalena Czarnecka-Operacz

**Prof. dr hab. med. Magdalena Czarnecka-Operacz**