



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII

ul. Przybyszewskiego 49  
60-355 Poznań

tel. 061 869-12-85, 869-16-12  
fax 061 869-15-72  
e-mail: [dermask2@amp.edu.pl](mailto:dermask2@amp.edu.pl)

Poznań, 24.12.2018

Prof. dr hab. med. Magdalena Czarnecka-Operacz  
Katedra i Klinika Dermatologii oraz  
Pracownia Chorób Alergicznych  
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

**Ocena rozprawy doktorskiej**

Lek. Ewy Mirosławy Wygonowskiej

**Rola badań diagnostycznych w ustaleniu czynnika wywołującego pokrzywkę przewlekłą”.**

Promotorem rozprawy doktorskiej jest pan prof. dr hab. Waldemar Placek , jeden z największych autorytetów zarówno w Polsce jak i poza jej granicami w zakresie dermatologii i wenerologii, który dodatkowo jako dermatopatolog należy do niezmiernie wąskiego grona polskich dermatologów kompetentnych w tym właśnie zakresie, będącym niezwykle istotnym elementem w diagnostyce chorób skóry.

Projekt ten uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie zaplanowanych

Tematyka pokrzywki przewlekłej jest mi szczególnie bliska i z wielką przyjemnością zapoznałam się z przedstawionym mi do oceny , bardzo wartościowym materiałem naukowo-badawczym.

Pokrzywka według aktualnej definicji Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej EAACI - *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*), GA2LEN (*Global Allergy and Asthma European Network*), Europejskiego Forum Dermatologicznego (EDF- *European Dermatology Forum*) oraz Światowej organizacji Alergii (WAO- *World Allergy Organization*) jest to zespół chorobowy charakteryzujący się występowaniem swędzących bąbli pokrzywkowych i/ lub obrzęku naczynioruchowego. Rozpoznanie tej dermatozy wydaje się być łatwe, jednak w praktyce klinicznej bywają bardzo różne sytuacje, będące podstawą do popełnienia błędów diagnostycznych. A zatem pokrzywkę należy różnicować z wieloma innymi schorzeniami, w których bąble pokrzywkowe i/lub obrzęk naczynioruchowy, np. powstały w wyniku ostrej anafilaksji, testu skórniego czy zespołów autoimmunologicznych takich jak zespół Muckle'a-Wellsa, zespół Schnitzlera , wrodzonego obrzęku naczynioruchowego , innych złożonych chorób autoimmunologicznych i autozapalnych, w przypadku których są tylko jednym z wielu objawów chorób o skomplikowanej, czasem nawet niejasnej etiologii.

Bąble pokrzywkowe pojawiają się nagle, utrzymują się od kilku minut do kilku godzin (max do 24 godzin) i ustępują bez pozostawienia śladu. Wykwity charakteryzuje obrzęk różnych rozmiarów (od drobnych bąbli wielkości łebka szpilki do rozległych zmian nawet kilkunastocentymetrowych zajmujących znaczną powierzchnię skóry), koloru od porcelanowo-białego, poprzez różowy do intensywnie czerwonego. Zmianom tym zwykle towarzyszy silny świąd.

Leczenie pokrzywki przewlekłej spontanicznej , w przypadku braku rozpoznanego czynnika sprawczego, lub wywołanej, kiedy czynnik stymulujący wysiew bąbli pokrzywkowych jest nieznanym jest bardzo trudne, wymaga dużego doświadczenia i precyzji, indywidualizacji schematu terapeutycznego, a wytyczne na których opieramy swoje postępowanie nie zawsze przynosi oczekiwane skutki. Przykładowo z powodu braku na chwilę obecną skutecznego w takich sytuacjach leku biologicznego jakim jest Omalizumab.

Przedłożona mi do recenzji praca doktorska lek. Ewy wygonowskiej liczy

148 stron i zawiera 224 pozycje literaturowe , streszczenie w języku polskim oraz angielskim, 44 tabele oraz 32 ryciny , których spis przedstawiono w końcowej części rozprawy doktorskiej . Praca została zredagowana i podzielona na rozdziały według klasycznego schematu stosowanego w rozprawach doktorskich.



**Na wstępie** przedstawiony został spis treści oraz wykaz najczęściej zastosowanych w rozprawie skrótów, co zdecydowanie ułatwia lekturę rozprawy. .

**We wprowadzeniu** zawierającym część poglądową w poszczególnych podrozdziałach Doktorantka szczegółowo omówiła aktualną wiedzę w zakresie przewlekłej pokrzywki oraz obrzęku naczyńioruchowego, ze szczegółowym opisem aktualnej klasyfikacji pokrzywki przewlekłej z punktu widzenia etiopatogenetycznego, diagnostycznego, możliwości współistnienia kilku jej odmian oraz zasady postępowania terapeutycznego. Przedstawiła też rys historyczny dotyczący tej fascynującej jednostki chorobowej, co stanowi niezwykle ciekawe wprowadzenie do tematyki poruszonej przez Doktorantkę w jej rozprawie doktorskiej.

**Całość rozdziału „Wprowadzenie”** stanowi zatem znakomite, w pełni wyczerpujące uzasadnienie do podjęcia zaplanowanych badań własnych Doktorantki. Warto podkreślić, iż zawarte w tej części rozprawy informacje dotyczą wyjątkowo szerokiej sfery wiedzy odnoszącej się do tematyki związanej z pokrzywką przewlekłą z doświadczalnego i klinicznego punktu widzenia, a sam rozdział napisany został we wzorowy i niezwykle interesujący sposób, wzbogacony o tabele odzwierciedlające zawartą w rozdziale treść.

**Założenia i cel pracy Doktorantka zawarła w pięciu jasnych i precyzyjnych punktach. Były nimi :**

1. Ocena celowości wykonywania rozszerzonej diagnostyki pokrzywek przewlekłych na podstawie porównania dodatnich wyników testów i badań dodatkowych w grupie z rozszerzoną diagnostyką i celowaną diagnostyką.
2. Ocena częstości występowania alergii kontaktowej u pacjentów z przewlekłą pokrzywką.
3. Ocena częstości występowania alergii pokarmowej i powietrzno pochodnej u pacjentów z przewlekłą pokrzywką.
4. Ocena współwystępowania pokrzywki autoimmunologicznej z innymi zaburzeniami o charakterze autoimmunologicznym oraz z innymi postaciami pokrzywki przewlekłej.

## 5. Ocena przydatności doustnego testu ekspozycyjnego z aspiryną.

**W rozdziale „ Materiał i Metodyka ”** Doktorantka omówiła dokładnie charakterystykę poddanych badaniu pacjentów oraz zastosowane szerokie metodologicznie badania w wyselekcjonowanej populacji pacjentów, omawiając technikę przeprowadzanych badań, w tym prób prowokacyjnych oraz testów alergologicznych. A mianowicie :

**MATERIAŁ** stanowiły dwie niezależne grupy pacjentów , a mianowicie :

**Podstawowa grupa badana z rozszerzoną diagnostyką** złożona była z 56 pacjentów, badanych prospektywnie od roku 2016, u których wykonano

- wszystkie prowokacyjne próby fizykalne,
- diagnostykę alergologiczną ( naskórkowe testy płatkowe i skórne testy punktowe),
- śródskórną próbę z surowicą autologiczną,
- doustną prowokację z kwasem acetylosalicylowym
- oznaczone zostało miano przeciwciał przeciwjądrowych ANA Hep -2,
- stężenie przeciwciał przeciwtarczycowych i hormonu tyreotropowego
- oraz całkowite stężenie immunoglobuliny IgE w surowicy badanych.

**Grupa badanych z celowaną diagnostyką** stanowiło 186 chorych , którzy poddani zostali szczegółowej analizie retrospektywnej ,w przypadku których badania diagnostyczne zawężone były tylko do tych, które zostały uznane za zasadne na podstawie wyników badania podmiotowego oraz obrazu klinicznego jak i przebiegu choroby. Co uznaje za bardzo interesujący aspekt diagnostyczny to ocena psychologiczna pacjentów oraz przeprowadzenie diety eliminującej pseudoalergeny.

Już sam zakres przeprowadzonych badań i wysoki poziom zastosowanej metodologii bardzo pozytywnie świadczy o ocenianym projekcie badawczym i ogromnym doświadczeniu Doktorantki w zakresie badań w sferze immunologii doświadczalnej i klinicznej w zakresie pokrzywki przewlekłej.



Następnie uzyskane wyniki badań poddano **ocenie statystycznej**, której zasady zostały opisane w sposób szczegółowy oraz co ważne przedstawiona została zgoda Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie projektu badawczego.

Rozdział ten napisany został w sposób wzorowy i nie buzi żadnych zastrzeżeń.

**W rozdziale „Wyniki”** Doktorantka szczegółowo przedstawiła wszystkie dane wynikające z przeprowadzonych badań, a mianowicie :

### **WYNIKI UZYSKANE NA PODSTAWIE WYWIADU ORAZ Z BADANIA PODMIOTOWEGO I BADAŃ DODATKOWYCH**

- Analiza liczby, wieku i płci pacjentów w całej grupie badanej oraz w grupach z rozszerzoną i celowaną diagnostyką
- Analiza częstości współwystępowania innych chorób w całej grupie badanej
- Wyniki badań laboratoryjnych
- Podstawowe badania laboratoryjne
- Wyniki badań dodatkowych( aTG, aTPO, TSH, ANA HEp-2, IgE całkowite)
- ANALIZA CZYNNIKÓW MOGĄCYCH POWODOWAĆ POKRZYWKĘ W GRUPIE PACJENTÓW Z ROZSZERZONĄ DIAGNOSTYKĄ( N=56)
- Wyniki testów płatkowych
- Wyniki testów punktowych (prick)
- Wyniki testu śródskórnego z autologiczną surowicą (ASST)
- Wyniki doustnego testu ekspozycyjnego z aspiryną (DTE ASA)
- Wyniki prób fizykalnych
- Wyniki uzyskane po 3 tygodniowej diecie z eliminacją pseudoalergenów
- Wyniki konsultacji psychologicznej
- Porównanie wyników testów alergicznych, prób fizykalnych, testu ASST i doustnego testu z ASA w dwóch grupach: z rozszerzoną i celowaną diagnostyką
- ZESTAWIENIE MOŻLIWYCH CZYNNIKÓW SPRAWCZYCH POKRZYWKI PRZEWLEKŁEJ U ANALIZOWANYCH CHORYCH W GRUPIE Z ROZSZERZONĄ DIAGNOSTYKĄ.

W rozdziale **Omówienie i Dyskusja** Doktorantka szczegółowo przedstawiła wszystkie dane wynikające z przeprowadzonych badań, które poddane zostały jak już wspomniano ocenie statystycznej przeprowadzonej w oparciu o starannie dobrane testy. Autorka poddała krytycznej ocenie wyniki badań własnych w konfrontacji z piśmiennictwem polskim jak i światowym. Rozdział ten został napisany wzorowo i świadczy o dobrym rozeznaniu Doktorantki w literaturze przedmiotu, w tym z ostatnich lat. Omówienie wyników i dyskusja dowodzi dużej dojrzałości naukowej lek. Ewy Wygonowskiej.

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

1. Najważniejsze znaczenie w odkryciu czynników etiologicznych w przewlekłych pokrzywkach odgrywa dokładny wywiad lekarski i ukierunkowanie badań według tego wywiadu. Rozszerzony zakres testów wydaje się nie być konieczny w diagnostyce przewlekłej pokrzywki.
2. Alergia kontaktowa jest częstsza u osób z przewlekłą pokrzywką niż w populacji ogólnej. Najczęstszymi alergenami kontaktowymi w PP są metale (nikiel, pallad, kobalt i chrom). Wydaje się, że testy płatkowe, mimo że wg międzynarodowych wytycznych nie są zalecane w rutynowej diagnostyce PP mogą być pomocne w przybliżeniu czynników sprawczych tej choroby.
3. U znacznego odsetka pacjentów z pokrzywką przewlekłą uzyskano dodatnie testy punktowe, chociaż ogólnie uważa się że typ I nadwrażliwości według Gella i Coombsa jest stosunkowo rzadko związany z PP. Wśród alergenów powietrzno pochodnych przeważały roztocza kurzu domowego i pyłki traw a wśród alergenów pokarmowych najwięcej dodatnich wyników było na alergeny jaja kurzego.
4. Miano przeciwciał ANA Hep-2 w pokrzywkach przewlekłych jest często podwyższone jednak, na chwilę obecną trudno jest jednoznacznie ocenić ich faktyczne znaczenie w patogenezie pokrzywki.
5. Nadwrażliwość na aspirynę jest dość częstym zjawiskiem w przebiegu pokrzywki przewlekłej. Wskazania do przeprowadzenia tego testu powinny wynikać ze szczegółowo przeprowadzonego wywiadu.



6. Współwystępowanie różnych postaci pokrzywki przewlekłej jest częste zwłaszcza u kobiet. Najczęściej obserwowano współistnienie alergii kontaktowej z alergią IgE zależną ale również współistnienie autoreaktywności z nadwrażliwością na aspirynę.

**Rozdział ten**, podobnie zresztą jak poprzednie świadczy o wysokiego stopnia dojrzałości naukowo-badawczej Doktorantki i moim zdaniem stanowi wzorowy sposób zaprezentowania obserwacji poczynionych w projekcie badawczym.

Za szczególne zalety ocenianej pracy doktorskiej uznaję :

1. Wybranie ciekawego i niezwykle istotnego tematu pracy doktorskiej mającego duże znaczenie zarówno naukowo-badawcze jak i praktyczne .
2. Autorka wykazała się bardzo dużą rzetelnością i pracowitością już na etapie planowania badania.
3. Uzyskanie ciekawych i bardzo wartościowych wyników stanowiących uzupełnienie wiedzy w zakresie mechanizmów mogących stanowić jeden z niepoznanych jeszcze elementów leżących u podłoża pokrzywki przewlekłej..
1. Praca ta stanowi początek dalszych badań które mam nadzieje wyjaśnia dokładnie podjęte badania i uzyskane wyniki, zatem warte są potwierdzenia przez inne, niezależne grupy badawcze.

W zakresie drobnych usterek rozmaitej natury , w tym edytorskiej praktycznie jest ich niewiele :

- Zamiast pokrzywki powinno zastosować termin pokrzywka, gdyż jest to schorzenie o rozmaitych odmianach, aczkolwiek jest jedna choroba ( przykładowo atopowe zapalenie skóry ma wiele odmian endo i egzogennych , a terminologia stosowana to atopowe zapalenie skóry , a nie atopowe zapalenia skóry).
- Próba prowokacyjna z aspiryną : warto zmienić to na próbe prowokacyjną z kwasem acetylosalicylowym

- **Nie określono wyraźnie, że naskórkowe testy płatkowe zastosowane w zestawie standardowym były wystarczające i czy nie było wskazane do poszerzenia np. o zestaw stomatologiczny lub ortopedyczny w niektórych przypadkach.**

Moja ocena rozprawy doktorskiej lek. **Ewy Wygonowskiej** jest bardzo wysoka. Sposób przeprowadzenia zaplanowanych przez Doktorantkę badań, rzeczowa dyskusja i przedstawione wnioski świadczą o niezwyklej dojrzałości naukowej i badawczej Autorki oraz możliwości dalszego, samodzielnego już prowadzenia kolejnych badań naukowych. Obecnie stoimy na progu rozwoju nowego etapu badań immunologicznych w zakresie nowoczesnej diagnostyki przykładowo molekularnej i przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska jest dowodem na aktywny udział polskich naukowców w odniesieniu do pokrzywki przewlekłej. Co jest dodatkowo niezwykle istotne to możliwość zastosowania nowych odkryć badawczych pozwoli na poprawę klinicznych metod terapeutycznych w odniesieniu do chorób takich jak pokrzywka przewlekła i obrzęk naczynioruchowy, w przypadku których zarówno wiedza w zakresie etiopatogenetycznym jak i terapia są dalekie od doskonałości.

W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Panu Dziekanowi i Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie wniosek o przyjęcie rozprawy lek. Ewy Wygonowskiej za odpowiadającą wymogom stawianym pracom doktorskim, spełnia warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki(Dz.U.Nr65,poz 595, z póź.zm.) i dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. **Dodatkowo ze względu na wyjątkową wartość merytoryczną pod względem nowatorskim, metodologicznym oraz naukowo-poznawczym, zwracam się do Pana Dziekana oraz Wysokiej Rady z prośbą o jej szczególne wyróżnienie.**



3367169 Prof. dr hab. med. M. Czarnecka-Operacz  
SPECJALISTA  
dop. chorób i wenerolog  
GOL 060  
62-083 Szary, ul. Mickiewicza 9

Prof. dr hab.med .Magdalena Czarnecka-Operacz