

Dr hab.med Beata Kręcisz, prof. UJK
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Klinika Dermatologii
Ul. Radiowa 7
Kielce

Kielce 12.01.2019 r.

RECENZJA

Pracy doktorskiej lekarz Ewy Wygonowskiej

pt. Rola badań diagnostycznych w ustaleniu czynnika wywołującego pokrzywkę przewlekłą

Promtor: prof. dr hab.med. Waldemar Placek

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska porusza ważny klinicznie problem dotyczący próby zoptymalizowania diagnostyki w przebiegu pokrzywki przewlekłej. Pokrzywka przewlekła 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. Pokrzywka może przebiegać według mechanizmów immunologicznych i nieimmunologicznych. Spektrum czynników przyczynowych jest niezwykle złożone. Kliniczne rozpoznanie pokrzywki nie nastręcza zwykle większych trudności, natomiast ustalenie czynnika wywołującego stanowi niekiedy duże wyzwanie diagnostyczne. Szacuje się, że w około 50% przypadków przewlekłej pokrzywki czynniki wywołujące pozostają nieznane. U tych chorych możliwe jest jedynie włączenie leczenia objawowego z różnym stopniem kontroli choroby. Ze względu na świąd, napadowy charakter, brak ustalonej przyczyny i często słabą odpowiedź na leczenie choroba wywołuje bardzo duży stres

negatywny. Chorzy gorzej funkcjonują w życiu społecznym, zawodowym i rodzinnym. Częściej cierpią na stany depresyjne i lękowe oraz zaburzenia snu. Tak więc podjęcie tematu badawczego, celem którego jest wskazanie badań diagnostycznych najbardziej przydatnych do identyfikacji czynników przyczynowych pokrzywki przewlekłej jest w pełni uzasadnione zarówno w aspekcie medycznym jak i ekonomicznym.

Projekt badawczy uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej działającej przy Wydziale Nauk Medycznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. Uchwała nr 12/2016 z dnia 10 marca 2016 roku.

1. STRUKTURA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Recenzowana rozprawa doktorska ma typową dla tego rodzaju dysertacji strukturę. Liczy 126 stron bez załączników, 44 tabele i 32 ryciny. Rozdziały główne takie jak: Wstęp, Materiał i Metody, Wyniki badań, Omówienie i Dyskusja podzielone są na tematyczne podrozdziały co czyni pracę przejrzystą i ułatwia jej lekturę. Wykaz cytowanego piśmiennictwa obejmuje 224 pozycje starannie dobrane do tematyki badań. Wstęp poprzedzony jest spisem treści oraz wykazem stosowanych skrótów. Praca zawiera również streszczenie w języku polskim i angielskim oraz 3 załączniki: 1) Formularz świadomej zgody pacjenta 2) Tabela zawierająca dietę z wykluczeniem pseudoalergenów 3) Tabela zawierająca produkty o niskiej zawartości histaminy.

2. CHARAKTERYSTYKA I OCENA MERYTORYCZNA

2.1 **Wstęp**, składający się z 8 podrozdziałów, w którym Doktorantka dokonuje szczegółowego przeglądu dotychczasowej wiedzy związanej między innymi z epidemiologią choroby. Następnie charakteryzuje poszczególne odmiany pokrzywki przewlekłej oraz czynniki o potencjalnym znaczeniu etiopatogenetycznym (autoimmunologiczne, endokrynologiczne, alergeny kontaktowe, czynniki infekcyjne, czynniki krzepnięcia, alergeny pokarmowe i dodatki do żywności, czynniki psychologiczne).

W podrozdziale Pokrzywka kontaktowa str. 16 Doktorantka niewłaściwie zaliczyła sierści zwierząt do haptenów, ponadto zauważono kilka błędów literowych i stylistycznych.

W kolejnym podrozdziale Doktorantka przedstawia schematy terapeutyczne i skrótowo opisuje poszczególne leki mające zastosowanie zgodnie z przyjętymi rekomendacjami jak również wspomina o lekach alternatywnych. W tym miejscu należałoby dodatkowo podkreślić, że zgodnie z ostatnimi rekomendacjami Europejskich Towarzystw Naukowych w odróżnieniu do przedostatnich nie zaleca się włączania leków antyleukotrienowych, a Omalizumab jest pierwszym lekiem, który należy włączyć przy stwierdzeniu braku odpowiedzi na zastosowanie 4x dawki rejestracyjnej leków p/histaminowych II generacji. Niestety w warunkach polskich szpitali ze względu na wysokie koszty leczenia omalizumabem zwykle włączana jest Cyklosporyna, która zgodnie z rekomendacjami powinna być zastosowana w dalszej kolejności.

Podsumowując: obszerny wstęp zawarty na 28 stronach świadczy o głębokim merytorycznym przygotowaniu Doktorantki do podjętej pracy badawczej

2.2 Założenia i cele pracy

W rozdziale tym Doktorantka stawia następujące problemy badawcze

- które badania powinniśmy wykonywać w dalszej kolejności,
- które badania mają największą szansę ujawnienia przyczyny choroby
- czy można uchwycić, które typy pokrzywki częściej współwystępują ze sobą.

oraz definiuje główne cele badawcze :

1. Ocena celowości wykonywania rozszerzonej diagnostyki pokrzywek przewlekłych na postawie 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.
 6. Ocena współwystępowania różnych postaci pokrzywki przewlekłej.

Wymienione cele odpowiadają postawionym problemom badawczym i korelują z tytułem recenzowanej pracy.

2.3 Materiał i Metodyka

2.3.1. Materiał

Grupę badaną stanowiło 242 chorych na pokrzywkę przewlekłą w wieku od 12 do 82 lat, leczonych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnie w Klinice Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej w latach 2007-2017. Z analizy wyłączono pacjentów, którzy prezentowali wyłącznie objawy pokrzywki wywołanej (dermograficznej) bez objawów pokrzywki spontanicznej, pacjentów z objawami pokrzywki naczyniowej (potwierdzonej badaniem histopatologicznym) bądź objawowej towarzyszącej ciężkim chorobom np. nowotworowym oraz pacjenci w ciężkim stanie ogólnym z powodu innych współtowarzyszących chorób. W badanej grupie chorych znalazły się 162 kobiety (66,94%) oraz 80 mężczyzn (33,06%). Średni wiek w grupie ogółem wynosił 45,31 lat \pm 16,44 lat z medianą 45 lat. Wszyscy przeanalizowani chorzy nie przyjmowali leków przeciwhistaminowych, immunosupresyjnych, glikokortykosteroidów

ogólnych, leków przeciw leukotrienowych co najmniej 2 tygodnie przed wykonaniem badań oraz w trakcie prowadzonej diagnostyki.

Wymienioną grupę chorych Doktorantka podzieliła na 2 podgrupy.

- **podgrupę z rozszerzoną diagnostyką:** 56 pacjentów, badanych prospektywnie od roku 2016, którzy mieli wykonane wszystkie prowokacyjne próby fizykalne, diagnostykę alergologiczną (testy płatkowe i testy punktowe), próbę z surowicą autologiczną, doustną próbę z aspiryną, oznaczone miana przeciwciał przeciwjądrowych ANA Hep -2, stężenie przeciwciał przeciwtarczycowych oraz hormonu tyreotropowego i całkowity poziom immunoglobuliny IgE.

- **podgrupę z celowaną diagnostyką** (n= 186), czyli pacjenci przeanalizowani retrospektywnie przed rokiem 2016, którzy mieli diagnostykę zawężoną do tych testów i badań, które wydawały się zasadne po szczegółowym wywiadzie i badaniu fizykalnym oraz analizie badań podstawowych zgodnie z wytycznymi EAACI.

Podsumowując: dobór grup badanych nie budzi zastrzeżeń.

2.3.2 Metodyka

Badanie podmiotowe i przedmiotowe przeprowadzono u wszystkich 242 pacjentów. Przeanalizowano dokładny wywiad chorobowy z uwzględnieniem następujących elementów: czasu wystąpienia pierwszych objawów choroby, obciążenia rodzinnego pokrzywką i/lub obrzękiem naczynioruchowym, występowania innych schorzeń internistycznych, chorób autoimmunologicznych, chorób atopowych, stosowanych leków oraz spożywanych pokarmów i innych czynników mogących zaostrzać pokrzywkę. Szczególną uwagę zwrócono na ewentualne współistnienie zaburzeń dotyczących gruczołu tarczowego, chorób alergicznych oraz występowanie możliwych czynników infekcyjnych. Przeanalizowano szczegółowo leki jakie pacjenci przyjmowali aby wychwycić tło polekowe pokrzywki. Następnie przeprowadzono klasyczne badanie

przedmiotowe oraz ocenę stanu dermatologicznego wraz z oceną nasilenia choroby, której dokonano na podstawie wskaźnika UAS

U wszystkich chorych przeprowadzono podstawowy zakres badań laboratoryjnych obejmujący: morfologię krwi obwodowej wraz z rozmazem, badanie CRP, wskaźniki czynności wątroby i nerek oraz badanie ogólne moczu. Wykonano też co najmniej dwukrotne badanie kału na obecność jaj i dorosłych postaci pasożytów. Osobom mającym wskazania wynikające z danych uzyskanych z badania podmiotowego pobierano badania bakteriologiczne np. wymaz z gardła i/lub posiew moczu czy kału. Wykluczano również potencjalne ogniska utajonego zakażenia konsultując w razie potrzeby stomatologicznie, laryngologicznie, a kobiety ginekologicznie. Niektórzy mieli przeprowadzone badania radiologiczne płuc i ultrasonograficzne jamy brzusznej, a kilku pacjentów miało wykonaną gastroskopię.

U wszystkich 56 osób z grupy z rozszerzoną diagnostyką wykonano następujące próby fizykalne: dermatograficzną, wysiłkową, z kostką lodu, uciskową, ciepłą, próby świetlne oraz wibracyjną. Przeprowadzono również doustną próbę z aspiryną, próbę z surowicą autologiczną (ASST) oraz diagnostykę alergologiczną: testy punktowe i płatkowe. Wszyscy pacjenci mieli również oznaczony poziom całkowitego IgE oraz miano przeciwciał przeciwjądrowych ANA HEp-2. Sprawdzając czynność tarczycy, oznaczono w surowicy krwi badanych stężenie przeciwciał przeciw-tarczycowych: aTPO, aTG oraz stężenia hormonu tyreotropowego TSH. Celem ustalenia ewentualnego czynnika emocjonalnego wszyscy byli skonsultowani przez psychologa klinicznego. Ponadto przed rozpoczęciem procesu diagnostycznego wszyscy pacjenci mieli zaleconą 3 tygodniową dietę z eliminacją pseudoalergenów i ograniczeniem produktów zawierających naturalne aminy.

Pacjenci z grupy z celowaną diagnostyką mieli wykonywane tylko te testy i próby, które wydawały się zasadne po szczegółowym wywiadzie, badaniu fizykalnym i analizie badań podstawowych lub było to uzależnione od

możliwości diagnostycznych ośrodka (dotyczyło to pacjentów z pierwszych lat naszej analizy). Ograniczona liczba pacjentów miała również oznaczone stężenie przeciwciał przeciwarczycowych, hormonu tyreotropowego, miano przeciwciał przeciwjądrowych ANA Hep-2, i całkowity poziom immunoglobuliny IgE. Tylko nieliczni (39 osób) byli konsultowani psychologicznie. Również dietetyczne ograniczenia zalecane były indywidualnie.

W rozdziale zamieszczono opisy poszczególnych metod diagnostycznych a cennym uzupełnieniem jest dokumentacja fotograficzna obrazująca metodykę przeprowadzenia prób fizykalnych.

Podsumowując: przyjęta metodyka badań oraz metody statystyczne nie budzą zastrzeżeń merytorycznych, jednak nie uniknięto drobnych błędów redakcyjnych np. str. 49 dawkowanie kwasu acetylosalicylowego „Następnego dnia pacjent otrzymywał wzrastające dawki aspiryny. Dawka początkowa stanowiła 75 mg ASA, **kolejna 50 mg** i następna 300 mg – do łącznej dawki 525 mg.”. Należy sądzić, że kolejna dawka kw. acetylosalicylowego wynosiła 150 mg, a nie 50 mg, jak zapisano to w tekście.

Str. 53

„Sposób kwalifikacji odczynu w STP:

- Zero – odczyn alergenowy równy odczynowi na płyn kontroli negatywnej
- Jeden plus – średnia średnica bąbla alergenowego większa od odczynu na płyn kontroli negatywnej, ale mniejsza od połowy średniej średnicy bąbla histaminowego
- Dwa plusy – średnia średnica bąbla alergenowego większa od połowy lub prawie równa średniej średnicy bąbla histaminowego
- Trzy plusy – średnia średnica bąbla alergenowego równa lub nieco większa od średniej vsrednicy bąbla histaminowego
- Cztery plusy – średnia średnica bąbla alergenowego co najmniej dwukrotnie większa od średniej średnicy bąbla histaminowego lub każdy odczyn z nibynózkami”

Odczyn na 2 plusy ukryty w punkcie „jeden plus”

2.4. Wyniki

Wyniki uzyskanych badań i analiz zostały przedstawione w tabelach i wykresach opatrzonych stosownym komentarzem z zaznaczeniem wartości cechujących się znamiennością statystyczną w porównywanych grupach badanych.

I tak:

- W wyniku analizy pogłębionej ze względu na płeć można stwierdzić, że rozkład wieku w całej badanej grupie pacjentów z przewlekłą pokrzywką dla kobiet i mężczyzn był podobny ($\chi^2=2,76$, $p<0,55$). W wyniku analizy wieku w grupach pacjentów z rozszerzoną i celowaną χ diagnostyką można stwierdzić, że rozkład wieku w tych grupach też był podobny ($\chi^2=2,08$, $p<0,55$), również średni czas trwania choroby w badanych grupach był podobny i wynosił 42,73 miesiące.
- W całej grupie badanych wśród chorób współistniejących dominowały choroby układu krążenia i tarczycy. Kobiety statystycznie znamienne częściej chorowały na choroby tarczycy niż mężczyźni, co odpowiada obserwacjom odnoszącym się do populacji generalnej.
- W grupie 56 osób, u których wykonano rozszerzony zakres testów i prób diagnostycznych najwięcej dodatnich wyników uzyskano w zakresie testów płatkowych – aż 42.86%, następnie w zakresie testów prick – 41.07% i w próbie z autologiczną surowicą- 30,36%. Doustna próba z aspiryną wypadła dodatnio u 16,07% badanych. W zakresie prób fizykalnych najwięcej dodatnich wyników uzyskano w próbie dermograficznej i z kostką lodu- po 10,71% (sześć osób w każdej z prób).
- Zestawienie wyników testów alergicznych, prowokacyjnych prób fizykalnych, DTE ASA i testu z autologiczną surowicą w dwóch grupach z rozszerzoną i celowaną diagnostyką pokazało istotną statystycznie różnicę jeśli chodzi o próbę doustną z aspiryną: istotnie więcej prób uzyskano w grupie z celowaną diagnostyką niż w grupie z rozszerzoną diagnostyką. Natomiast dodatnich prób dermograficznych uzyskano statystycznie więcej w grupie z rozszerzoną diagnostyką. Różnice w pozostałych wynikach testów i prób w obydwu grupach

były nieistotne statystycznie.

- Analiza współwystępowania różnych typów pokrzywki pokazuje, że dość często u jednego pacjenta odgrywają rolę różne czynniki sprawcze.

W rozdziale tym również zauważono błędy redakcyjne i tak korekty wymaga zawartość tabeli 35 i 39.

2.5. Omówienie Wyników Badań i Dyskusja

W rozdziale tym liczącym 24 stron Doktorantka dokonała omówienia uzyskanych wyników badań i krytycznego odniesienia ich do wyników innych autorów podkreślając, że dane literaturowe odnoszące się do roli poszczególnych potencjalnych czynników sprawczych pokrzywki przewlekłej są sprzeczne. Prowadzona dyskusja jest wyważona merytorycznie i przemawia za dojrzałością naukową Doktorantki.

2.6. Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników badań Doktorantka sformułowała 6 wniosków końcowych

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 powietrznych 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

Podsumowując: przedstawione wnioski są logiczne i osadzone w uzyskanych wynikach badań.

3. PODSUMOWANIE I WNIOSEK KOŃCOWY

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarz Ewy Wygonowskiej zatytułowana „ Rola badań diagnostycznych w ustaleniu czynnika wywołującego pokrzywkę przewlekłą” stanowi cenne i nowatorskie opracowanie naukowe, uzupełniające dotychczasową wiedzę z zakresu diagnostyki pokrzywki przewlekłej. Uzyskane wyniki mogą stać się punktem wyjściowym do dalszych badań naukowych mających na celu lepsze zrozumienie złożonych patomechanizmów tej choroby. Na szczególną uwagę zasługuje nowatorskie uwzględnienie przez Doktorantkę potencjalnej roli alergii kontaktowej jako czynnika etiologicznego pokrzywek przewlekłych. Badaczka wykazała wśród osób z pokrzywką wysoki odsetek uczuleń kontaktowych, w tym na metale. Mechanizm tego zjawiska nie jest poznany ale za związkiem przyczynowo-skutkowym może przemawiać fakt, że świadome ograniczenie ekspozycji na określony alergen kontaktowy powoduje zmniejszenie objawów

pokrzywki. Na uwagę zasługuje również podkreślenie przez Doktorantkę wiodącej roli szczegółowego wywiadu lekarskiego i w zależności od niego prowadzenie zindywidualizowanej diagnostyki pokrzywki przewlekłej. Takie postępowanie wydaje się nie zmniejszać prawdopodobieństwa wykrycia czynników etiologicznych choroby przy jednoczesnym ograniczeniu kosztów badań dodatkowych.

Doktorantka osiągnęła postawione w pracy cele badawcze, które pozwoliły na sformułowanie 6 wniosków końcowych odzwierciedlających uzyskane wyniki badań.

Drobne uchybienia i błędy redakcyjne wspomniane wcześniej w recenzji nie wpływają na ogólną pozytywną ocenę pracy.

Rozprawa doktorska lekarz Ewy Wygonowskiej zatytułowana „Rola badań diagnostycznych w ustaleniu czynnika wywołującego pokrzywkę przewlekłą” spełnia wymogi określone w *Nowelizacji Ustawy o Szkolnictwie Wyższym oraz Ustawy o Stopniach Naukowych i Tytułach Naukowych, Dziennik Ustaw 2011, 84, poz.455*, na stopień doktora nauk medycznych i z pełnym przekonaniem wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie lekarz Ewy Wygonowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego w zakresie nauk medycznych.


prof. nadzw. dr hab. n. med. Beata Kręcisz
specjalista dermatolog - venerolog
1508742

Handwritten text, possibly a signature or date, located in the lower-left quadrant of the page.