

Warszawa, 28 grudnia 2016 roku

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Krzysztofa  
Kołodziejczyka pt. " Profil alergenowy i charakterystyka kliniczna dorosłych  
pacjentów uczulonych na grzyby pleśniowe"**

Alergeny wziewne, do których należą grzyby pleśniowe, stanowią jedną z najczęstszych przyczyn wywołujących choroby alergiczne dróg oddechowych. Dane epidemiologiczne pokazują, że uczulenie to występuje od 9 do 20% chorób atopowych.

Uczulenie na pleśnie jest zjawiskiem powszechnym, obserwowanym na całym świecie, najprawdopodobniej nie do diagnozowanym. Zagrożenie występuje zarówno w budynkach mieszkalnych jak i w otaczającym nas środowisku.

Zarodniki grzybów pleśniowych, kontakt z gatunkami saprofitycznymi czy też spożycie jadalnych grzybów może wywołać IgE - zależne choroby, takie jak: alergiczny nieżyt nosa i spojówek, astmę oskrzelową, alergiczne grzybicze zapalenie zatok, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, alergiczną aspergilozę oskrzelowo-płucną, alergiczne choroby skóry lub rzadko występującą reakcję uogólnioną.

W przeciwieństwie do pyłku roślin, roztoczy kurzu domowego, sierści zwierząt, alergizujące pleśnie mogą także wywoływać groźne dla człowieka infekcje, na przykład wywołane *Candida albicans* czy *Aspergillus fumigatus*, szczególnie u pacjentów z obniżoną odpornością typu komórkowego. Dokładnie udokumentowano patogenny wpływ na człowieka ok. 200 gatunków pleśni spośród 1 miliona rozpoznanych gatunków grzybów, tylko ok. 80 może być

alergenami wziewnymi. Ostatnie lata charakteryzuje poprawa diagnostyki alergii na grzyby pleśniowe, co umożliwia poznanie skali zjawiska. Dzięki badaniom podstawowym wytworzono czułe i swoiste ekstrakty alergenowe oraz zidentyfikowano alergeny główne.

Do najczęściej uczulających grzybów należą: *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Cladosporium cladosporioides*, *Aspergillus niger*, *Penicillium chrysogenum*.

Zaobserwowano, że przebieg astmy i jej występowanie wiąże się z obecnością pleśni oraz występowaniem uczulenia na ich alergeny. Dodatkowo wyniki testów skórnych z wyciągami alergenowymi pleśni obserwowano na przykład u 60 % chorych na astmę mieszkańców Gdańska.

Przebieg astmy oskrzelowej u chorych uczulonych na zarodniki *Alternaria alternata* jest ciężki i charakteryzuje się występowaniem zaostrzeń w okresach zwiększonego stężenia alergenów *Alternaria alternata* w otaczającym powietrzu.

Jedyną skuteczną, przyczynową metodą leczenia tej choroby alergicznej chorób alergicznych jest immunoterapia swoista.

Liczba prac, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii przy użyciu alergenów pleśni, jest relatywnie niewielka.

Dostęp do swoistej immunoterapii na alergeny grzybów pleśniowych jest w ostatnim czasie także utrudniony, co jest wynikiem problemów z rejestracją ekstraktów pleśniowych na szczeblu Europejskiej Agencji Leków.

Przedstawiona mi do recenzji praca „Profil alergenowy i charakterystyka kliniczna dorosłych pacjentów uczulonych na grzyby pleśniowe” jest dziełem, na które składają się dwie publikacje oraz podsumowanie wyników badań w postaci 31. stronicowego dokumentu. Ten sposób przygotowania pracy doktorskiej jest zgodny ustawą z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z późniejszymi zmianami (Dz.U Nr 65 poz.595).

Doktorant wyznaczył sobie dwa cele pracy:

1. Ocenę częstości alergii oraz profilu alergenowego grzybów pleśniowych u pacjentów z podejrzeniem alergii wziewnej;

2. Zróznicowania pacjentów uczulonych na grzyby pleśniowe, chorych na astmę i/lub alergiczny nieżyt nosa w odniesieniu do pacjentów uczulonych na inne alergeny wziewne.

Materiał badawczy stanowiło 1910 pacjentów (942 kobiety i 968 mężczyzn), będących pod opieką Poradni Alergologicznej w Katowicach. Do ostatecznej analizy zakwalifikowano 1450 chorych. U wszystkich pacjentów przeprowadzono wywiad lekarski, diagnostykę alergologiczną, obejmującą testy skórne alergiczne (metodą „prick” ), uzupełnione pomiarem alergenowo-swoistych wartości IgE. U pacjentów z nieżytem nosa wykonano dodatkowo pomiar frakcji nosowej wydalanego tlenu azotu, a u chorych na astmę badania czynnościowe oddychania. Badaną grupą były osoby, uczulone na zarodniki grzybów pleśniowych (I grupa, n=239). Grupy odniesienia stanowili chorzy uczuleni na roztocza kurzu domowego (II grupa), pyłki roślin (III grupa) oraz chorzy z alergią wielowalentną, z potwierdzonym uczuleniem na co najmniej dwie grupy alergenów (IV grupa).

Pacjenci wyrazili zgodę na udostępnienie danych medycznych oraz udział w badaniu ankietowym. Na przeprowadzenie badań doktorant uzyskał zgodę komisji bioetycznej (KNM/0022/KB/26/14).

Badania statystyczne przeprowadzono programem Statistica wersja 8.0. Wykonano testy standardowe dla tego typu badań, ale dodatkowo doktorant przeprowadził analizę skupień (klasterową), co pozwoliło na wyodrębnienie fenotypów chorych, uczulonych na pleśnie.

Analiza retrospektywna badanej grupy pacjentów wykazała, że 16.5% pacjentów jest uczulonych wyłącznie na pleśnie, 6.8% jest uczulonych na pleśnie i inny alergen, 26% jest uczulonych na roztocza kurzu domowego, 25.2% na pyłki roślin, a 29.3% ma alergię wieloważną. Istotnym wnioskiem, płynącym z badań jest fakt, że pacjenci uczuleni na pleśnie mają istotnie dłuższy czas trwania choroby i niższe wartości IgE. Ponadto większość badanych z tej grupy podała w badaniu ankietowym ekspozycję na wilgotne piwnice i zaparowane łożenki.

Ciekawa jest analiza skupień, w której wykazano, że pacjenci z alergią na grzyby pleśniowe częściej chorują na zapalenie zatok obocznych nosa, częściej są

operowani z powodów polipów nosa. Pacjenci uczuleni na pleśnie znamienne częściej zapadają na astmę ciężką i trudną, w tym dominujące jest uczulenie na *Alternaria alternata*, a w następnej kolejności na *Cladosporium herbarum* i *Aspergillus fumigatus*.

W skład przedstawionej mi do oceny pracy doktorskiej wchodzi dwie publikacje:

1. K. Kołodziejczyk, A. Bożek: „Clinical Distinctness of Allergic Rhinitis in Patients with allergy to molds”(Biomed Research International, 2016,32-36, IF=2.134, punktacja MNISZW=20 pkt)

W publikacji tej przedstawiono analizę 1450 pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, u których uczulenie na alergeny pleśni wykazano u 239 chorych. Najczęściej z alergenów pleśniowych w tej grupie chorych uczulała *Alternaria alternata* (59%), *Cladosporium herbarum* (40%) i *Aspergillus fumigatus* (35%). Analiza klasterowa pokazała, że pacjenci z alergicznym nieżytem nosa i uczuleniem na pleśnie istotnie częściej wykazywali współistnienie astmy i podniesione stężenie FeNO.

Doktorant przedstawił w oświadczeniu informację o wkładzie własnym w publikację (70%)

2. K. Kołodziejczyk, A. Bożek, J. Jarząb, R. Gawlik: „The clinical differences of asthma in patients with molds allergy”, (Pneumonologia i Alergologia Polska, 2016, 84, 81-86, punktacja MNISZW=13)

Opublikowano wyniki badań, które wskazują, że pacjenci z monowalentnym uczuleniem na pleśnie mają częściej diagnozowaną astmę niż uczuleni na inne alergeny (53% v.s 27.1-32.4%). Predyspozycja do rozwoju astmy wzrasta ponad dwukrotnie u pacjentów uczulonych na *Alternaria alternata*. Jest to zwykle astma ciężka, wymagająca intensywnego leczenia i częstych hospitalizacji.

Doktorant przedstawił oświadczenie o wkładzie własnym w publikację (60%).

Pan Krzysztof Kołodziejczyk jest lekarzem medycyny. Ukończył Akademię Medyczną w Gdańsku w roku 1987. Jest specjalistą chorób wewnętrznych i alergologii. Aktualnie jest zatrudniony w Poradni Wojewódzkiej w Katowicach. Dorobek naukowy doktoranta obejmuje trzy opublikowane prace o łącznym wskaźniku oddziaływania (IF) 4. 88, a liczba punktów MNISZW za osiągnięcia naukowe wynosi 68. Większość publikacji jest ukierunkowana na choroby alergiczne i skuteczność i bezpieczeństwo swoistej immunoterapii. Wśród nich szczególnie należy wyróżnić te, posiadające IF:

1. Bożek A, **Kołodziejczyk K**, Jarząb J. Safety and efficacy of tree pollen specific immunotherapy on the ultrarush administration schedule method using Purethal Trees. Biomed Research 2014, Article ID 707634, 5 stron IF=2.706pkt MNISW=35 pkt
2. Bożek A, **Kołodziejczyk K**, Warkocka-Szołtysek B, Jarząb J. Grass pollen sublingual immunotherapy: a double-blind. Placebo-controlled study in elderly patients with seasonal rhinitis. Am J Rhin Allergy 2014, 28(5): 423-427. IF= 2,178 pkt MNISW=30 pkt

Podsumowując uważam, że praca doktorska Krzysztofa Kołodziejczyka jest oryginalnym wkładem doktoranta w dyskusję naukową na temat epidemiologii chorób alergicznych w Polsce i na świecie. Doktorant jest wykształconym lekarzem, którego zainteresowania naukowe koncentrują się wokół diagnostyki i terapii uczuleń na pleśnie.

Mam również nadzieję, że rozpowszechnienie wyników badań przyczyni się do poprawy sytuacji pacjentów uczulonych na pleśnie, w tym przede wszystkim do poprawy dostępności szczepionek alergenowych, ukierunkowanych na te alergeny.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz.595, z późn.zm).

Wnoszę więc do Wysokiej Rady Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o dopuszczenie lekarza Krzysztofa Kołodziejczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wyróżnienie pracy.

Z poważaniem

Karina Jahnz-Różyk

Prof. dr hab. med.  
**Karina Jahnz-Różyk**  
spec. chorób płuc  
alergologii i immunologii klinicznej  
03-914 Warszawa ul. Szkoły Ofiar 4 m 82  
Nr. ZUS 9289163

