



**Recenzja pracy doktorskiej lek. Magdaleny Putry-Szczepaniak
pt. „Wpływ czynników środowiskowych i immunologicznych na przebieg choroby oraz
jakość życia chorych na krostkowicę dłoni i stóp”**

Krostkowica dłoni i stóp jest przewlekłą zapalną chorobą skóry, której patogenezą, pomimo ogromnego postępu medycyny, ciągle pozostaje w dużej mierze niewyjaśniona. Nadal sporną pozostaje kwestia, czy krostkowica dłoni i stóp jest specyficznym wariantem łuszczycy, czy też stanowi blisko spokrewnioną, aczkolwiek odrębną jednostkę chorobową. Warto także podkreślić, że pomimo rozwoju różnych metod terapii przeciwłuszczycowych, jaki dokonał się na przestrzeni ostatnich dwudziestu lat, niewiele z tych leków zostało wdrożonych do leczenia krostkowicy dłoni i stóp, co w pewnym stopniu poświadcza o odrębności tej dermatozy. Choć choroba ta często ogranicza się jedynie do dłoni i stóp, a zatem zajmuje stosunkowo niewielką powierzchnię skóry, to okolice te są na tyle istotne w codziennym funkcjonowaniu człowieka, że krostkowica dłoni i stóp przyczynia się do znacznej chorobowości, absencji w pracy oraz w istotnym stopniu pogarsza jakość życia chorujących na nią osób. Mając na względzie niejasną patogenezę choroby oraz jej istotny negatywny wpływ na dobrostan psychospołeczny pacjentów uważam, że podjęta przez Doktorantkę próba wyjaśnienia patogenezы krostkowicy dłoni i stóp oraz zbadanie w sposób metodyczny wpływu tej dermatozy na poziom jakości życia chorych, są niezwykle ważne, doskonale wpisują się w aktualny nurt prowadzonych na świecie badań oraz mają duże znaczenie w praktyce klinicznej.

Przedstawiona do recenzji praca liczy 128 stron maszynopisu i ma układ typowy dla rozprawy doktorskiej. Maszynopis składa się ze spisu treści, wykazu użytych skrótów, wstępu, celów pracy, opisu metod badawczych i ocenianej grupy pacjentów, wyników, omówienia wyników w odniesieniu do aktualnych doniesień w piśmiennictwie, wniosków oraz streszczenia w języku polskim i angielskim, a także spisu piśmiennictwa. Rozprawa została przygotowana starannie i przejrzysto, a całość tekstu uzupełniona została o 44 zestawienia tabelaryczne oraz 8 rycin, które ułatwiają śledzenie tekstu oraz zrozumienie omawianych zagadnień.



W obszernym wprowadzeniu do rozprawy doktorskiej, które obejmuje 14 stron maszynopisu, Autorka, w oparciu o najnowsze pozycje piśmiennictwa, szczegółowo zapoznaje czytelnika z aktualną wiedzą na temat patogenezы krostkowicy dłoni i stóp, uwzględniając tło genetyczne, zaburzenia immunologiczne, wpływ czynników środowiskowych, w tym palenie tytoniu, rolę niektórych antygenów bakteryjnych jako czynników inicjujących patologiczny proces zapalny w skórze, leki, stres emocjonalny, a także zwraca uwagę na rolę alergii kontaktowej, która przez klinicystów rzadko wiązana jest z tą dermatozą. Szczegółowo omówione zostały również powiązania krostkowicy dłoni i stóp z innymi chorobami o podłożu zapalnym, a także przedstawiono obecnie stosowane metody leczenia omawianej dermatozy. Podsumowując, wprowadzenie zostało napisane dojrzałe, świadczy o dużej wiedzy Doktorantki, która swobodnie porusza się w piśmiennictwie fachowym, umiejętnie je analizując i adekwatnie przedstawiając uzyskane przez innych autorów wyniki badań. Wprowadzenie stanowi oryginalne podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat krostkowicy dłoni i stóp i świetnie wprowadza czytelnika do dalszych rozdziałów rozprawy doktorskiej. Stanowi także cenny materiał, który może zostać wykorzystany do przygotowania publikacji poglądowej na temat omawianej choroby skóry.

W oparciu o dokonany przegląd piśmiennictwa Autorka formułuje następujące cele swoich prac badawczych:

- Zbadanie nasilenia zmian skórnych w przebiegu krostkowicy dłoni i stóp w zależności od wieku, płci, współwystępowania zmian łuszczykowych i szeregu czynników środowiskowych, infekcyjnych, leków oraz współistnienia zespołu metabolicznego.
- Ocena jakości życia u pacjentów z krostkowicą dłoni i stóp w zależności od nasilenia choroby.
- Zbadanie poziomu białek antybakteryjnych: psoriazyny i kebneryzyny u chorych na krostkowicę dłoni i stóp i ocena ich wpływu na nasilenie choroby.

Uważam, że sformułowane cele pracy są uzasadnione i wskazują, jaki będzie kierunek dalszych badań Autorki. Zostały one trafnie ujęte, są możliwe do zrealizowania i świadczą o umiejętności planowania badań naukowych przez Doktorantkę.

Do badania Doktorantka zakwalifikowała 51 chorych na krostkowicę dłoni i stóp w wieku od 27 do 71 lat. Grupę kontrolną stanowiło 37 ogólnie zdrowych osób. Biorąc pod uwagę rzadkość schorzenia uważam, że zakwalifikowana do badania pula pacjentów jest wystarczająca do przeprowadzenia założonych analiz i zweryfikowania postawionych hipotez



badawczych. Grupa kontrolna została dobrana właściwie i nie różniła się w istotny sposób pod względem podstawowych cech demograficznych od chorych na krostkowicę dłoni i stóp, choć szkoda, że nie była przynajmniej równie liczna, jak grupa osób chorych.

Opis metod badawczych został przedstawiony zrozumiale i świadczy o zapoznaniu się z nimi przez Doktorantkę. Nasilenie krostkowicy dłoni i stóp zostało dokonane w oparciu o ogólnie stosowaną skalę ppPASI. U wszystkich włączonych do badania osób oceniono szereg parametrów biochemicznych niezbędnych do wykluczenia lub potwierdzenia zespołu metabolicznego. Rozpoznanie zespołu metabolicznego oparto o kryteria Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej z 2009 roku. Ponadto u osób z krostkowicą dłoni i stóp wykonano testy płatkowe z 24 alergenami kontaktowymi firmy True Test celem stwierdzenia lub wykluczenia alergii kontaktowej na badane alergeny, a także przeprowadzono badania mikrobiologiczne na obecność *Staphylococcus aureus* w przedsionku nosa oraz *Chlamydia trachomatis* w cewce moczowej. Poziom jakości życia oceniono przy pomocy szeroko stosowanej skali jakości życia warunkowanej zmianami skórными (*the Dermatology Life Quality Index*), natomiast stężenie białek przeciwbakteryjnych (psoriazyny i kebnerazyiny) w surowicy chorych i osób zdrowych z grupy kontrolnej wykonano przy użyciu gotowych testów ELISA. Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej opartej o właściwie dobrane testy statystyczne.

W przeprowadzonych badaniach Doktorantka potwierdziła wcześniejsze spostrzeżenia o istotnym związku palenia tytoniu z przebiegiem krostkowicy dłoni i stóp – osoby, które w ciągu życia wypalały paczkę papierosów przez przynajmniej 20 lat istotnie częściej chorowały na krostkowicę dłoni i stóp o dużym nasileniu w porównaniu z osobami, które wypaliły w ciągu swego życia znacznie mniej papierosów. Do ważnych i ciekawych obserwacji Autorki należy niewątpliwie zaliczyć wykazanie stosunkowo dużego odsetka osób z dodatnimi wynikami testów płatkowych na badane alergeny kontaktowe. Choć krostkowica dłoni i stóp nie jest klasycznie traktowana jako choroba alergiczna, być może niektóre alergeny mogą przyczyniać się u predysponowanych osób do zainicjowania reakcji zapalnej, która ostatecznie klinicznie przybierze postać krostkowicy dłoni i stóp. W recenzowanej pracy nie wykazano natomiast związku pomiędzy krostkowicą dłoni i stóp a zwiększonym ryzykiem zespołu metabolicznego, choć warto powyższą obserwację powtórzyć na większej grupie chorych.



W odniesieniu do jakości życia jedynie niewielki odsetek pacjentów cechował się normalną jakością życia warunkowaną zdrowiem lub też wpływ choroby na jakość życia był u nich niewielki. Zdecydowanie przeważali natomiast pacjenci z dużym lub bardzo dużym obniżeniem jakości życia, a stopień jej obniżenia w istotny sposób korelował z nasileniem krostkowicy dłoni i stóp ocenionym przy użyciu skali ppPASI.

W ostatniej części wyników Doktorantka zbadała wpływ białek przeciwbakteryjnych na przebieg schorzenia wykazując zwiększone stężenia obydwu analizowanych białek – psoriazyny i kebnerozyny w surowicy osób chorych na krostkowicę dłoni i stóp, przy czym jedynie stężenie kebnerozyny w surowicy pacjentów korelowało z nasileniem krostkowicy dłoni i stóp. Wydaje się, iż to właśnie kebnerozyna jest białkiem zaangażowanym w proces tworzenia się charakterystycznych dla tej choroby zmian skórnych, zwłaszcza, że jej stężenia w surowicy były powiązane ze stwierdzoną kolonizacją przedsionka nosa przez *Staphylococcus aureus*. Należy jednak w tym miejscu zwrócić uwagę, że w tabeli 42, poza wynikiem odnoszący się do poziomu istotności statystycznej, warto podać także współczynniki korelacji badanych parametrów klinicznych i biochemicznych.

Uzyskane przez Autorkę wyniki zostały w Omówieniu porównane z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy. Podobnie jak we Wstępie, również pisząc Omówienie Doktorantka wykazała się dobrą znajomością badanego zagadnienia, umiejętnością porównania własnych wyników z wynikami innych autorów oraz krytycznym formułowaniem wniosków. Dyskusja kończy się wnioskami, które w pełni znajdują odzwierciedlenie w uzyskanych przez Doktorantkę wynikach badań, szkoda jednak, że doktorantka nie pokusiła się na sformułowanie bardziej uniwersalnych wniosków płynących z pracy – obecnie wnioski stanowią niejako powtórzenie najważniejszych wyników uzyskanych w trakcie prowadzenia badań.

Spis piśmiennictwa obejmuje 141 pozycji, w większości aktualnych prac, publikowanych w wiodących periodykach o zasięgu międzynarodowym. Cytowanie poszczególnych pozycji piśmiennictwa jest prawidłowe, a sam spis przygotowany starannie i zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami.

Podsumowując, oceniam rozprawę doktorską lek. Magdaleny Putry-Szczepaniak wysoko, a zgłoszone przeze mnie drobne uwagi w żaden sposób nie umniejszają wartości uzyskanych przez Doktorantkę wyników. Realizacja założonych celów badawczych, poprawnie dobrane i zastosowane metody badawcze i analizy statystyczne, a także swobodne



poruszanie się w zakresie tematyki realizowanego zagadnienia wskazują, że Doktorantka jest osobą umiejącą zaplanować i rzetelnie przeprowadzić badanie naukowe, prawidłowo sformułować wnioski i krytycznie omówić uzyskane wyniki. Rozprawa odpowiada warunkom określonym w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14.03.2003 z późniejszymi zmianami (Dz. U. nr. 65, poz. 595), jak również Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19.01.2018 w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora. W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Magdaleny Putry-Szczepaniak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, mając na względzie aktualność tematu, nowatorstwo uzyskanych wyników oraz ich znaczenie dla codziennej praktyki klinicznej wnioskuję od Wysokiej Rady o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Putry-Szczepaniak.

Z wyrazami szacunku i poważania,


Prof. dr hab. z med. Adam Reich
specjalista dermatolog-wenerolog
tel. 605 076 722 1414536