



Białystok 04.06.2021 r.

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lekarz medycyny Klaudii Marii Rubas

pt. „ Rola czynników środowiskowych i immunologicznych w patogenezie piodermii zgorzelinowej”

Piodermia zgorzelinowa (PG) jest rzadką dermatozą neutrofilową, charakteryzującą się występowaniem na skórze zapalnych, pojedynczych lub mnogich owrzodzeń, szybko szerzących się obwodowo. Piodermia zgorzelinowa może rozwijać się w przebiegu różnych schorzeń układowych (nieswoiste choroby zapalne jelit, reumatoidalne zapalenie stawów) lub chorób limfoproliferacyjnych (białaczki szpikowe, chłoniaki, szpiczak mnogi, zespół mielodysplastyczny). Zmiany skórne w przebiegu piodermii zgorzelinowej mogą poprzedzać wspomniane schorzenia lub rozwijać się po wielu latach trwania choroby podstawowej. Etiologia schorzenia nie jest do końca poznana. Przez lata zmieniały się koncepcje etiopatogenezy piodermii zgorzelinowej. Obecnie uważa się, że dysfunkcja neutrofilów, zaburzenia epigenetyczne i dysregulacje w układzie immunologicznym są głównymi czynnikami biorącymi udział w patogenezie tej choroby. Najnowsze dane z piśmiennictwa wskazują na prawdopodobny udział interleukin w występowaniu tej dermatozy. Istotny jest jednak fakt, iż to nie jedna cytokina odgrywa decydującą rolę w patogenezie, a cała sieć i poszczególne zależności między nimi wpływają na rozwój i przebieg choroby. Dlatego ważne wydają się dalsze badania nad rolą poszczególnych interleukin w patogenezie tej jednostki chorobowej. Stąd też niezwykle cenne jest podjęcie przez Doktorantkę badań dotyczących ustalenia roli czynników środowiskowych i immunologicznych oraz współistniejących schorzeń w patogenezie piodermii zgorzelinowej. Problematyka podjętych badań jest ciekawa i nowatorska, ale też niezwykle przydatna w praktyce klinicznej. Temat rozprawy doktorskiej

uważam za trafny, doskonale wpisujący się w aktualny nurt współczesnych badań dotyczących piodermii zgorzelinowej.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarz Klaudii Marii Rubas liczy 133 strony, zawiera 65 niezwykle starannie wykonanych tabel oraz 8 rycin. Oparta została na 200 aktualnych, prawidłowo dobranych pozycjach piśmiennictwa. Rozprawa ma typowy układ i jest wzorowo przygotowana pod względem edytorskim. Właściwą treść pracy poprzedza wykaz najczęściej używanych skrótów, co w znaczny sposób ułatwia śledzenie rozprawy. Praca jest poprawnie zredagowana, a sposób prezentacji nie budzi zastrzeżeń.

Wstęp rozprawy doktorskiej składa się z kilku rozdziałów, napisany jest dojrzałe i przejrzyste. Doktorantka umiejętnie wprowadza czytelnika w problematykę przedmiotu badań i przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący epidemiologii, etiopatogenezy, obrazu klinicznego oraz postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w piodermii zgorzelinowej. Kontynuując temat Doktorantka omawia szczegółowo choroby współistniejące z piodermią zgorzelinową oraz opisuje wybrane interleukiny i ich rolę w organizmie. Na szczególne wyróżnienie moim zdaniem zasługuje rozdział poświęcony etiopatogenezie piodermii zgorzelinowej, w którym Doktorantka bardzo szczegółowo omawia dysfunkcje neutrofilów, zaburzenia epigenetyczne, zaburzenia immunologiczne i rolę cytokin prozapalnych oraz patergii w piodermii zgorzelinowej. Rozdział ten stanowi cenny materiał edukacyjny i dodatkowo podkreśla praktyczne znaczenie podjętej w rozprawie tematyki. Całość obszernego wstępu stanowi wartościowy element rozprawy, w pełni zapewnia wprowadzenie w tematykę badań własnych i świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktorantki.

Założenia i cele pracy zostały przedstawione w sposób jasny, a przez to umożliwiający precyzyjne odniesienie się do nich po przeprowadzeniu badań. Doktorantka postanowiła ocenić i przeprowadzić analizę stężenia wybranych interleukin (Il-6, Il-8, Il-17, Il-23) w surowicy krwi chorych z piodermią zgorzelinową oraz poszukać korelacji badanych interleukin z wybranymi parametrami morfologicznymi i biochemicznymi w surowicy krwi u powyższych chorych. Za cenne należy uznać też podjęcie analizy na podstawie wywiadu zebranego od pacjentów z PG, częstości występowania i rodzaju chorób współistniejących oraz określenie częstości występowania patergii jako czynnika prowokującego chorobę. Należy podkreślić, że przedstawione przez Doktorantkę cele badawcze zostały w pełni zrealizowane w dalszych częściach rozprawy doktorskiej, co świadczy o dużej umiejętności planowania badań naukowych.

Materiał i metody zostały opracowane w sposób szczegółowy. Badaniem objęto 48 niespokrewnionych chorych na piodermię zgorzelinową, w wieku od 19 do 85 lat, którzy byli hospitalizowani w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 2015-2019. Grupę kontrolną stanowiło 40 zdrowych osób, dobranych pod względem płci i wieku. Wszyscy chorzy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu, którego projekt został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (nr opinii KB – 448/2018). Doktorantka dokonała wnikliwej oceny stanu klinicznego wszystkich chorych z piodermią zgorzelinową w oparciu o szczegółowy wywiad oraz badanie przedmiotowe, obejmujące między innymi charakterystyczny dla piodermii zgorzelinowej początek, przebieg choroby, obraz kliniczny, oraz brak w dotychczasowej terapii leczenia ogólnego. U większości pacjentów choroba została również potwierdzona badaniem histologicznym. U wszystkich pacjentów pobrano próbki krwi do badania pomiaru stężenia wybranych interleukin oraz badań biochemicznych i morfologii. Stężenie wszystkich cytokin prozapalnych oznaczano metodą reakcji immunoenzymatycznej ELISA. Przeprowadzone badania wykonano zgodnie z protokołami producentów odczynników i zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej. Kryteria oraz zasady oceny stanu klinicznego pacjentów zostały przedstawione w sposób wskazujący na prawidłowe przeprowadzenie rekrutacji, kwalifikacji i monitorowania uczestników badania. Na podkreślenie zasługuje fakt starannego opisu zastosowanych metod badawczych wraz z ich dokładną procedurą. Zastosowana metodologia odpowiada obecnym standardom prowadzenia tego rodzaju badań i nie budzi zastrzeżeń.

Analiza statystyczna otrzymanych wyników została przeprowadzona starannie z zastosowaniem odpowiednich testów, co oczywiście podnosi wartość naukową badań Doktorantki.

Wyniki przeprowadzonych badań stanowią bardzo wartościową część pracy. Zostały opracowane sumiennie i starannie. Doktorantka przedstawiła je w sposób niezwykle szczegółowy i bardzo dobrze zilustrowany czytelnymi tabelami i rycinami, które wraz z ich precyzyjnym opisem ułatwiają zrozumienie rozprawy doktorskiej. Uderza kompleksowość i mnogość dokonanych analiz, co jest w moim odczuciu dużym walorem recenzowanej pracy doktorskiej. W analizowanej grupie chorych na piodermię zgorzelinową, Doktorantka zaobserwowała, że u 25% pacjentów występowały choroby współistniejące, w tym choroby zapalne jelit (12,5%), choroby zapalne stawów (8,3%) i kolagenozy (4,2%). W związku z tym, że czynnikiem indukującym piodermię zgorzelinową mogą być urazy mechaniczne, Autorka analizowała również występowanie objawu patergii, który zgłosiło 37,5% pacjentów

z badanej grupy chorych. Bardzo interesujące są wyniki dotyczące przeprowadzonej analizy stężenia wybranych interleukin w surowicy krwi. Doktorantka udokumentowała, że średnie stężenia wszystkich badanych interleukin tj. Il-6, Il-8, Il-17, Il-23 w surowicy chorych na piodermię zgorzelinową były wyższe niż w grupie kontrolnej osób zdrowych, a różnice te były istotne statystycznie. Dodatkowo Doktorantka zaobserwowała, że stężenia Il-6 były istotnie statystycznie wyższe u mężczyzn niż kobiet. Nie wykazała natomiast istotnej statystycznie korelacji między stężeniem IL-6, a wiekiem pacjentów chorych na PG, ale udokumentowała istotną statystycznie korelację między wiekiem pacjentów, a stężeniem Il-8 w surowicy krwi tych pacjentów, przy czym u starszych pacjentów notowane stężenia Il-8 były wyższe. Doktorantka nie stwierdziła istotnych statystycznie różnic na poziomie stężenia Il-17 i Il-23 pomiędzy grupami osób płci żeńskiej i męskiej, a także wiekiem pacjentów grupy badanej. Z obserwacji zawartych w pracy wynika również, że w przypadku lokalizacji owrzodzeń piodermii zgorzelinowej na kończynach dolnych, średnie stężenie Il-6 było wyższe od wartości obserwowanych w surowicy krwi pacjentów z owrzodzeniami w innych lokalizacjach, a różnica ta była istotna statystycznie. Co ciekawe, Doktorantka dodatkowo udokumentowała istotnie statystyczną korelację między stężeniem Il-6 a stężeniem białka C-reaktywnego, co może wskazywać na rolę efektu prozapalnego wywieranego przez Il-6 w patogenezie piodermii zgorzelinowej. Ponadto stwierdziła także istotną statystycznie zależność między stężeniem Il-6 w surowicy krwi pacjentów a wartością ASPAT, co być może wynika z nadreaktywności wątroby w związku z przebiegającym stanem zapalnym. Natomiast nie wykazała istotnej statystycznie korelacji między stężeniem Il-6 a stężeniem innych oznaczanych parametrów biochemicznych. Wyniki Doktorantki wskazują również na brak istotnej statystycznie korelacji między stężeniem Il-8 i Il-23 a stężeniem oznaczanych parametrów biochemicznych (kreatynina, RBC, WBC, HGB, glukoza, ASPAT, ALAT, IgG, IgM, IgA, białko całkowite). Autorka zaobserwowała natomiast istotnie statystyczną zależność między stężeniem Il-17 a stężeniem glukozy, co może wynikać z faktu, że podwyższone stężenie glukozy jest niezależnym czynnikiem ryzyka, który wzmacnia ekspresję cytokin prozapalnych i aktywację leukocytów u osób chorych na cukrzycę.

Dyskusja jest obszerna i stanowi szczególnie wartościową część rozprawy. Napisana została logicznie, z krytyczną interpretacją wyników badań własnych na tle właściwie dobranego piśmiennictwa, co świadczy o bardzo dobrej znajomości tematu, umiejętności posługiwania się literaturą naukową i potwierdza dojrzałość naukową lekarz Klaudii Marii Rubas.

Całość rozprawy kończy sześć, uważnie przemyślanych wniosków, które podsumowują uzyskane wyniki badań a jednocześnie odpowiadają postawionym przez autorkę celom rozprawy. Każdy z nich jest przydatny klinicznie, zarówno w procesie diagnostycznym, jak i terapeutycznym. Według mojej oceny bardzo istotny wydaje się wniosek, dotyczący wykorzystania analizowanych interleukin jako markerów laboratoryjnych w rozpoznawaniu trudnych diagnostycznie przypadków piodermii zgorzelinowej. Potencjalną korzyścią płynącą z wniosków wydaje się też być szansa nowych opcji terapeutycznych oddziałujących na określone interleukiny, co pozwoliłoby na szybsze i skuteczniejsze leczenie piodermii zgorzelinowej oraz znaczną poprawę jakości życia pacjentów.

Piśmiennictwo rozprawy jest obszerne, trafnie wyselekcjonowane, a jego dobór potwierdza bardzo dobrą znajomość dostępnej i aktualnej literatury tematu poruszanego w rozprawie.

Podsumowując, rozprawę doktorską lekarz medycyny Klaudii Marii Rubas oceniam bardzo wysoko. Jest to cenna pozycja zarówno pod względem poznawczym, jak i praktycznym. Doktorantka wykazała się dużą znajomością problematyki stanowiącej przedmiot rozprawy, zebrała wartościowy materiał kliniczny i poczyniła wiele istotnych obserwacji. Całość rozprawy przeczytałam z ogromnym zainteresowaniem, jej treść dokumentuje, że Doktorantka posiadała odpowiednie umiejętności dotyczące planowania i realizacji zadań badawczych oraz wyciągania wniosków. Pracę cechuje rzetelność, trzymanie się wyznaczonego kierunku badań, staranność i ciekawa szata graficzna. Jednocześnie mam nadzieję, że dopełnieniem rozprawy staną się publikacje pozwalające upowszechnić uzyskane wyniki badań.

Na podstawie powyżej przedstawionych danych, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska lekarz medycyny Klaudii Marii Rubas pt. *„Rola czynników środowiskowych i immunologicznych w patogenezie piodermii zgorzelinowej”* pod kierunkiem promotora prof. dr hab. n. med. Joanny Maj spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 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, późn. zm.). Mam więc zaszczyt przedłożyć Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu moją pozytywną ocenę rozprawy wraz z wnioskiem o dopuszczenie lekarz medycyny Klaudii Marii Rubas do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie ze względu na wysoką merytoryczną ocenę rozprawy, rzetelność przeprowadzonej analizy oraz wartość poznawczą, zwracam się z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Klaudii Marii Rubas.

K I E R O W N I K
Kliniki Dermatologii i Wenerologii
Iwona Flisiak
prof. dr hab. n. med. Iwona Flisiak