



Rzeszów, 10.07.2021

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Klaudii Rubas

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

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodniczący
prof. dr hab. Agnieszka Kalaś

Piodermia zgorzelinowa jest rzadkim, niejednorodnym klinicznie schorzeniem o nadal nie w pełni poznanej patogenezie. Jest to choroba zaliczana do tzw. neutrofilowych dermatoz zapalnych, w której dochodzi do zaburzeń funkcji granulocytów obojętnochłonnych oraz zmian w wydzielaniu i działaniu cytokin prozapalnych, jednakże przyczyny obserwowanych zaburzeń nie są obecnie znane. Warto podkreślić, że piodermia zgorzelinowa często współistnieje z innymi chorobami układowymi, w tym z zapalnymi chorobami jelit, chorobami hematologicznymi, reumatoidalnym zapaleniem stawów czy guzami litymi, ale może też wystąpić spontanicznie, bez wcześniejszych zaburzeń immunologicznych czy nowotworowych. Klasyczna postać piodermii zgorzelinowej manifestuje się zwykle jako szybko powiększające się owrzodzenie o podminowanym brzegu, które rozwija się z zapalnej krosty. Rzadsze odmiany tej choroby obejmują zmiany pęcherzowe, postać krostkową, czy też *pyostomatitis vegetans* zlokalizowane w jamie ustnej. Należy podkreślić, że rozpoznanie piodermii zgorzelinowej stawiane jest przede wszystkim na podstawie obrazu klinicznego i przebiegu schorzenia, natomiast badania mikrobiologiczne, obrazowe, immunologiczne czy histologiczne jak dotychczas mają jedynie znaczenie pomocnicze i służą głównie wykluczeniu innych przyczyn mogących odpowiadać za stwierdzone zmiany skórne. Skuteczna terapia piodermii zgorzelinowej nadal napotyka istotne problemy. Podstawową rolę w leczeniu odgrywają kortykosteroidy ogólne, leki immunosupresyjne (przede wszystkim cyklosporyna), a ostatnio także leki blokujące szlak interleukiny 1, choć nie zawsze udaje się uzyskać pełną remisję objawów chorobowych.

Mając na względzie rzadkość schorzenia, dalece niedostateczną wiedzę na temat patogenezy piodermii zgorzelinowej oraz trudności terapeutyczne na jakie napotyka każdy klinicysta leczący tą jednostkę chorobową, uważam, że podjęta przez doktorantkę tematyka rozprawy doktorskiej jest nie tylko ciekawa i ważna z klinicznego i poznawczego punktu widzenia, ale przede wszystkim bardzo ambitna i wymagająca dobrego przygotowania



klinicznego oraz wytrwałości w zebraniu adekwatnego materiału badawczego. Ponadto zakres planowanych w rozprawie doktorskiej analiz nie tylko doskonale wpisuje się w obecne trendy badawcze, ale wręcz je wyznacza i kreuje.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy dla tego typu prac naukowych. Maszynopis liczy 133 strony i składa się ze spisu treści, wykazu użytych skrótów, wstępu będącego przeglądem aktualnego piśmiennictwa powiązanego z tematyką pracy, założeń i celów rozprawy doktorskiej, opisu włączonych do badania pacjentów i zastosowanych metod badawczych, wyników, omówienia uzyskanych wyników w odniesieniu do aktualnych prac badawczych, wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim, spisu piśmiennictwa oraz aneksu, w którym zawarto m.in. zastosowane przez Autorkę skale i narzędzia pomiarowe. W pracy zamieszczono także 65 zestawień tabelarycznych oraz 8 rycin, które stanowią cenne uzupełnienie opisu metod badawczych i uzyskanych wyników. Podział na podrozdziały porządkuje tekst i ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z poszczególnymi fragmentami rozprawy doktorskiej. Układ tekstu jest przejrzysty, a wydruk został przygotowany bardzo starannie.

We Wstępie obejmującym łącznie 28 stron maszynopisu Autorka zapoznaje czytelnika z, jak sama przyznaje, jedną z najbardziej enigmatycznych chorób dermatologicznych, jaką jest piodermia zgorzelinowa. Wstęp podzielony jest na podrozdziały dotyczące epidemiologii, etiopatogenezy, obrazu klinicznego, chorób współistniejących, diagnostyki i diagnostyki różnicowej oraz leczenia piodermii zgorzelinowej i stanowi oryginalne i nad wyraz wyczerpujące podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat tej jednostki chorobowej. Wprowadza czytelnika w zakres badań podjętych przez Doktorantkę oraz pozwala zrozumieć znaczenie podjętego tematu rozprawy doktorskiej. Ta część pracy dowodzi, że Doktorantka swobodnie porusza się w piśmiennictwie fachowym, umiejętnie je analizując oraz adekwatnie i w sposób wyważony przedstawiając uzyskane przez innych autorów wyniki badań. Należy podkreślić, że we wprowadzeniu Autorka wręcz z pedantyczną dokładnością omawia praktycznie wszystkie istotne publikacje poświęcone piodermii zgorzelinowej, jakie ukazały się w ostatnim okresie w piśmiennictwie światowym. Mając na względzie tak skrupulatny przegląd piśmiennictwa uważam, że ta część rozprawy powinna zostać przygotowana do druku jako niezależny artykuł przeglądowy.



W oparciu o dokonany przegląd piśmiennictwa Doktorantka formułuje cztery cele badawcze, które mają dać odpowiedź na następujące pytania:

- Jaka jest częstość współistnienia z piodermią zgorzelinową innych chorób?
- Jaka jest częstość występowania zjawiska patergii w piodermii zgorzelinowej?
- Czy stężenia wybranych cytokin prozapalnych są podwyższone w surowicy krwi chorych na piodermię zgorzelinową?
- Czy stężenia wybranych cytokin prozapalnych mają związek z innymi zaburzeniami w badaniach dodatkowych u osób z piodermią zgorzelinową?

Sformułowane cele i hipotezy badawcze pracy są w pełni zasadne i wskazują czytelnikowi, jaki będzie dalszy kierunek badań Autorki. Jednocześnie założone cele badawcze są możliwe do samodzielnego zrealizowania przez doktorantkę.

W rozdziale poświęconym zastosowanym metodom badawczym oraz materiałowi badawczemu Doktorantka przedstawia charakterystykę kliniczną chorych zakwalifikowanych do udziału w badaniu oraz grupy kontrolnej. Na uwagę zasługuje liczba 48 włączonych do badania pacjentów z piodermią zgorzelinową, co, mając na względzie rzadkość schorzenia, stanowi wyjątkowo dużą grupę chorych zrekrutowanych w jednym ośrodku. W opisie metod Autorka wyczerpująco przedstawiła przebieg badania, zastosowane narzędzia badawcze, metody oznaczania stężeń poszczególnych cytokin, listę oznaczanych dodatkowo parametrów laboratoryjnych oraz metody analizy statystycznej. Zastosowane metody badawcze pozwalają na zrealizowanie założonych celów badawczych, zaś ich szczegółowy opis świadczy o samodzielności przeprowadzonych analiz oraz pozwala na ich pełne odtworzenie, co poświadcza wiarygodność uzyskanych wyników.

W toku dokonanych analiz Doktorantka wykazała istotnie podwyższone stężenie interleukiny 6 w surowicy pacjentów z piodermią zgorzelinową, które korelowało ze stężeniem białka C-reaktywnego, a także podwyższone stężenia interleukiny 8, 17 i 23. Dodatni objaw patergii potwierdzono u 37,5% chorych z piodermią zgorzelinową, natomiast schorzenia współistniejące, które mogły być powiązane z tą dermatozą, odnotowano u 25% włączonych do badania pacjentów. Oceniając całość uzyskanych wyników należy podkreślić, że stanowią one ważny wkład Autorki w poznanie podłoża patogenetycznego piodermii



zgorzelinowej i roli analizowanych w pracy interleukin i być może przyczynią się do opracowania skuteczniejszych metod terapeutycznych tej niezwykle trudnej w leczeniu choroby. W odniesieniu do założonych przez Doktorantkę celów badawczych uważam, że wyniki należałoby zaprezentować w kolejności odpowiadającej wymienionym na str. 38 rozprawy celom pracy. W przyszłości warto byłoby także porównać grupę pacjentów z dodatnim objawem patergii, w stosunku do tych chorych, u których takiego objawu nie potwierdzono. Podobna analiza byłaby także cenna w odniesieniu do pacjentów z i bez współistnienia chorób towarzyszących.

Uzyskane przez Doktorantkę wyniki zostały omówione w odniesieniu do wyników uzyskanych przez innych badaczy. Podobnie jak we wprowadzeniu, również w dyskusji Doktorantka wykazała się bardzo dobrą znajomością analizowanego zagadnienia, biegłością w wyszukiwaniu właściwych opracowań naukowych oraz umiejętnością porównania własnych wyników z wynikami innych autorów. W dyskusji Autorka podkreśliła także znaczenie poczynionych obserwacji oraz wskazała dalsze kierunki badań w przyszłości oraz możliwe praktyczne wykorzystanie własnych wyników w celu opracowania i wdrożenia nowych opcji terapeutycznych, ukierunkowanych na wybrane cytokiny prozapalne. Dyskusja uzupełniona jest o trafnie sformułowane wnioski bezpośrednio wynikające z przeprowadzonych badań i analiz.

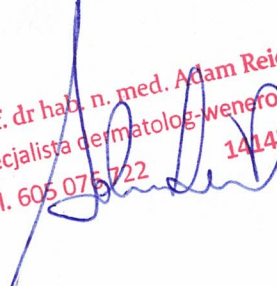
Spis piśmiennictwa obejmuje 200 aktualnych, właściwie dobranych i ułożonych w kolejności cytowana pozycji opublikowanych w wiodących periodykach naukowych, zarówno krajowych, jak i międzynarodowych. Cytowanie poszczególnych pozycji piśmiennictwa jest prawidłowe, a sam spis przygotowany zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami dla tego typu rozpraw naukowych.

Podsumowując stwierdzam, że lek. Klaudia Rubas potrafi zaplanować i prawidłowo przeprowadzić badania naukowe, właściwie dobiera i stosuje metody badawcze, a także swobodnie porusza się w zakresie tematyki realizowanego zagadnienia i umie krytycznie omówić uzyskane wyniki badań w odniesieniu do prac innych badaczy. Pragnę stwierdzić, że recenzowana rozprawa doktorska 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, z późn. zm.). W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wnioski o dopuszczenie lek. Klaudii Rubas do dalszych etapów



przewodu doktorskiego. Jednocześnie mając na względzie nowatorski charakter podjętych prac badawczych oraz znaczenie uzyskanych wyników wnioskuję o wyróżnienie rozprawy przez Wysoką Radę.

Z wyrazami szacunku i poważania,


Prof. dr hab. n. med. Adam Reich
specjalista dermatolog-wenerolog
tel. 605 075 722 1414536