UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO
W POZNANIU
KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Adres :
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

tel. (0-61) 869-12-85, 869-16-12
fax. (0-61) 869-15-72
e-mail: dermatologia@spsk2.pl

DZIEKAN
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Prof. zw. dr hab. n. med. Paweł Olszewski
2018-01-09

Dziekanat
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
wpłynęło dn. 2018-01-09
podpis ..... l.dz. .....

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lekarza Katarzyny Anny Kisiel

pt. „Ocena stężeń wybranych białek ostrej fazy w łuszczycy zwykłej u dzieci"

Łuszczyca pospolita to przewlekła, nawracająca, zapalna choroba ogólnoustrojowa. Istotą łuszczycy jest przewlekły stan zapalny w tym nieprawidłowości immunologiczne, polegające głównie na przewadze aktywności limfocytów typu Th1. Obecnie obserwuje się bardzo szybki postęp w zakresie rozumienia patogenezy łuszczycy, odkrytych zostało wiele cytokin, ich receptorów oraz szlaków sygnałowych.

Na łuszczycę choruje 2-5% populacji ogólnej. Natomiast częstość choroby wśród dzieci wynosi poniżej 1%.

U dzieci obserwuje się wszystkie postaci łuszczycy, przy czym częstość ich występowania zmienia się z wiekiem.

Zapadalność dzieci na łuszczycę zwiększyła się w ostatnim czasie. Uważa się, że przyczyną obserwowanej wyższej zachorowalności u dzieci może być większa częstość występowania czynników prowokujących, takich jak obciążenia psychospołeczne i związany z nimi stres, infekcje a także obserwowany wzrost otyłości u dzieci. Łuszczyca dziecięca jest stosunkowo często obserwowana w populacjach europejskich, głównie u dziewcząt.

Mimo, że etiopatogeneza choroby u dzieci jest podobna jak u osób dorosłych, to czynniki genetyczne odgrywają istotną rolę w patogenezie łuszczycy dziecięcej , szczególnie w postaciach o wczesnym początku, zwłaszcza rozpoczynających się we wczesnym dzieciństwie.

U dzieci, podobnie jak u dorosłych, zidentyfikowano szereg czynników prowokujących wystąpienie łuszczycy, takich jak infekcje, stres, urazy, leki czy czynniki hormonalne. Szczególną rolę w patogenezie choroby u dzieci odgrywają jednak infekcje paciorkowcowe, uczestniczące w patogenezie łuszczycy wysiewnej (kropelkowatej), obserwowanej przede wszystkim u dzieci .

U dzieci możemy spotkać wszystkie typy łuszczycy, przy czym ich częstość będzie zmieniać się z wiekiem. Postać pieluszkową łuszczycy obserwujemy głównie u niemowląt, postać kropelkowatą i postać z zajęciem dłoni i stóp- u starszych dzieci, a klasyczną postać blaszkowatą- przede wszystkim u młodzieży.

Najczęstszą postacią łuszczycy u dzieci jest łuszczyca plackowata.

U dzieci chorych na łuszczycę częściej niż u dorosłych dochodzi do zajęcia twarzy

U dzieci rzadziej występuje łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS). U dorosłych ŁZS zaliczamy do grupy seronegatywnych spondyloartropatii zapalnych, podczas gdy u dzieci chorobę tę traktujemy jako postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów- MIZS .

U osób dorosłych od dawna wskazuje się na związek łuszczycy ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi i metabolicznymi, takimi jak zespół metaboliczny czy choroba niedokrwienna serca. Badania wskazują na istnienie związku między łuszczycą a otyłością i zespołem metabolicznym, także u dzieci.

Stwierdzono dwukrotnie wyższe ryzyko hiperlipidemii, otyłości, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i reumatoidalnego zapalenia stawów oraz czterokrotnie wyższe ryzyko choroby Leśniowskiego- Crohna u pediatrycznych pacjentów z łuszczycą. Związek przyczynowo-skutkowy między łuszczycą a otyłością jest niejasny i wymaga dalszych badań.

Niektórzy autorzy sugerują, że otyłość, poprzez promocję układowego stanu zapalnego, może usposabiać do wystąpienia łuszczycy Wiadomo, że tkanka tłuszczowa jest aktywna metabolicznie i hormonalnie i może być źródłem cytokin prozapalnych. Łuszczyca, obniżając jakość życia, wywołując świąd i powodując widoczne zmiany skórne może ograniczać aktywność fizyczną dzieci i przyczyniać się do otyłości.

Łuszczyca powoduje u dzieci wyraźne pogorzenie jakości życia i jest związana z wyższym ryzykiem zaburzeń psychicznych.

Białka ostrej fazy (APPs) są kluczowym elementem tzw. reakcji ostrej fazy (APR). Są to zmiany metaboliczne i układowe powstające w organizmie po zadziałaniu bodźca prozapalnego. Do czynników wyzwalających APR należą m.in. infekcje bakteryjne, urazy, niedokrwienie czy układowe choroby tkanki łącznej, a więc stany, w których dochodzi do zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych, takich jak IL-1, IL-6 i TNFa.

APR to szereg mechanizmów obronnych i adaptacyjnych uruchamianych jeszcze przed indukcją właściwej reakcji zapalnej. Rolą APPs jest ograniczanie procesu zapalnego i usuwanie jego negatywnych skutków.

W ocenianej pracy doktorskiej przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat znaczenia stężenia białek ostrej fazy (APPs) u dzieci chorych na łuszczycę.
Dotychczas większość takich badań przeprowadzono w populacjach osób dorosłych lub populacjach obejmujących zarówno pacjentów dorosłych jak i dzieci. Niektórzy autorzy sugerują, że APPs mogą korelować z aktywnością łuszczycy przez co mogą mieć wartość diagnostyczną.
Dlatego wybór tematu recenzowanej pracy doktorskiej oceniam bardzo pozytywnie.

Przedstawiona do oceny praca łącznie z załącznikami liczy 87 stron i zawiera wszystkie elementy wymagane przez tego typu opracowanie.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (RNN/390/09/KB z dn. 12.05.2009 r.).

Doktorantka w obszernym **wstępie**, korzystając z nowoczesnych danych z piśmiennictwa bardzo dokładnie opisuje łuszczycę, jako chorobę, akcentując zwłaszcza jej aspekty ogólnoustrojowe. Szczególne miejsce zajmują bardzo dokładne informacje na temat epidemiologii i etiopatogenezy łuszczycy u dzieci z podkreśleniem charakterystycznych cech łuszczycy dziecięcej. Doktorantka omawia genetykę łuszczycy i zagadnienia immunologii łuszczycy. Opisuje także, związek pomiędzy łuszczycą a zaburzeniami metabolicznymi i biochemicznymi. Doktorantka podaje również dokładne informacje na temat białek ostrej fazy i ich znaczeniu w patologii a szczególnie w łuszczycy.

Cele badawcze zawarte w rozdziale drugim są precyzyjne i jasno określone. Bardzo dobrze wyjaśniają powód podjęcia badań. Celem pracy jest:
1. Porównanie stężeń APPs u dzieci chorych na łuszczycę i dzieci zdrowych.
2. Porównanie zdolności dyskryminacyjnej poszczególnych APPs.
3. Stworzenie złożonych parametrów oceny białek ostrej fazy (tzw. indeksów zapalenia, IS) oraz porównanie zdolności dyskryminacyjnej tych indeksów ze zdolnością dyskryminacyjną pojedynczych APPs.
4. Analiza przydatności APPs oraz indeksów zapalenia do oceny nasilenia choroby.

Rozdział: **Materiał i metody,** zawiera szczegółowe informacje na temat grupy badanych chorych. Grupa badana obejmowała 46 chorych na łuszczycę zwyczajną (24 dziewczynki i 22 chłopców), a grupa kontrolna - 44 zdrowe dzieci (20 dziewczynek i 24 chłopców). U każdego badanego przeprowadzono wywiad i badanie przedmiotowe oraz oceniono następujące parametry ostrej fazy: odczyn Biernackiego (OB), białko C-reaktywne (hsCRP), haptoglobinę (HP), osoczowe białko amyloidu A (SAA), a1-kwaśną glikoproteinę (AGP), a1-antyproteinazę (AAP). Ponadto wykonano pomiary stężenia przeciwciał przeciw streptolizynie O (ASO). Ocenę nasilenia łuszczycy wykonano przy użyciu wskaźnika PASI. W celu oceny i porównania zdolności dyskryminacyjnej poszczególnych APPs zastosowano krzywe ROC (ang. Receiver Operating Characteristic) oraz porównywano pola pod krzywą-AUC (ang. Area Under the Curve). Aby ocenić kumulatywny wpływ kombinacji różnych APPs na predykcję choroby oraz ich związek z ciężkością choroby skonstruowano złożone parametry, które nazwano indeksami zapalenia (inflammation score- IS). Wyliczano 3 typy indeksu: 1. IS-T- obejmujący wszystkie oznaczane APPs; 2. IS-S-obejmujący APPs, których stężenia były znamiennie wyższe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (tzn. hsCRP, HP, SAA i AAP); 3. IS-C- obejmujący APPs, w przypadku których obserwowano trend w kierunku dodatniej korelacji stężeń z ciężkością choroby zdefiniowaną jako PASI (tzn. hsCRP, OB, SAA i AGP). W celu oceny i porównania zdolności dyskryminacyjnej poszczególnych IS zastosowano krzywe ROC oraz AUC.

Chorzy biorący udział w badaniu byli leczeni w Klinice Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pod kierownictwem Prof. dr hab. n. med. Andrzeja Kaszuby, uznanego autorytetu w zakresie dermatologii pediatrycznej oraz łuszczycy, co gwarantuje wysoką jakość opracowania naukowego.

Rozdział: **Wyniki**, oprócz starannie i prawidłowo pokazanych wyników, rozdział ten zawiera tabele i wykresy opracowane profesjonalnie, co umożliwia ich dużą czytelność. Doktorantka dokonała licznych analiz statystycznych.

Omówienie wyników i dyskusja pokazuje, że Doktorantka potrafi korzystać z piśmiennictwa i krytycznie omawiać wyniki swoich badań. Ustosunkowywanie się do wyników badań własnych jest właściwe.

Omówienie wyników badań jest bardzo obszerne i przeprowadzone zostało merytorycznie na bardzo dobrym poziomie.

W grupie badanej, w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono wyższe stężenia hsCRP, HP oraz AAP, nie stwierdzono natomiast znamiennych różnic w stężeniach AGP i wartościach OB. W grupie badanej stwierdzono również wyższe wartości IS: IS-T i IS-C. Najwyższe

zdolności dyskryminacyjne spośród APPs miały AAP i HP. Niższą zdolność dyskryminacyjną miały SAA i hsCRP . Jednak wyniki OB i AGP nie wykazywały żadnej zdolności dyskryminacyjnej. Zdolność dyskryminacyjna żadnego spośród IS nie przewyższała AAP. Nie stwierdzono znamiennych korelacji PASI z żadnym spośród oznaczanych APPs, w całej grupie, ani w podgrupach o różnej ciężkości choroby. W przypadku IS również nie stwierdzono asocjacji z nasileniem zmian skórnych w całej grupie badanej. Z kolei w analizie podgrup, stwierdzono znamienną korelację między wartością PASI a wartością IS-C w podgrupie pacjentów z łuszczycą umiarkowaną/ciężką (PASI>10).

Wnioski z przeprowadzonych badań są zgodne z celami pracy. Zostały zawarte w 4 punktach: Uzyskane wyniki pokazały znamiennie wyższe stężenie hsCRP, SAA, HP i AAP u dzieci chorych na łuszczycę w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do OB i AGP. Wyniki HP i AAP cechowały się doskonałą zdolnością dyskryminacyjną, a hsCRP i SAA- bardzo dobrą. Wyniki te wskazują, iż AAP i HP mogą być bardziej wiarygodnymi parametrami oceny łuszczycy u dzieci niż klasyczny marker zapalenia jakim jest hsCRP. Jednak przydatność kliniczną AAP i HP może ograniczać osobnicza zmienność stężeń AAP i HP. Jednocześnie wydaje się, iż powszechnie stosowany marker zapalenia jakim jest OB ma ograniczoną wartość. Złożone parametry oceny nasilenia zapalenia- IS-T oraz IS-S- również charakteryzowały się doskonałą zdolnością dyskryminacyjną . Nie stwierdzono korelacji pomiędzy żadnym spośród APPs a nasileniem zmian skórnych wyrażonym PASI, również w analizie podgrup. Stwierdzono natomiast korelację IS-C z PASI u dzieci z łuszczycą umiarkowaną/ciężką. Obserwacja ta sugeruje, że analiza parametrów obejmujących wiele APPs może być bardziej przydatna do monitorowania aktywności choroby niż pomiary pojedynczych APPs.

Bibliografia piśmiennictwa specjalistycznego, które Autorka wykorzystała, obejmuje 215 pozycji i została dobrana bardzo profesjonalnie.

Cytowane piśmiennictwo, to pozycje świadczące o nowoczesności podjętego zagadnienia i jego aktualności. Doktorantka wykazała się dobrą umiejętnością korzystania z bogatej literatury przedmiotu, cytując właściwe pozycje piśmiennictwa, a dane z piśmiennictwa Autorka wykorzystuje umiejętnie.

Podsumowanie.

Oceniając przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską, nie mam zastrzeżeń merytorycznych, dotyczących doboru metod badawczych ani interpretacji wyników.

Rozprawę doktorską lekarza Katarzyny Anny Kisiel oceniam bardzo wysoko.

Zaplanowanie i przygotowanie pracy, wykonanie badań, prowadzona dyskusja i opracowane wnioski świadczą o umiejętności prawidłowej realizacji projektu badawczego.
Sposób w jaki Doktorantka wyciąga wnioski, interpretuje je oraz szuka dla nich zastosowań w codziennym podejściu do pacjenta świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktorantki i dużych zdolnościach do prowadzenia pracy badawczej.
Chciałem podkreślić, że opracowanie rozdziału - **Wstęp** jest bardzo profesjonalne. Przeczytałem ten rozdział z wielkim zainteresowaniem i uznaniem dla Doktorantki. Rozdział zawiera niezwykle cenne, dokładne i aktualne dane na temat specyfiki łuszczycy u dzieci. Zachęcam Autorkę oraz Pana Profesora Andrzeja Kaszubę do przedstawienia tych danych w formie osobnej publikacji z pożytkiem dla wielu zajmujących się łuszczycą w tym pediatrów.

W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Panu Dziekanowi i Wysokiej Radzie Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o przyjęcie rozprawy lekarza Katarzyny Anny Kisiel za odpowiadającą wymogom prac doktorskich i dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.
Wnioskuje o wyróżnienie ocenianej pracy doktorskiej.

Poznań, 2 stycznia 2018 r.

Prof. Zw. Dr hab. Zygmunt Adamski