Dziekanat
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
wpłynęło dn. 2018-09-10
podpis AJ l.dz. 1326

Zakład i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Rzeszowski

Rzeszów, 03.04.2018

Recenzja pracy doktorskiej lek. Katarzyny Anny Kisiel
pt. „Ocena stężeń wybranych białek ostrej fazy w łuszczycy zwyczajnej u dzieci"

Łuszczyca jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry, na którą choruje około 2-3% ogólnej populacji. Na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się szybki postęp w rozumieniu patogenezy tej jednostki chorobowej, co przekłada się na opracowywanie nowych metod leczenia, pozwalających na skuteczną kontrolę objawów choroby. Obecnie łuszczyca traktowana jest jako choroba immunologiczna, w przypadku której dużą rolę odgrywa podłoże genetyczne predysponujące do rozwoju określonych zaburzeń immunologicznych skutkujących powstaniem charakterystycznych zmian skórnych, a u części chorych również rozwojem łuszczycowego zapalenia stawów. Poza czynnikami genetycznymi na ujawnienie się choroby wpływają również czynniki środowiskowe, m.in. zakażenia paciorkowcowe, palenie tytoniu czy też niektóre leki.

Pomimo istotnego postępu w rozwoju nowych, skutecznych terapii przeciwłuszczycowych, jaki dokonał się na przestrzeni ostatniego ćwierćwiecza, obiektywna ocena nasilenia łuszczycy, tak istotna chociażby przy ocenie poprawy w trakcie leczenia, nadal stanowi istotny problem kliniczny. Do chwili obecnej nie udało się określić parametru biochemicznego, który mógłby posłużyć jako obiektywny wskaźnik pozwalający na ocenę nasilenia łuszczycy. Dotychczas nasilenie procesu chorobowego oceniane jest za pomocą różnego rodzaju skal, opierających się w dużej mierze na subiektywnej ocenie nasilenia choroby dokonywanej przez badającego lekarza. Wiele wcześniejszych opracowań wskazywało na duży subiektywizm takiej oceny, skutkujący znaczącą rozbieżnością uzyskiwanych u danego pacjenta wyników, jeżeli taka ocena była dokonywana przez różne osoby. Mając powyższe na względzie uważam za w pełni zasadne podjęcie przez Doktorantkę oceny stężeń wybranych białek ostrej fazy jako potencjalnych parametrów biochemicznych służących obiektywnej ocenie nasilenia łuszczycy. Na uwagę zasługuje fakt, że w swej rozprawie Lek. Katarzyna Kisiel skupiła się na pediatrycznej populacji pacjentów z łuszczycą. Jest to o tyle istotne, że dotychczasowe opracowania w zakresie tematyki rozprawy doktorskiej skupiały się głównie na osobach dorosłych. Jednakże wyniki otrzymane w

populacji osób dorosłych nie zawsze w pełni przekładają się na populację dziecięcą i z tego powodu zasadne jest przeprowadzenie odrębnych badań w grupie dzieci i młodzieży.

W ostatnich latach coraz częściej zaczęto także zwracać uwagę, że łuszczyca to nie tylko choroba skóry, ale schorzenie ogólnoustrojowe wiążące się z szeregiem negatywnych następstw, w tym zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Uważa się, że za zwiększone ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych (zawałów mięśnia sercowego, udarów mózgu) wśród pacjentów z łuszczycą w dużej mierze odpowiada przewlekły stan zapalny toczący się w organizmie. Zatem ocena stężeń białek ostrej fazy w grupie chorych na łuszczycę może mieć również znaczenie prognostyczne, pozwalające na wcześniejsze wykrycie chorych, u których proces zapalny jest bardziej nasilony, i którzy mają zwiększone ryzyko miażdżycy i towarzyszących jej powikłań. Uważam, że recenzowana rozprawa doktorska dobrze wpisuje się w aktualny nurt badawczy, stanowiąc jednocześnie istotny i oryginalny wkład w rozwój badań nad łuszczycą. Podjęta przez Doktorantkę tematyka jest aktualna, a ujęcie tematu nowatorskie i interesujące.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy dla tego typu prac naukowych. Maszynopis liczy 87 stron i składa się ze spisu treści, wykazu użytych skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstępu, założeń i celów pracy, opisu materiału i zastosowanych metod badawczych, wyników, dyskusji, wniosków oraz spisu piśmiennictwa. W pracy zamieszczono także 10 tabel i 3 ryciny stanowiących cenne uzupełnienie opisu wyników i dokonanych analiz statystycznych. Rozprawa doktorska jest przygotowana starannie, układ tekstu jest przejrzysty, a podział tekstu na podrozdziały ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z poszczególnymi fragmentami rozprawy doktorskiej.

We wstępie, który obejmuje 28 stron maszynopisu, Autorka rozprawy, w oparciu o aktualne piśmiennictwo, zapoznaje czytelnika z epidemiologią, aspektami społecznymi i psychologicznymi łuszczycy, jej etiopatogenezą, obrazem klinicznym oraz odrębnościami klinicznymi łuszczycy w okresie dziecięcym. W dalszej części wstępu Autorka opisuje białka ostrej fazy, przedstawiając ich ogólną charakterystykę i podział oraz zamieszczając szczegółowe informacje na temat wybranych białek ostrej fazy oznaczanych w dalszej części rozprawy doktorskiej. Wprowadzenie stanowi oryginalne podsumowanie aktualnego stanu wiedzy oraz umożliwia czytelnikowi zrozumienie wagi tematyki badań podjętych przez Doktorantkę. Wydaje mi się jednak, że w części Wstępu poświęconej białkom ostrej fazy

zabrakło wyjaśnienia, jakimi kryteriami kierowała się autorka w wyborze, które białka ostrej fazy zostaną poddane analizie w dalszych części prowadzonych badań.

W oparciu o dokonany przegląd piśmiennictwa Autorka formułuje następujące cele i założenia swoich prac badawczych, w oparciu o które przygotowano rozprawę doktorską. Celem rozprawy było:

- porównanie stężeń białek ostrej fazy u dzieci chorych na łuszczycę i dzieci zdrowych
- porównanie zdolności dyskryminacyjnej poszczególnych białek ostrej fazy w odniesieniu do łuszczycy
- próba stworzenia złożonych parametrów oceny białek ostrej fazy (indeksów zapalenia) i ocena ich zdolności dyskryminacyjnej w odniesieniu do łuszczycy
- analiza przydatności oceny stężeń białek ostrej fazy oraz indeksów zapalenia do oceny nasilenia łuszczycy.

Uważam, że sformułowane założenia i cele pracy są w pełni zasadne 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 90 osób w wieku 6-17 lat, w tym 46 dzieci chorych na łuszczycę oraz 44 dzieci zdrowych, które stanowiły grupę kontrolną. Grupa kontrolna została dobrana właściwie i nie różniła się w istotny sposób pod względem podstawowych cech demograficznych od dzieci z łuszczycą. Przy opisie włączonych do badania osób należałoby umieścić dane przedstawione w tabeli 1 oraz tabeli 2, które obecnie umieszczone są w części poświęconej wynikom, a które stanowią charakterystykę badanej grupy pacjentów i nie stanowią wyników *sensu stricto.* Uwzględniając znacząco rzadsze występowanie łuszczycy w populacji pediatrycznej niż wśród dorosłych, należy uznać, że liczba włączonych do badania chorych jest wystarczająca do zweryfikowania postawionych hipotez badawczych. Opis metod badawczych został przedstawiony zrozumiale i świadczy o zapoznaniu się z nimi przez Doktorantkę. Autorka dokonała oceny następujących parametrów zapalenia i stężenia białek ostrej fazy: odczynu Biernackiego, białka C-reaktywnego, haptoglobiny, alfa-1 antyproteinazy, alfa-1 kwaśnej glikoproteiny i osoczowego białka amyloidu A. Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej opartej o właściwie dobrane testy statystyczne.

W swoich badaniach Doktorantka wykazała, że dzieci chore na łuszczycę w porównaniu do dzieci zdrowych cechują się istotnie wyższymi stężeniami białek ostrej fazy,

w tym białka C-reaktywnego, haptoglobiny, alfa-1 antyproteinazy i osoczowego białka amyloidu A. Białka te wykazywały także istotną zdolność dyskryminacyjną pozwalającą na zróżnicowanie dzieci chorych na łuszczycę i dzieci zdrowych. Nie wykazano natomiast, aby stężenie któregokolwiek białka ostrej fazy korelowało z nasileniem procesu łuszczycowego na skórze, zatem żadne z tych białek nie może służyć jako obiektywny parametr oceny nasilenia procesu chorobowego. Do istotnych i ważnych obserwacji dokonanych przez Doktorantkę było stwierdzenie, że złożone parametry oceny nasilenia procesu zapalnego, uwzgledniające stężenia przynajmniej kilku białek ostrej fazy, bardziej wiarygodnie odzwierciedlają aktywność choroby niż pomiary pojedynczych białek ostrej fazy.

Uzyskane przez Autorkę wyniki zostały krytycznie porównane z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy. Podobnie jak we wprowadzeniu, również w dyskusji Doktorantka wykazała się dobrą znajomością badanego zagadnienia, umiejętnością porównania własnych wyników z wynikami innych autorów oraz krytycznym formułowaniem wniosków. W dyskusji doktorantka umieściła wytyczne STARD odnoszące się do oceny poziomów dokładności stosowanych testów diagnostycznych. Ponieważ w dalszej części dyskusji wytyczne te są użyte do oceny zdolności dyskryminacyjnej stężeń analizowanych białek ostrej fazy, jak również zostały one wykorzystane do sformułowania wniosków, uważam, że wytyczne STARD powinny być opisane w Metodologii pracy doktorskiej jako element przeprowadzonej interpretacji uzyskanych wyników. Dyskusja kończy się wnioskami, które w pełni znajdują odzwierciedlenie w uzyskanych przez Doktorantkę wynikach badań. Uważam jednak, że wniosek 3 należałoby nieco inaczej zredagować, gdyż obecnie stanowi on kopię wyników, a nie ich interpretację. Umieszczenie ponadto we wnioskach określenia, że dane parametry oceny nasilenia zapalenia cechowały się doskonałą zdolnością dyskryminacyjną jest stwierdzeniem nieco „na wyrost", nawet jeśli określenie to ma podstawy w wytycznych STARD. Przy ocenie wiarygodności danego testu nie należy kierować się tylko wyznaczoną wartością AUC, ale także wziąć pod uwagę liczebność analizowanych grup, fakt braku oceny poszczególnych parametrów u danego pacjenta w dłuższym okresie czasu czy też powtarzalność otrzymanych wyników na różnych grupach chorych.

Spis piśmiennictwa obejmuje 215 pozycje, w większości aktualne, publikowane w wiodących periodykach o zasięgu międzynarodowym. Cytowanie poszczególnych pozycji piśmiennictwa jest prawidłowe, a sam spis przygotowany starannie i zgodnie z ogólnie

przyjętymi zasadami. W zamieszczonym spisie piśmiennictwa niewielki niedosyt może jedynie budzić niewielka liczba prac publikowanych przez polskich autorów.

Podsumowując, oceniam rozprawę doktorską lek. Katarzyny Anny Kisiel pozytywnie, 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 3.10.2014. W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Katarzynę Annę Kisiel do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku i poważania,

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