

Dziekanat
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
wpłynęło dn. 2016-08-23
podpis *[Signature]* l.dz. 1837



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego
Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
Kierownik : Prof.dr hab. n.med. Jacek Szepietowski
Ul. Chałubińskiego 1, 50-368 Wrocław
Tel. +4871/327-09-41 Fax. +4871/327-09-42
e-mail: dermw@um.wroc.pl <http://www.derm.umed.wroc.pl>

Wrocław, 2016-08-09

OCENA

rozprawy doktorskiej lekarza Adama Halbiny

pt. "Wybrane wskaźniki aktywności immunologicznej u chorych na liszaj czerwony płaski i liszaj rumieniowaty"

Dermatologia to dziedzina medycyny, w której w ostatnich dekadach odnotowano istotny postęp, zarówno w badaniach podstawowych, jak i badaniach aplikacyjnych. Niewątpliwie rozwój szeroko pojętej immunologii doprowadził do bardziej szczegółowego poznania patogenezy wielu dermatoz, co już obecnie przekłada się na oferowane możliwości terapeutyczne dla licznej grupy chorych. Nadal jednak zjawiska immunologiczne w licznych chorobach skóry nie zostały do końca zbadane. Ponadto coraz częściej zwraca się uwagę na ogólnoustrojowe zaburzenia immunologiczne u chorych na dermatozy zapalne. Badania więc nad poznaniem immunopatogenezy chorób skóry posiadają wartość szczególną. W nurt ten idealnie wpisuje się oceniana rozprawa doktorska. Wybór jednostek chorobowych do badań własnych uważam za ciekawy i trafny, szczególnie wobec podobieństw histologicznych liszaja płaskiego z przewlekłym toczniem skórny, jak i możliwości współwystępowania tych jednostek chorobowych. Obie choroby są dość często spotykane w praktyce dermatologicznej, niejednokrotnie stanowią wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Temat więc rozprawy doktorskiej lekarza Adama Halbiny dotyczący wybranych wskaźników aktywności immunologicznej u chorych na liszaj płaski i przewlekły skórny toczeń rumieniowaty jest jak najbardziej uzasadniony i aktualny.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska obejmuje 98 stron oprawionego wydruku komputerowego, w tym 19 zestawień tabelarycznych, 10 rycin, 10 barwnych, wysokiej jakości fotografii i 179 pozycji piśmiennictwa, w większości pochodzącego z ostatnich lat. Układ pracy jest typowy dla rozprawy doktorskiej; zawiera wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie wyników i dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim oraz wykaz piśmiennictwa. Za cenne uważam zamieszczenie na końcu rozprawy załączników z formularzem zgody chorego na udział w badaniach oraz orzeczeniem zgody Komisji Bioetyki na przeprowadzenie eksperymentu badawczego. Należy podkreślić, że na początku rozprawy zamieszczono indeks skrótów, co ułatwia czytelnikowi śledzenie poszczególnych części rozprawy doktorskiej.

Wstęp rozprawy doktorskiej składa się z kilku rozdziałów. Lekarz Adam Halbina w sposób zwięzły, a zarazem rzetelny przybliżył aspekty epidemiologiczne, patogenezę, obraz kliniczny i zasady współczesnej diagnostyki obu badanych jednostek chorobowych, tj. liszaja płaskiego oraz przewlekłego skórno-tocznia rumieniowatego. Za szczególnie cenne uważam wypływające z całości wstępu uzasadnienie wyboru dermatoz wraz z podtypem tocznia rumieniowatego do badań własnych Doktoranta. Świadczy to o bardzo dobrym rozeznaniu lekarza Adama Halbiny w immunopatogenezie tych dermatoz. Za wartościowe należy uznać przedstawienie podstawowych danych o oznaczanych w pracy doktorskiej cytokinach. Podsumowując ten fragment pracy doktorskiej należy podkreślić, że wstęp jest obszerny, stanowi dobre, wyczerpujące wprowadzenie czytelnika do badań własnych Doktoranta. Proponowałbym jedynie zwrócić baczniejszą uwagę na używaną nomenklaturę dotyczącą badania histologicznego. W zasadzie jest to właśnie badanie histologiczne, a nie histopatologiczne, a ocena tegoż badania jest histopatologiczna.

Założenia i cele pracy zostały przedstawione w sposób jasny. Doktorant postanowił zbadać status immunologiczny chorych na liszaj płaski i skórno-tocznia rumieniowatego oznaczając surowiczy poziom szeregu cytokin, w większości prozapalnych. Wybór panelu siedmiu cytokin (IL-1- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α i IFN- γ) uważam za uzasadniony i odpowiedni w odniesieniu do współczesnej, ugruntowanej wiedzy o immunopatogenezie obu jednostek chorobowych. Przedstawione przez Doktoranta szczegółowe cele badawcze zostały zrealizowane w dalszych częściach rozprawy doktorskiej. Obrazuje to, że lekarz Adam Halbina posiadał umiejętność prawidłowego planowania badań naukowych.

Badaniami objęto grupę 88 dorosłych osób, w tym 32 chorych na liszaj płaski, 26 chorych na przewlekłą postać skórno-tocznia rumieniowatego oraz 30 odpowiednio

dobrych zdrowych ochotników, stanowiących grupę odniesienia (grupę kontrolną). Wszyscy pacjenci zostali włączeni do badania po szczegółowej klasycznej procedurze diagnostycznej, opartej w głównej mierze o obraz kliniczny i badanie histologiczne. Osobiście oczekiwałbym nieco więcej informacji o klinicznym typie liszaja płaskiego jaki prezentowali zakwalifikowani do badania pacjenci. Oznaczenie stężenia poszczególnych cytokin w surowicy chorych dokonano metodą immunoenzymatyczną ELISA z wykorzystaniem komercyjnie dostępnych zestawów. Opis metodologii badań jest całkiem poprawny i nie budzi żadnych zastrzeżeń. Zwraca uwagę precyzyjna analiza statystyczna otrzymanych wyników z zastosowaniem dobrze wyselekcjonowanych testów. Znacznie uwiarygodnia ona przedstawione w dalszej części rozprawy wyniki własne Doktoranta. Cały rozdział obrazuje duży nakład pracy, który lekarz Adam Halbina włożył w uzyskanie ostatecznych wyników badań.

Wyniki pracy zostały zebrane w postaci tabelarycznej i na rycinach oraz zaopatrzone słownym opisem. Zobrazowanie głównych wyników w formie graficznej wraz z ich słownym opisem umożliwia czytelnikowi z łatwością zrozumienie podstawowych przesłanek pracy doktorskiej. Osobiście, za szczególnie cenne uważam wyniki badań całych badanych podgrup bez rozdzielania na poszczególne płcie. Grupa bowiem mężczyzn z przewlekłym skórny toczniem rumieniowatym nie jest zbyt duża do tego typu badań (6 chorych). Lekarz Adam Halbina wykazał istotnie podwyższony surowiczy poziom badanych cytokin w obu dermatozach w stosunku do grupy kontrolnej. Za szczególnie cenne uważam udokumentowanie statystycznie istotnego wzrostu stężenia IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α oraz IFN- γ u chorych na przewlekły skórny toczni rumieniowaty w porównaniu do chorych cierpiących na liszaj płaski, przy podobnym stężeniu IL-1 α w surowicy obu grup pacjentów poddanych badaniu. Uwagę zwraca też brak różnic w stężeniu IFN- γ pomiędzy grupą odniesienia i chorymi na liszaj płaski. Z pewnością porównawcze wyniki własne Doktoranta poziomu wybranych cytokin w obu badanych grupach chorych są ciekawe i w sposób istotny uzupełniają współczesny stan wiedzy włączając się do aktualnej dyskusji o podobieństwach, różnicach i zależnościach pomiędzy liszajem płaskim i przewlekłym skórny toczniem rumieniowatym. Niektóre z nich, jak oznaczenie surowiczego stężenia TNF- α u chorych na przewlekły skórny toczni rumieniowaty należy uznać za nowatorskie. Nie odnajduje się bowiem w literaturze światowej doniesień odnoszących się do poziomu TNF- α w surowicy pacjentów na tą postać tocznia rumieniowatego.

Omówienie wyników jest obszerne i dojrzałe. Lekarz Adam Halbina z łatwością porusza się po zawiłych aspektach immunodermatologii. Potrafił krytycznie podejść do

interpretacji otrzymanych własnych badań i umiejętnie odnieść je do doniesień literaturowych. Dyskusję uważam za wyczerpującą i odpowiednio zredagowaną.

Rozprawę wieńczą cztery przemyślane wnioski. Zawarte treści w pełni odzwierciedlają wyniki przeprowadzonych przez Doktoranta badań. Za bardzo cenny uważam wniosek zwracający uwagę na ewentualną możliwość nowych opcji terapeutycznych chorych na liszaj płaski i przewlekłą skórą postać toczenia rumieniowatego, które są sugerowane z oparciem o uzyskane wyniki Doktoranta. Należy podkreślić, że pierwsze próby zastosowania przeciwciał monoklonalnych przeciwko IL-6 w skórny toczniu rumieniowatym miały już miejsce, a kolejne są w trakcie realizacji. Ciekawa jest też sugestia o większym stopniu pobudzenia układu immunologicznego u chorych na skórny tocznienie rumieniowate niż u pacjentów na liszaj płaski. Proponowałbym jednak doprecyzować, że może iść za tym zjawiskiem większa odpowiedź zapalna na poziomie ogólnoustrojowym (systemowym), bowiem z samej skóry zazwyczaj nacieki zapalne są bardziej obfite w liszaju płaskim niż w przewlekłym skórny toczniu rumieniowatym.

Piśmiennictwo rozprawy jest bogate. Lekarz Adam Halbina wykorzystał liczne prace anglojęzyczne, które trafnie wyselekcjonował w odniesieniu do własnego materiału. Świadczy to o uważnym śledzeniu piśmiennictwa z zakresu omawianej tematyki przez Doktoranta.

Reasumując, oceniam rozprawę lekarza Adama Halbiny pozytywnie. Jest to cenna pozycja głównie pod względem poznawczym, może jednak mieć implikacje praktyczne już w nieodległej przyszłości. Całość pracy dokumentuje, że Doktorant posiadał odpowiednie umiejętności i jest przygotowany do prowadzenia prac badawczych.

Na tej podstawie stwierdzam, że przedłożona mi do oceny praca doktorska lekarza Adama Halbiny pt. „Wybrane wskaźniki aktywności immunologicznej u chorych na liszaj czerwony płaski i liszaj rumieniowaty” spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Mam więc zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi moją pozytywną ocenę rozprawy wraz z wnioskiem o dopuszczenie lekarza Adama Halbiny do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n. med. Jacek Szepietowski