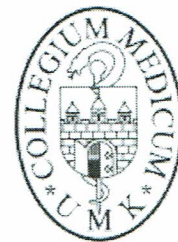


UNIwersytet MIKOŁAJA KOPERNIKA W TORUNIU  
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy  
Katedra Kosmetologii i Dermatologii Estetycznej



---

85-067 Bydgoszcz, ul. Jagiellońska 13-15

e-mail: [kkosmet@cm.umk.pl](mailto:kkosmet@cm.umk.pl)

tel. (52) 585-3424

---

dr hab. Barbara Zegarska prof.UMK

Bydgoszcz 08.05.2017

Katedra Kosmetologii

i Dermatologii Estetycznej

Collegium Medicum w Bydgoszczy,

UMK w Toruniu

**Ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Magdaleny  
Marii Dębickiej pt. „Profil interleukin prozapalnych (IL-1, IL-17,  
IL-23, IL-36) w krostkowicy dłoni i stóp.”**

Krostkowica dłoni i stóp (*pustulosis palmoplantaris*- PPP) jest wybitnie przewlekłą, nawrotową zapalną ale niezakaźną chorobą skóry, w której bardzo widoczne dla otoczenia zmiany mają istotny wpływ na jakość życia pacjentów i ich rodzin. Zmiany dotyczą głównie kobiet w piątej bądź szóstej dekadzie życia, palącej papierosy, często z dysfunkcją czynności tarczycy, zaburzeniami gospodarki wapniowej oraz z obecnością przeciwciał antygliadynowych. Jest to jedna z najbardziej kontrowersyjnych dermatoz, ponieważ do chwili obecnej dyskusja dotycząca pozycji nozologicznej jest nadal otwarta. Część autorów zalicza ją do odmian łuszczycy, inni autorzy z kolei wykazują zarówno różnice kliniczne, genetyczne i immunopatologiczne dlatego też uważają PPP za oddzielną jednostkę chorobową. Za związkiem patogenetycznym łuszczycy zwyczajnej z łuszczycą krostkową przemawia zarówno dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy zwyczajnej w grupie pacjentów z łuszczycą krostkową oraz fakt, że obie postaci mogą w tym samym czasie występować u jednego pacjenta. Dodatkowo PPP ustępując może przejść w łuszczycę zwyczajną, jak również w obrębie ognisk łuszczycy zwyczajnej mogą pojawić się zmiany krostkowe.

Pomimo wielu badań to nadal jest wiele niewiadomych przyczyniających się do rozwoju tej przewlekłej dermatozy. Stosunkowo niedawno zaczęto przypisywać istotne znaczenie w powstawaniu zmian krostkowych mechanizmom immunologicznym zależnym od limfocytów T i wydzielanym przez nie cytokinom. Niezwykle istotne w procesach inicjujących i podtrzymujących stan zapalny są interleukiny prozapalne, w tym interleukina 1 (IL-1) oraz czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ). Inne dane z piśmiennictwa światowego wskazują również udział innych cytokin prozapalnych w etiopatogenezie krostkowicy dłoni i stóp, takich jak IL-17, IL-23, IL-36.

Stąd też opracowanie przez lek. med. lek. med. Magdalenę Marię Dębicką pod opieką prof. dr hab. med. Joanny Maj jako promotora tematu „Profil interleukin prozapalnych (IL-1, IL-17, IL-23, IL-36) w krostkowicy dłoni i stóp” uważam za bardzo przydatne, celowe, oryginalne i wartościowe.

Przedstawiona do oceny praca, liczy 135 stron i ma typowy układ dla rozpraw doktorskich. Składa się z wykazu użytych skrótów, wstępu, celu pracy, materiałów i metod, analizy statystycznej, wyników, dyskusji, wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwa. Na końcu pracy autorka dodatkowo dołączyła w aneksie wzór informacji pisemnej o badaniu dla pacjentów, wzór zgody na udział w badaniu oraz zgodę Komisji Bioetycznej.

We wstępie Autorka na podstawie starannie dobranego piśmiennictwa zarówno polskiego jak i zagranicznego omawia pozycję nozologiczną krostkowicy dłoni i stóp, nazewnictwo, epidemiologię, etiopatogenezę oraz podłoże genetyczne. Następnie Doktorantka opisuje rolę nikotyny i układu cholinergicznego oraz podłoże immunologiczne tej dermatozy a następnie wprowadza czytelnika w obraz kliniczny i histologiczny oraz omawia zarówno związek jak i różnice pomiędzy PPP a łuszczycą.

Po tak szczegółowym opisie krostkowicy dłoni i stóp lek. med. Magdalena, Maria Dębicka przechodzi następnie do charakterystyki poszczególnych interleukin takich jak: IL-1, IL-17, IL-23, IL-36 oraz ich znaczenia w organizmie człowieka co jest uzasadnione ponieważ były one głównym przedmiotem badań tej pracy.

Doktorantka wyznaczyła logicznie wpływające cztery cele takie jak:

1. Analiza stężenia wybranych interleukin prozapalnych (IL-1, IL-17, IL-23, IL-36) w surowicy krwi chorych z krostkowicą dłoni i stóp.
2. Ocena udziału wybranych interleukin prozapalnych (IL-1, IL-17, IL-23, IL-36) w patomechanizmie krostkowicy dłoni i stóp.
3. Ocena korelacji między stężeniem wyżej wymienionych interleukin prozapalnych a obrazem klinicznym u pacjentów chorujących na krostkowicę dłoni i stóp.
4. Analiza zależności surowicznych stężeń badanych interleukin u chorych na krostkowicę dłoni i stóp z wybranymi parametrami klinicznymi.

Uważam, że cele pracy były bardzo poprawnie sformułowane zwłaszcza, że w piśmiennictwie światowym brak jest podobnych badań.

W rozdziale materiał i metody Autorka w sposób przejrzysty omawia rodzaje kwalifikacje chorych oraz sposób wykonywanych badań. Do badań zakwalifikowano 52 niespokrewnionych chorych na krostkowicę dłoni i stóp - 40 kobiet i 12 mężczyzn w wieku od 23 do 76 lat, którzy byli hospitalizowani w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w 2015 roku z powodu zaostrzenia choroby. Warunkiem zakwalifikowania pacjentów do badania było rozpoznanie kliniczne na podstawie charakterystycznych dla krostkowicy dłoni i stóp zmian skórnych oraz potwierdzenie rozpoznania badaniem histologicznym oraz brak w dotychczasowej terapii leczenia ogólnego. Grupę kontrolną stanowiło 36 zdrowych osób - 22 kobiet i 14 mężczyzn.

U każdego badanego Doktorantka zebrała szczegółowy wywiad lekarski również co do czynników zaostrzających, samego przebiegu choroby a do oceny stopnia aktywności krostkowicy dłoni i stóp zastosowano wskaźnik PPPASI (*Palmoplantar Pustular Psoriasis Area Severity Index*) uwzględniający ocenę obszaru skóry zajętej przez zmiany chorobowe (dłonie oraz stopy) i nasilenie objawów jak krosty, rumień, złuszczenie. Średnia wartość PPPASI u badanych wyniosła  $14,9 \pm 6,9$ . U wszystkich pobrano krew do badania immunoenzymatycznego (metoda ELISA - *enzyme-linked immunosorbent assay*) celem pomiaru stężenia interleukin prozapalnych. Całość wyników poddano prawidłowej analizie statystycznej z wykorzystaniem pakietu oprogramowania Statistica 12.0 (Statsoft, Kraków). Wybór metod badawczych był trafny a całość wykonanych badań świadczy o umiejętnym ich zastosowaniu.

Uzyskane wyniki badań mają znaczenie zarówno naukowe a co najważniejsze znaczenie praktyczne. Na podstawie badań stwierdzono, że 51,9% chorych krostkowica dłoni i stóp miała charakter przewlekły, u 38,5% grupy badanej, zaobserwowano dodatkowo zmiany skórne o typie łuszczycy zwyczajnej a pierwszy wysiew zmian u 65,4% był poprzedzony dużym stresem psychicznym a u 73,1% powodował zaostrzenie stanu miejscowego w przebiegu choroby. Z 71,2% podawało podczas wywiadu nałóg palenia papierosów,

Bardzo interesujące wyniki dotyczą badań stężenia interleukin - IL-1, IL-17, IL-23, IL-36. W surowicy chorych na krostkowicę dłoni i stóp były wyższe niż w grupie kontrolnej osób zdrowych, jednak tylko w przypadku IL-17 różnica w wartości badanego parametru była statystycznie istotna ( $p < 0,001$ ). Stężenie IL-17 w surowicy chorych na krostkowicę dłoni i stóp wyniosło średnio  $128,7 \pm 295,4$  pg/ml, podczas gdy stężenie to w grupie kontrolnej wynosiło średnio  $9,1 \pm 3,3$  pg/ml.

Na podstawie analizy statystycznej wykazano znamiennej statystycznie korelację pomiędzy stężeniem IL-17 w surowicy chorych na krostkowicę dłoni i stóp i nasileniem choroby (PPPASI) ( $p < 0,01$ ,  $r = -0,36$ ).

Zaobserwowano istotną statystycznie, na poziomie istotności  $p = 0,02$ , korelację pomiędzy wiekiem pacjentów a stężeniem IL-23 ( $r = 0,33$ ).

Wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy IL-17 i IL-23 w surowicy chorych na krostkowicę dłoni i stóp a współczynnikiem BMI. (

Stwierdzono także znamiennej statystycznie korelację pomiędzy stężeniem IL-36 w surowicy chorych na krostkowicę dłoni i stóp i nałogiem palenia papierosów ( $p < 0,01$ ,  $r = -0,41$ ).

Badając korelację między samymi interleukinami wykazano istotną statystycznie korelację między IL-17 a IL-23 ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,62$ ).

Wyniki badań zostały przedstawione przejrzyście przez Autorkę w postaci 13 rycin i 55 tabel. Wszystkie uzyskane wyniki zostały poddane prawidłowo dobranej analizie statystycznej. Doktorantka przedyskutowała wyniki badań z aktualnymi danymi z piśmiennictwa. Dyskusja świadczy o dużej dojrzałości Autorki do rozwiązywania zagadnień naukowych.

Trafnie dobrane i cytowane piśmiennictwo, głównie w języku angielskim zawiera 225 pozycji. Doktorantka wykazała się dobrą umiejętnością korzystania z bogatej literatury przedmiotu zarówno we wstępie jak i w dyskusji, zreżymnie cytując właściwe pozycje piśmiennictwa.

W oparciu o uzyskane wyniki lek. med. Magdalena Maria Dębicka sformułowała pięć wniosków.

1. W analizowanej grupie pacjentów z PPP stwierdzono istotnie statystycznie podwyższone stężenie IL-17, co przemawia za udziałem tej cytokiny prozapalnej w patogenezie krostkowicy dłoni i stóp.
2. Podwyższone w surowicy stężenie IL-17 może pośrednio wskazywać na udział w indukowaniu i rozwoju choroby patogenów zewnątrzkomórkowych.
3. Czynnikiem indukującym krostkowicę dłoni i stóp jest stres, palenie tytoniu oraz infekcje.
4. Wspólnymi cechami łuszczycy zwyczajnej oraz krostkowicy dłoni i stóp są czynniki indukujące obie choroby, podobny w niektórych przypadkach obraz kliniczny, między innymi zmiany paznokciowe oraz podwyższone stężenie IL-17.
5. Etiopatogeneza krostkowicy dłoni i stóp oraz jej związki z łuszczycą zwyczajną nadal pozostają kontrowersyjne i wymagają dalszych badań na poziomie biologii molekularnej.

Wnioski logicznie wypływają z wyników przeprowadzonych badań i stanowią wyczerpującą odpowiedź na podjęte cele badawcze.

Nie mam żadnych zastrzeżeń merytorycznych, dotyczących doboru metod badawczych ani interpretacji wyników. Praca napisana poprawnym językiem bez błędów stylistycznych oraz interpunkcyjnych.

Doktorantka wykorzystwała nowoczesne a przy tym czasochłonne metody badań, dokonała dokładnej analizy i korzystała z właściwie dobranych testów statystycznych. Podsumowując należy stwierdzić, że przedstawiona przez lek. med. Magdalenę Marię Dębicką praca

wskazuje na wysoki stopień dociekliwości naukowej, świadczy o samodzielnym wykonywaniu badań i co najważniejsze może być wykorzystana w praktyce.

W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o przyjęcie ocenionej pracy jako rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i dopuszczenie lek. med. Magdaleny Marii Dębickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

**Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz.595 z późn.zm) i § 6.3 Rozporządzenia Ministra Nauki i szkolnictwa Wyższego z dnia 30 października 2015r.**

**Jednocześnie wnoszę wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o wyróżnienie tej pracy co zostało uzasadnione w recenzji.**

Z wyrazami szacunku

