UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
KLINIKA DERMATOLOGII I WENEROLOGII
Żurawia 14, 15-540 BIAŁYSTOK tel. 85 831 65 70, fax 85 740 94 06 e-mail: dermatol@umb.edu.pl

Białystok 15.11.2023 r.

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lekarz medycyny Kamili Jaworeckiej

pt. „Patogeneza i obraz kliniczny świądu w różnych postaciach łuszczycy"

Łuszczyca jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry, uwarunkowaną genetycznie, dotyczącą 2-4% populacji ogólnej, cechującą się wzmożoną proliferacją keratynocytów oraz zaburzeniami immunologicznymi. Istotną rolę w patogenezie odgrywają również czynniki środowiskowe. Obraz kliniczny łuszczycy może różnić się u poszczególnych pacjentów, a zmiany chorobowe mogą występować na ograniczonych powierzchniach, bądź też być uogólnione. Jednym z często zgłaszanych objawów subiektywnych, towarzyszących łuszczycy, jest świąd skóry, który często traktowany jest przez pacjentów jako najbardziej przykry i dokuczliwy objaw łuszczycy. W wielu badaniach wykazano, że nasilenie świądu wpływa na stopień obniżenia jakości życia, poziom stygmatyzacji oraz obecność objawów depresyjnych. Dane z literatury wskazują, że świąd, dotyczy aż 70-90% chorych na łuszczycę. Natomiast do chwili obecnej pojawiło się niewiele badań dotyczących podłoża molekularnego świądu towarzyszącego łuszczycy. Ograniczona jest także wiedza na temat czynników wpływających na nasilenie świądu oraz wyników badań oceniających nasilenie, lokalizację i częstotliwość świądu, a także współwystępowanie objawów subiektywnych i czynników modyfikujących świąd w kontekście określonych odmian klinicznych łuszczycy. Stąd też niezwykle cenne jest poszerzenie wiedzy i podjęcie przez Doktorantkę badań poświęconych problematyce świądu w łuszczycy ze szczególnym uwzględnieniem różnic w jego nasileniu i percepcji pomiędzy poszczególnymi wariantami klinicznymi tej choroby, które mogą umożliwić lepsze poznanie świądu, jak również pozwolą na skuteczniejsze kontrolowanie

tego objawu oraz poprawić komfort życia pacjentów. Lepsze poznanie mechanizmów leżących u podłoża świądu w łuszczycy ma szansę przyczynić się również do odkrycia bezpieczniejszych, a przede wszystkim bardziej skutecznych leków przeciwświądowych. Uważam, że problematyka podjętych przez Doktorantkę badań jest nie tylko ciekawa i nowatorska, ale też niezwykle przydatna w praktyce klinicznej. Temat rozprawy doktorskiej uważam za trafny, doskonale wpisujący się w aktualny nurt współczesnych badań dotyczących świądu w łuszczycy. Jest to niewątpliwa zasługa promotora - prof. dr hab. med. Adama Reicha, który jest niekwestionowanym autorytetem w tej dziedzinie.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska stanowi cykl czterech spójnych tematycznie prac pełnotekstowych, w tym jednej przeglądowej i trzech oryginalnych, opublikowanych w indeksowanych czasopismach naukowych. Łączny współczynnik wpływu „Impact Factor" publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wynosi **24,217** punktów, a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego - **490.** We wszystkich czterech publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem, co potwierdza Jej główny udział w przeprowadzeniu badań i przygotowaniu publikacji do druku oraz zostało potwierdzone pisemnymi oświadczeniami pozostałych autorów. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Rzeszowie. Na uwagę zasługuje również bogaty całościowy dorobek naukowy Doktorantki. Łączny Impact Factor wszystkich opublikowanych prac (w tym prace włączone do rozprawy) wynosi 37,212 a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego - 970.

Rozprawa doktorska składa się z następujących rozdziałów: wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, zestawienie publikacji doktoranta, wykaz stosowanych skrótów, wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, wnioski, kopie publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, streszczenie w języku polskim i angielskim, bibliografia oraz oświadczenia wszystkich współautorów publikacji. Rozprawa obejmuje łącznie 78 stron wydruku.

We wstępie dysertacji Doktorantka w sposób zwięzły i treściwy omawia ogólny stan wiedzy na temat świądu w łuszczycy i uzasadnia założenia pracy co wskazuje na szeroką wiedzę kandydatki dotyczącą badanego zagadnienia. Celem pracy lek. Kamili Jaworeckiej była analiza czynników molekularnych biorących udział w patogenezie świądu w łuszczycy w oparciu o przegląd piśmiennictwa z bazy PubMed, Mendeley i Science Direct oraz ocena

częstości występowania świądu w różnych postaciach łuszczycy. Doktorantka zaplanowała też charakterystykę i porównanie świądu w różnych odmianach klinicznych łuszczycy na podstawie wieloośrodkowego badania. Ponadto postanowiła ocenić wpływ świądu na jakość życia i zaburzenia snu u pacjentów cierpiących na łuszczycę oraz porównać te zależności w odniesieniu do poszczególnych podtypów klinicznych

Pierwszym etapem pracy badawczej Doktorantki było stworzenie autorskiego kwestionariusza, zawierającego dane demograficzne, podstawowe parametry antropometryczne, pytania dotyczące współchorobowości i aktualnie stosowanego leczenia oraz zagadnienia odnoszące się do obecności i charakterystyki świądu. Załączniki do ankiety stanowiły skale oceniające nasilenie zmian skórnych - PASI, BSA, GPPSI, PPSI, skala oceniająca jakość życia - DLQI oraz 10-punktowy kwestionariusz nasilenia świądu - 10-PSS. Do badań przedstawionych w cyklu publikacji włączono łącznie 295 pacjentów z łuszczycą, których podzielono na 9 grup w zależności od dominującego podtypu łuszczycy. U większości pacjentów rozpoznanie stawiano na podstawie obrazu klinicznego, natomiast w przypadkach wątpliwych przeprowadzano ocenę histopatologiczną biopsji skóry. Zasady oceny stanu klinicznego pacjentów oraz kryteria wyłączenia zostały przedstawione w sposób wskazujący na prawidłowe przeprowadzenie rekrutacji, kwalifikacji i monitorowania uczestników badania. Analiza statystyczna otrzymanych wyników została przeprowadzona starannie z zastosowaniem odpowiednich testów, co oczywiście podnosi wartość naukową badań Doktorantki.

Wyniki przedstawiono w czterech publikacjach, których wartość naukowa została już potwierdzona pozytywnymi ocenami recenzentów odpowiednich czasopism:
(Impact Factor: 24.217, Punktacja MEiN: 490)

1. **Jaworecka K,** Muda-Urban J, Rzepko M, Reich A. *Molecular Aspects of Pruritus Pathogenesis in Psoriasis*. Int J Mol Sci. 2021;22(2):858.

2. **Jaworecka K**, Kwiatkowska D, Marek L, Tamer F, Stefaniak A, Szczegielniak M, Chojnacka-Purpurowicz J, Matławska M, Gulekon A, Szepietowski JC, Narbutt J, Owczarczyk-Saczonek A, Reich A. *Characteristics of Pruritus in Various Clinical Variants of Psoriasis: Results of the Multinational, Multicenter, Cross-Sectional Study.* Life (Basel). 2021;11(7):623.

3. **Jaworecka K,** Rzepko M, Marek-Józefowicz L, Tamer F, Stefaniak AA, Szczegielniak M, Chojnacka-Purpurowicz J, Gulekon A, Szepietowski JC, Narbutt J, Owczarczyk-Saczonek A, Reich A. *The Impact of Pruritus on the Quality of Life and Sleep Disturbances in Patients Suffering from Different Clinical Variants of Psoriasis.* J Clin Med. 2022;11(19):5553.

4. **Jaworecka K**, Kwiatkowska D, Marek L, Tamer F, Stefaniak A, Szczegielniak M, Chojnacka-Purpurowicz J, Gulekon A, Szepietowski JC, Narbutt J, Owczarczyk-Saczonek A, Reich A. *Characteristics of pruritus in various clinical variants of psoriasis: Final report of the binational, multicenter, cross-sectional study.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37(4):787-795.

Pierwsza praca (*Molecular Aspects of Pruritus Pathogenesis in Psoriasis*") w cyklu stanowiącym podstawę do ubiegania się przez lek. Kamilę Jaworecką o stopień doktora nauk medycznych, to praca poglądowa, w której Doktorantka dokonała przeglądu piśmiennictwa w bazach danych (PubMed, Mendeley, Science Direct) w celu usystematyzowania dotychczasowej wiedzy na temat czynników molekularnych biorących udział w patogenezie świądu w łuszczycy. W oparciu o dokonany przegląd literatury lek. Kamila Jaworecka trafnie zidentyfikowała czynniki które mogą determinować na poziomie molekularnym występowanie świądu w łuszczycy, do których należą: histamina, substancja P i inne neuropeptydy, czynnik wzrostu nerwów, naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu, interleukiny (IL-2, IL-4, IL-31), endogenne opioidy i ich receptory oraz lipokalina-2. Podsumowując dane z piśmiennictwa Doktorantka zwróciła uwagę, że patogeneza świądu łuszczycowego jest niezwykle złożona, jest wynikiem interakcji pomiędzy układem nerwowym, neuroendokrynnym, odpornościowym i naczyniowym i nadal nie jest w pełni poznana. Podkreśliła, że dotychczas nie udało się wyróżnić kluczowego mediatora świądu w łuszczycy, dlatego nadal trudne jest dobranie odpowiedniej i skutecznej farmakoterapii w tej jednostce chorobowej. Omawiana praca przeglądowa podsumowuje aktualny stan wiedzy w zakresie zgłębianego przez Doktorantkę tematu oraz stanowi dobre wprowadzenie do podjętych przez Autorkę badań własnych i świadczy o Jej dobrym przygotowaniu merytorycznym.

Druga praca (*Characteristics of Pruritus in Various Clinical Variants of Psoriasis: Results of the Multinational, Multicenter, Cross-Sectional Study*) z cyklu to pierwsza publikacja oryginalna, w której Doktorantka zaprojektowała i dokonała skrupulatnej analizy

przekrojowego, prospektywnego, wieloośrodkowego badania przeprowadzonego w pięciu Klinikach Dermatologicznych w Polsce oraz w Ankarze. Celem tego badania była ocena związku pomiędzy podtypami klinicznymi łuszczycy a częstością występowania, intensywnością i objawami klinicznymi świądu. Wyniki badania potwierdziły, iż niezależnie od podtypu klinicznego łuszczycy świąd jest bardzo częstym jej objawem, raportowany był u 92,9% chorych. Co więcej, zdecydowana większość chorych odczuwała go codziennie lub kilka razy w tygodniu. Uczucie swędzenia było indywidualne i różniło się nawet w zakresie tego samego podtypu łuszczycy. Co istotne, Doktorantka nie stwierdziła związku pomiędzy podtypami łuszczycy a częstością występowania świądu. Natomiast wykazała, że zależność pomiędzy nasileniem łuszczycy a nasileniem świądu była wyraźnie widoczna w przypadku łuszczycy krostkowej dłoni i stóp oraz łuszczycy skóry głowy ($p<0,05$). Udokumentowała, że świąd dotyczył głównie obszarów skóry zajętych przez wykwity łuszczycowe, a jedyną populacją wyróżniającą się w tym aspekcie byli chorzy z erytrodermią, którzy najczęściej zgłaszali świąd całego ciała. W oparciu o dokonane analizy wykazała również, że świąd koreluje dodatnio z obniżoną jakością życia. Korelacja ta była silnie istotna w przypadku łuszczycy plackowatej, owłosionej skóry głowy i krostkowej dłoni i stóp. Nie stwierdziła natomiast zależności pomiędzy intensywnością świądu a wiekiem pacjentów, ani czasem jaki upłynął od zachorowania. Istotną rolą tego badania jest wykazanie, dużej częstości występowania świądu u chorych z łuszczycą, co było dotąd niedocenianym i często pomijanym problemem w praktyce klinicznej. Warto też podkreślić, że badanie to jest pierwszym tak dużym wieloośrodkowym i prospektywnym badaniem charakteryzującym świąd w poszczególnych klinicznych wariantach łuszczycy.

Trzecia praca (*The Impact of Pruritus on the Quality of Life and Sleep Disturbances in Patients Suffering from Different Clinical Variants of Psoriasis)* z cyklu to również publikacja oryginalna, będącą kontynuacją wcześniej podjętego przekrojowego, wieloośrodkowego badania, którego celem było zbadanie i scharakteryzowanie różnic w upośledzeniu jakości życia i zaburzeniu snu u 295 pacjentów, w zależności od klinicznego podtypu łuszczycy oraz analiza czynników mogących na nie wpływać, między innymi świądu. Doktorantka zaobserwowała, że jakość życia u zdecydowanej większości chorych była znacznie obniżona, przy czym pacjenci z łuszczycą erytrodermiczną charakteryzowali się istotnie bardziej upośledzoną jakością życia niż pozostali. Jednak w tym przypadku, tak jak i w podtypie łuszczycy grudkowej, nasilenie świądu nie było kluczowym czynnikiem determinującym jakość życia. Autorka udokumentowała, że spośród czynników

determinujących jakość życia istotne jest nasilenie zmian skórnych, obecność, rozległość oraz intensywność świądu, a także występowanie zaburzeń snu. Potwierdziła, że z uwagi na częste nasilenie świądu wieczorami i w nocy, aż u 50-66% pacjentów, powodował on trudności z zasypianiem lub wybudzenia w nocy. Największy wpływ nasilenia świądu na jakość życia Doktorantka odnotowała w podgrupie pacjentów z łuszczycą skóry owłosionej głowy oraz łuszczycą krostkową dłoni i stóp. Nie zaobserwowała natomiast istotnych różnic w zaburzeniach snu pomiędzy pacjentami cierpiącymi na różne warianty kliniczne łuszczycy. Doktorantka podsumowując słusznie stwierdziła, że świąd powinien być zawsze traktowany jako jeden z kluczowych czynników determinujących jakość życia, a jego redukcja zawsze powinna być ważnym celem terapeutycznym. Jest to ważna obserwacja, która ma istotne implikacje praktyczne.

Czwarta praca (*Characteristics of pruritus in various clinical variants of psoriasis: Final report of the binational, multicenter, cross-sectional study)* to kolejna publikacja oryginalna będąca raportem końcowym poprzednich przekrojowych, wieloośrodkowych badań, której celem było zbadanie i scharakteryzowanie świądu w różnych wariantach klinicznych łuszczycy. Doktorantka przeanalizowała dane zebrane od 295 pacjentów, odnosząc się do różnic i podobieństw w nasileniu, lokalizacji, częstotliwości oraz subiektywnych odczuciach dotyczących świądu w poszczególnych klinicznych wariantach łuszczycy. Zaobserwowała, że częstość występowania świądu w ciągu całego życia w każdym z wariantów klinicznych łuszczycy była podobna i dość wysoka, sięgając nawet 100% w niektórych podtypach tej choroby. Analizując zależność pomiędzy nasileniem zmian skórnych a intensywnością odczuwanego świądu, zaobserwowała, że w przypadku chorych na łuszczycę pieniążkowatą, owłosioną skóry głowy, krostkową uogólnioną i krostkową dłoni i stóp większe nasilenie zmian skórnych korelowało z bardziej intensywnym świądem. W pozostałych podtypach zależność ta nie była obserwowana. Również wiek, czas trwania łuszczycy i BMI nie wpływały na intensywność świądu. Przeprowadzone badanie wykazało, iż odczucie świądu jest indywidualne i trudno jest je jednoznacznie scharakteryzować, nawet w przypadku tej samej odmiany klinicznej łuszczycy.

W oparciu o przeprowadzone badania lek. Kamila Jaworecka wyciągnęła cztery istotne wnioski, które są zgodne z uzyskanymi wynikami oraz odpowiadają postawionym przez Autorkę celom rozprawy:

1. W patogenezie świądu łuszczycowego istotną rolę odgrywają liczne czynniki molekularne oraz złożone interakcje pomiędzy układem nerwowym, neuroendokrynnym, immunologicznym i naczyniowym.
2. Świąd jest bardzo częstym objawem subiektywnym podawanym przez większość pacjentów chorujących na łuszczycę.
3. Odczucie świądu u chorych cierpiących z powodu łuszczycy jest indywidualne, przez co trudno w jednoznaczny sposób je scharakteryzować.
4. Świąd jest czynnikiem, który w istotny sposób obniża jakość życia oraz powoduje zaburzenia snu u pacjentów chorujących na łuszczycę.

Każdy z wniosków jest przydatny klinicznie, zarówno w procesie diagnostycznym jak i terapeutycznym. Wskazują one jak istotnym i złożonym problemem jest świąd występujący u pacjentów chorujących na łuszczycę i jego wpływ na jakość ich życia. Autorka słusznie stwierdza, że bagatelizowanie tego problemu przez lekarzy, czy też niepowodzenia terapeutyczne w aspekcie leczenia świądu, skutkują frustracją pacjentów, których jakość życia oraz jakość snu jest znacznie obniżona. A lepsze poznanie świądu i opanowanie umiejętności jego kontrolowania może przyczynić się do poprawy jakości życia pacjentów.

Podsumowując, rozprawę doktorską lekarz medycyny Kamili Jaworeckiej oceniam wzorowo z uwagi na ważność podjętego tematu badań oraz znaczenie praktyczne uzyskanych wyników. Udział Doktorantki w powstawaniu prac był znaczący, co podkreśla fakt bycia przez nią pierwszym autorem wszystkich publikacji. Wszystkie cztery publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej są spójne tematycznie, właściwie udokumentowane i zilustrowane. Na uwagę zasługuje opublikowanie własnych wyników badań oraz pracy przeglądowej w wiodących, wysokopunktowanych czasopismach naukowych, co dodatkowo podkreśla ważność podejmowanego zagadnienia i wymierny aspekt praktyczny uzyskanych wyników. Doktorantka wykazała się dużą znajomością problematyki stanowiącej przedmiot rozprawy, odważnie zaplanowała i zrealizowała założone cele badawcze, poprawnie dobrała i zastosowała metody badawcze i analizy statystyczne, umiejętnie zinterpretowała uzyskane wyniki oraz logicznie sformułowała wnioski wynikające z przeprowadzonych badań. Piśmiennictwo we wszystkich publikacjach jest dobrze wyselekcjonowane i właściwie dobrane do własnego materiału, co świadczy o dobrej znajomości tematu i umiejętności posługiwania się literaturą naukową. Całość pracy wskazuje, że Doktorantka posiada

odpowiednie umiejętności potrzebne do rozwiązywania problemów naukowych i jest dobrze przygotowana do prowadzenia dalszych prac badawczych.

Na podstawie powyżej przedstawionych danych, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że przedłożona mi do oceny **rozprawa doktorska lekarz medycyny Kamili Jaworeckiej pt. „Patogeneza i obraz kliniczny świądu w różnych postaciach łuszczycy" spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).** Mam więc zaszczyt przedłożyć Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego moją pozytywną ocenę rozprawy wraz z wnioskiem o dopuszczenie lekarz medycyny Kamili Jaworeckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie ze względu na wysoką wartość merytoryczną rozprawy, rzetelność przeprowadzonych analiz, wartość poznawczą oraz fakt opublikowania wyników badań w wiodących czasopismach naukowych (IF=24,217), zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lekarz Kamili Jaworeckiej.

prof. dr hab. n. med. Iwona Flisiak

K I E R O W N I K
Kliniki Dermatologii i Wenerologii
Iwona Flisiak
prof. dr hab. n. med. Iwona Flisiak