Płk prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kamiński Warszawa, dnia 21.10.2019 r.

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Marii Kościuszko pt.: „Ocena przydatności klinicznej oznaczania interleukin 17. i 23. we krwi pacjentów z chorobą Gravesa i współistniejącą orbitopatią ".

Orbitopatia tarczycowa (OT) jest autoimmunizacyjnym zapaleniem pozagałkowych tkanek miękkich oczodołu oraz powiek, ze zwiększeniem ich objętości oraz upośledzeniem funkcji. Schorzeniu często towarzyszy jedno- lub obustronny wytrzeszcz i/lub zaburzenie ruchomości gałki ocznej oraz zaburzenia działania aparatu ochronnego oka. Choroba najczęściej przebiega z wysunięciem gałek ocznych poza brzegi kostne oczodołu o 2mm powyżej normy dla wieku, płci i rasy, z możliwością uszkodzenia rogówki na skutek niedomykalności powiek, z przekrwieniem spojówek i obrzękiem powiek, ograniczeniem ruchomości gałek ocznych z podwójnym widzeniem lub ograniczenie pola widzenia z upośledzeniem ostrości wzroku. Większość przypadków orbitopatii tarczycowej jest związana z chorobą Gravesa-Basedowa (ChGB). Niekiedy (do 10%) występuje jako jedyny objaw choroby Gravesa (tzw. choroba Gravesa z eutyreozą). U prawie wszystkich chorych (90 – 98%) występują klasyczne, łagodne objawy oczne takie jak: objaw Graefego, Kochera czy Stellwaga. Za charakterystyczny dla zajęcia przez proces zapalny tkanek oczodołu uważa się objaw Moebiusa (zaburzenie konwergencji gałek ocznych) oraz nie występowanie lub osłabienie zjawiska Bella (ruchu ochronnego gałek ocznych ku górze przy zamykaniu powiek).
Dane dotyczące częstości występowania orbitopatii są rozbieżne. Przyjmuje się (jeśli wziąć pod uwagę objawy kliniczne) że występuje ona w 25-30% przypadków ChGB Jeśli natomiast do wykrywania zmian ocznych użyje się nowoczesnych metod wizualizacyjnych (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) to okazuje się, że OT dotyczy około 90% chorych . Ciężka OT, która wiąże się z utratą wzroku i/lub trwałym inwalidztwem występuje u 3-5% pacjentów z chorobą Graves – Basedowa. Standardowe leczenie immunosupresyjne chorych z OT nie jest w pełni skuteczne. Ponad połowa z nich zgłasza dolegliwości ze strony narządu wzroku co jest m.in. przyczyną upośledzenia jakości życia.

Nie znaleziono do tej pory obiektywnych wskaźników oceny aktywności procesów autoimmunizacyjnych w przebiegu OT, które pozwoliłyby na precyzyjną kwalifikację do odpowiedniej metody leczenia i pozwoliłyby na ocenę jej skuteczności. Z tego względu bardzo istotnym i aktualnym jest temat przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej mającej na celu ocenę wykorzystania oznaczeń stężenia w surowicy interleukin 17. i 23. (IL-17 i IL-23) jako markerów aktywności OT w przebiegu ChGB oraz ich roli w patogenezie choroby i monitorowaniu skuteczności leczenia. Trzeba pokreślić, że praca ta jest ponadto podsumowaniem znakomitego doświadczenia zespołu Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku w leczeniu chorych z OT w latach 2010 – 2015.

Na przeprowadzenie badanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej. Przedstawiona mi do oceny praca została zredagowana niezwykle starannie w typowy sposób. Precyzyjnie wskazano cele pracy i do ich osiągnięcia użyto właściwych metod badawczych.

Na podstawie uzyskanych wyników wyciągnięto następujące wnioski:

1. Stężenie IL-23 może służyć jako wskaźnik aktywności choroby oraz czynnik prognostyczny odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne OT.
2. Stężenie IL-17 może być markerem procesu włóknienia, który dyskwalifikuje do leczenia immunosupresyjnego OT.
3. Układ IL-23/17odgrywa istotną rolę w patogenezie OT w przebiegu ChGB.
4. Powszechnie stosowana skala oceny aktywności procesu chorobowego CAS nie jest w pełni zadawalającym predyktorem skuteczności leczenie immunosupresyjnego.
5. Użyteczną metodą oceny aktywności choroby w fazie początkowej oraz skuteczności leczenia jest pomiar grubości mięśni okoruchowych w badaniu MR oraz określenie stopnia wytrzeszczu metodą Hertla.

Wnioski pracy w pełni odpowiadają postawionym celom. Oceniania rozprawa doktorska wnosi istotny oryginalny wkład w rozwój nauki.

Całość przedstawionego mi do oceny dorobku naukowego potwierdza moje spostrzeżenia, że lek. Maria Kościuszko posiada dużą wiedzę medyczną, a szczególnie dotyczącą choroby Gravesa i sposobów klinicznego postępowania w jej przebiegu. Doktorantka potrafi właściwie zaplanować badanie, konsekwentnie go

przeprowadzić i wyciągnąć właściwe wnioski. Z przyjemnością stwierdzam, że nie znalazłem w ocenianej pracy żadnych niedociągnięć.

Bardzo dobrze oceniając rozprawę na stopień doktora nauk medycznych lek. Marii Kościuszko pt.: „Ocena przydatności klinicznej oznaczania interleukin 17. i 23. we krwi pacjentów z chorobą Gravesa i współistniejącą orbitopatią ", uważam, że odpowiada ona wymogom stawianym do uzyskania stopnia doktora nauk medycznych. W związku z tym mam zaszczyt wnieść przed Wysoką Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie Kandydatki do publicznej dyskusji nad rozprawą.

Z wyrazami szacunku

Profesor zwyczajny, Kierownik Kliniki
Endokrynologii i Terapii Izotopowej
Centralnego Szpitala Klinicznego MON
Wojskowego Instytutu Medycznego

płk prof. dr hab. n. med. Grzegorz KAMIŃSKI