



## **OCENA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH**

**lekarz Anny Jakubowskiej**

***pt. „Ocena przydatności oznaczania aneksyny V u dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym leczonych steroidami i cyklosporyną A”***

Zespół nerczycowy wieku dziecięcego wciąż stanowi wyzwanie zarówno pod względem poznania jego patogenezы, jak i możliwości zastosowania efektywnej terapii. Z tego powodu znaczny odsetek zespołów nerczycowych o nieustalonej etiologii określa się mianem idiopatycznego zespołu nerczycowego (IZN). Za główną przyczynę białkomoczu w idiopatycznym zespole nerczycowym uważa się zwiększoną przepuszczalność błony filtracyjnej kłębuszka nerkowego w następstwie działania różnorodnych czynników o charakterze immunologicznym lub uwarunkowań genetycznych. Mimo znacznego postępu, jaki się dokonał w modyfikacji leczenia IZN na przestrzeni ostatnich lat, wciąż nie zostały ustalone optymalne schematy leczenia.

Wprowadzenie do leczenia inhibitorów kalcyneuryny było przełomem w leczeniu immunosupresyjnym steroidozależnych i steroidoopornych zespołów nerczycowych. Inhibitory kalcyneuryny, w tym cyklosporyna A (CyA), wykazują jednak wiele działań niepożądanych, w tym działanie nefrotoksyczne. Istotne znaczenie w uszkodzeniu narządu przez cyklosporynę przypisuje się mechanizmom stresu oksydacyjnego i uwalnianym w nadmiarze wolnym rodnikom tlenowym. Procesy te zachodzą w komórkach nabłonkowych kanalików nerkowych, w komórkach śródbłonna naczyń oraz w komórkach kłębuszków nerkowych.

Dotychczasowe kliniczne metody monitorowania nefrotoksyczności, takie jak białkomocz, klirens kreatyniny, czy badanie histologiczne są niewystarczające z powodu

małej dokładności lub dużej inwazyjności. Istnieje, zatem potrzeba poszukiwania nowych wskaźników, które oznaczałyby się większą czułością i selektywnością, jak również rozpoznawałyby miejsce uszkodzenia nefronu i jego rozległość.

Biorąc pod uwagę nowatorstwo i oryginalność tematyki, uważam, że dobrze się stało, iż Doktorantka podjęła się próby oceny roli aneksyny V w monitorowaniu procesu chorobowego i leczenia cyklosporyną A u dzieci z zespołem nerczycowym.

Praca powstała w referencyjnym ośrodku nefrologii dziecięcej z dostępem do dużej grupy pacjentów oraz specjalistycznych badań diagnostycznych. Jednocześnie należy zaznaczyć, że praca jest kontynuacją wieloletnich badań nad patogenezą i leczeniem zespołu nerczycowego u dzieci prowadzonych w Katedrze i Klinice Nefrologii Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Przedstawiona mi do oceny praca liczy 105 stron, ma typowy układ i jest wzorowo przygotowana pod względem edytorskim. Właściwą treść pracy poprzedzają spis treści oraz wykaz użytych skrótów. Wstęp liczący 32 strony składa się z dwóch głównych części. W pierwszej Autorka rzetelnie przedstawia aktualny stan wiedzy na temat patogenezę i leczenia zespołu nerczycowego, ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania cyklosporyny A. W dalszych podrozdziałach wstępu Doktorantka przedstawia dostępne w literaturze informacje na temat badanych wskaźników uszkodzenia nerek, poczynając od ich zastosowania w medycynie do prac analizujących ich rolę w zespole nerczycowym. Autorkę cechuje lekki, przystępny styl pisanie rozprawy.

Za cel pracy Autorka postawiła ocenę stężenia aneksyny V w moczu i osoczu dzieci z zespołem nerczycowym w odniesieniu do uznanych markerów uszkodzenia cewek proksymalnych, (KIM-1) i dystalnych (uromodulina), z uwzględnieniem wpływu leczenia cyklosporyną A. Dodatkowo Doktorantka postanowiła określić przydatność powyższego wskaźnika dla monitorowania nefrotoksyczności CyA oraz prognozowania przebiegu procesu chorobowego.

W rozdziale „Materiał i metody” Autorka dokładnie charakteryzuje pacjentów z zespołem nerczycowym objętych badaniem. W tym miejscu istnieje niezgodność między ogólną liczbą pacjentów włączonych do badania (55) a liczbą dzieci z zespołem nerczycowym (30) i z grupy referencyjnej (22). Na podkreślenie zasługuje fakt dokładnego opisu kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów z badania, co jest zgodne z zasadą medycyny opartej na

faktach (EBM). Uważam jednak, że informacja dotycząca stosowanych dawek CyA oraz zasad monitorowania jej stężenia należy umieścić w ogólnej charakterystyce pacjentów, a nie w kryteriach włączenia. Informację o stężeniu cyklosporyny A stwierdzanym u pacjentów należy przenieść do rozdziału „Wyniki”. W kryteriach wyłączenie można pominąć punkty, które zostały powielone na zasadzie przeciwieństwa w kryteriach włączenia.

W podrozdziale „Metody badań” Doktorantka opisuje sposób przeprowadzenia oznaczeń badanych czynników. Analiza statystyczna została przeprowadzona prawidłowo z zastosowaniem odpowiednich testów.

Rozdział „Wyniki” jest z pewnością najbardziej wartościową częścią pracy. W tabeli 2 przedstawiono charakterystykę badanych grup. W mojej ocenie w tym miejscu należałoby umieścić informacje na temat dawki steroidów otrzymywanej przez pacjentów w chwili kwalifikacji do badania oraz dawki kumulacyjnej od początku leczenia oraz średniego czasu trwania choroby.

Dalsza analiza zawiera wszystkie potrzebne dane, które zostały przedstawione w tekście i tabelach, łącznie z danymi statystycznymi (średnie, odchylenia standardowe, mediany, przedziały kwartylowe). Doktorantka obszernie i drobiazgowo przedstawia wyniki swojej pracy we wszystkich możliwych aspektach. Na podkreślenie zasługuje fakt przeprowadzenia oznaczeń zarówno w osoczu, jak i w moczu, co pozwala na określenie źródła badanych wskaźników. Sposób prezentacji danych cechuje godna podziwu skrupulatność i uczciwość dojrzałego badacza. Ze względu na brak korelacji między stężeniem badanych czynników w moczu a stężeniem CyA w surowicy, w przygotowywanym do druku manuskrypcie, proponuję uwzględnić również korelację z dawką stosowanego leku w chwili badania lub kumulacyjną dawką CyA w przeliczeniu na kg masy ciała. W mojej ocenie powyższe lepiej odzwierciedla „narażenie” na działanie nefrotoksyczne cyklosporyny A. W analizie należałoby również uwzględnić wpływ glikokortykosteroidów, których ochronne działanie na komórki cewek nerkowych jest opisywany w literaturze.

W sprawnie prowadzonej dyskusji Autorka interpretuje uzyskane wyniki na podstawie dostępnej literatury. Obiektywnie odnosi się do uzyskanych wyników oraz obserwacji innych badaczy. Styl pisania Doktorantki jest swobodny, a jednocześnie zwięzły i kompetentny. Na końcu pracy znajduje się streszczenie, które pozwala na logiczne usystematyzowanie wyników pracy.



Po omówieniu uzyskanych wyników i skonfrontowaniu ich w danymi literaturowymi Doktorantka formułuje wnioski, które jednoznacznie wskazują na przydatność oznaczania aneksyny V w ocenie uszkodzenia cewek w trakcie leczenia CyA. W trakcie przygotowywania manuskryptu do publikacji proponuję następujące zmiany: wniosek 1 – proponuję podkreślenie faktu, że dochodzi do wzrostu a nie zmiany stężenia aneksyny V w surowicy i moczu, wniosek 2 – stwierdzenie korelacji między stężeniem aneksyny V i odpowiednio uromoduliny i KIM-1 wskazuje, że uszkodzenie może dotyczyć zarówno cewek dystalnych, jak i proksymalnych a nie jedynie dystalnych, wniosek 3 – należy formułować ostrożnie, ponieważ ocena czułości aneksyny V w porównaniu do uromoduliny lub KIM-1 wymaga przeprowadzenia analizy ROC i porównania AUC dla wszystkich 3 wskaźników w odniesieniu do zmian w badaniu histopatologicznym lub ewentualnie wzrostu stężenia kreatyniny o 50% od poziomu wyjściowego.

Piśmiennictwo cytowane w pracy zostało dobrane bardzo trafnie. Zacytowane pozycje w 70% pochodzą z ostatnich 10 lat, przytaczająca większość cytowanych prac jest napisana po angielsku. Autorka cytuje również najważniejsze pozycje z polskich ośrodków.

W podsumowaniu recenzji pragnę podkreślić, że temat pracy został wybrany i przedstawiony prawidłowo. Całość pracy przeczytałam z ogromnym zainteresowaniem, jej treść świadczy o dojrzałych umiejętnościach Doktorantki dotyczących planowania i realizacji zadań badawczych oraz wyciągania wniosków. Zachęcam Autorkę do kontynuacji podjętych badań w formie prospektywnego badania wieloośrodkowego, które pozwoli na ustalenie wartości predykcyjnej aneksyny V, w nefropatii pocyklosporynowej.

Te wyżej wymienione uwagi nie wpłynęły na moją **pozytywną ocenę pracy**, która spełnia wszystkie kryteria pracy na stopień doktora nauk medycznych. Uważam, że rozprawa lekarz Anny Jakubowskiej pt. „Ocena przydatności oznaczania aneksyny V u dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym leczonych steroidami i cyklosporyną A” spełnia wymogi stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarz Anny Jakubowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Anna Wasilewska

Prof. dr hab. Anna Wasilewska  
specjalista chorób dzieci, nefrolog  
15-546 Białystok, ul. Władysława 9E  
6760772  
tel. 604 640 977