

WYDZIAŁ LEKARSKI W ZABRZU Z ODDZIAŁEM LEKARSKO-DENTYSTYCZNYM,  
ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH

Katedra i Klinika Pediatrii

ul. 3 Maja 13/15, 41- 800 Zabrze, sekretariat - tel.(032) 3704 283 (fax. 292)

e-pocztą: pedzab@sum.edu.pl

**Kierownik Katedry: Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Ziora**

**Recenzent: Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska**

---

Zabrze, 08.03.2017 r.

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. med. Agnieszki Pukajło-Marczyk

### **» Udział hemopeksyny, TNF-alfa i IL-13 w rozwoju białkomoczu nerczycowego u dzieci.«**

Zgodnie z uchwałą Nr 125/II/2017 Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu przedstawioną w piśmie z dnia 13.02.2017 roku o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Oceniając przedłożoną mi rozprawę na stopień doktora nauk medycznych, dokonam jej charakterystyki w zakresie:

1. wartości celu badawczego
2. poprawności metodycznej
3. redakcji przedłożonej pracy
4. znaczenia klinicznego i praktycznego wniosków wynikających z przeprowadzonych analiz.

#### **1. Wartość celu badawczego**

Zespół nerczycowy jest kompleksem zaburzeń biochemicznych, mających swoją etiologię w dysfunkcji lub też nieprawidłowej budowie struktur, stanowiących błonę filtracyjną kłębuszka nerkowego, które w konsekwencji prowadzą do wystąpienia poważnych objawów klinicznych wynikających z białkomoczu. Do uszkodzenia błony filtracyjnej dochodzi najczęściej na tle immunologicznym. Pomimo ogromnego postępu w dziedzinie biologii molekularnej i genetyki patomechanizm zespołu nerczycowego wciąż pozostaje niejasny. W dotychczasowych badaniach podkreśla się m.in. rolę zaburzeń równowagi pomiędzy subpopulacjami limfocytów Th1/Th2, z przewagą ekspresji cytokin uwalnianych

2. Ocenę czy istnieje różnica w odniesieniu do wartości stężeń wybranych parametrów w surowicy i w moczu w zależności od liczby nawrotów choroby, sposobu leczenia (tylko glikokortykoidy a glikokortykoidy łącznie z lekami immunosupresyjnymi).
- 3 Ocenę czy istnieje różnica w odniesieniu do wartości stężeń wybranych parametrów w surowicy i w moczu pomiędzy grupą dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym a grupą pacjentów z zespołem nerczycowym na tle innych glomerulopatii.
4. Ocenę czy istnieje różnica w odniesieniu do wartości stężeń wybranych parametrów w surowicy i w moczu w zależności od rozpoznania histopatologicznego.
5. Ocenę czy istnieją zależności pomiędzy badanymi parametrami a wielkością białkomoczu oraz innymi biochemicznymi wykładnikami zespołu nerczycowego (stężeniem CRP, albumin, hipercholesterolemią) w badanych grupach dzieci ?
6. Ocenę czy istnieje zależność pomiędzy badanymi parametrami w osoczu a ich wydalaniem z moczem w fazie zaostrzenia nerczycowego i w okresie remisji ?

Należy szczególnie podkreślić, że przeprowadzone przez Doktorantkę badania są pierwszymi, wykonanymi w takim zakresie w dziedzinie nefrologii dziecięcej w Polsce.

## **2. Poprawność metodyczna**

### **2.1 Materiał i metody**

Doktorantka objęła badaniami 61 dzieci z zespołem nerczycowym (w tym 51 dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym w przedziale wiekowym od 1,25-18 lat oraz 10 pacjentów z wtórnym zespołem nerczycowym w przebiegu chorób układowych lub innych współistniejących schorzeń w przedziale wiekowym od 5 do 17,5 lat). Grupę kontrolną stanowiło 18 dzieci, diagnozowanych z powodu moczenia nocnego lub podejrzenia wady układu moczowego.

### **2.2 Wyniki**

Wyniki zostały przedstawione w sposób bardzo szczegółowy. Przedstawienie danych i porównania wybranych parametrów przedstawiono w 35 czytelnych i bardzo ładnie dopracowanych graficznie, kolorowych tabelach.

Doktorantka w swojej Rozprawie wykazała:

1. Istotny wzrost stężenia hemopeksyny, TNF-alfa i IL-13 w surowicy i moczu u wszystkich chorych dzieci w ostrym okresie choroby w porównaniu do zdrowych. W remisji stężenia badanych czynników ulegały znaczącemu obniżeniu, ale nadal pozostawały istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej.

str. 102-105. W pracy umieszczono 36 tabel i 4 ryciny. Piśmiennictwo zawiera 120 pozycji, w tym 117 w języku angielskim i 17 od roku 2012, co jak widać wymagało od Doktorantki ogromnego nakładu pracy w zebraniu odpowiedniej literatury.

Praca napisana jest poprawną polszczyzną, bardzo dobrze się ją czyta. Skorygowania wymagają drobne błędy stylistyczne i wartości jednostek, w których podawane są wyniki badań laboratoryjnych.

#### **4. Wartość kliniczna i praktyczna wniosków wynikających z przeprowadzonych analiz**

W dyskusji Doktorantka konfrontuje uzyskane przez siebie wyniki w odniesieniu do danych z piśmiennictwa światowego. Zwraca uwagę, że w świetle uzyskanych własnych wyników oznaczanie hemopeksyny u dzieci z zespołem nerczycowym w zależności od rozpoznania histopatologicznego mogłoby służyć w przyszłości jako biomarker, wskazujący na stopień zaawansowania zmian miąższowych. Uzyskane w Rozprawie wyniki zachęcają do kontynuacji badań na reprezentatywnej populacji dzieci w odniesieniu do innych niż zmiany „minimalne”, postaci kłębuszkowych zapaleń nerek w tym w szczególności FSGS, oraz do śledzenia dynamiki zmian wydalania hemopeksyny z moczem.

Doktorantka podkreśla, że oznaczanie wydalania hemopeksyny w moczu może być również celowe dla oceny przebiegu klinicznego. Objaśnia, że w moczu wartości tej proteiny są istotnie wyższe u pacjentów z kolejnymi nawrotami oraz u pacjentów leczonych glikokortykoidami, a zatem mogą mieć znaczenie rokownicze. Ciekawy jest brak bezpośredniego związku hemopeksyny z nasileniem białkomoczu co Doktorantka tłumaczy złożonym mechanizmem powstawania białkomoczu a nie wyłącznie działaniem proteolitycznym, jakie wykazuje hemopeksyna. W grupie wszystkich badanych dzieci z zespołem nerczycowym w aktywnej fazie choroby, potwierdzono także dodatnią korelację pomiędzy hemopeksyną a TNF-alfa wydalany z moczem co dokumentuje udział innych cytokin w patogenezie choroby i sugeruje możliwość interwencji farmakologicznej z zastosowaniem odpowiednich przeciwciał.

Doktorantka stwierdziła w ostrej fazie zespołu nerczycowego dodatnią korelację pomiędzy surowiczymi stężeniami TNF-alfa a nasileniem białkomoczu w grupie dzieci z pierwszym ujawnieniem idiopatycznego zespołu nerczycowego, co także sugeruje związek patogenetyczny pomiędzy TNF-alfa a rozwojem białkomoczu.

Lek. Agnieszka Pukajło-Marczyk podkreśla, że Rozprawa jest jednym z bardzo niewielu badań w piśmiennictwie, w których podjęto się oceny stężenia IL-13 w idiopatycznym zespole nerczycowym u dzieci. Dotychczasowe wyniki są niejednoznaczne i kompleksowo nie ujmują problemu. Nigdy też nie oznaczano IL-13 w moczu u dzieci z powyższym