

dr hab. n. med. Arleta Kowala-Piaskowska, prof. UM  
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Szwajcarska 3  
61-285 Poznań

**Ocena rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych**  
**lek. Anny Szymanek-Pasternak**  
**pt. „Asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) i cystatyna C u pacjentów zakażonych**  
**HIV z przewlekłą chorobą nerek”**

Okolo trzydziestoletnie doświadczenie z pacjentami zakażonymi HIV pokazuje, że wiele problemów zdrowotnych dotyczących przebiegu zakażenia, chorób dodatkowych, działań niepożądanych stosowanego leczenia jest nadal rozwiązywanych, a wraz z np. nowymi lekami pojawiają się nowe. W literaturze medycznej można znaleźć wiele publikacji na temat poszczególnych jednostek chorobowych towarzyszących zakażeniu HIV, prowadzonych jest wiele badań mających na celu wykrycie czynników prognostycznych rozwoju wielu chorób w bliższej lub dalszej perspektywie. Jedną z poważnych i częstych chorób jest niewydolność nerek u pacjentów zakażonych HIV. Problem ten spostrzeżono już w połowie lat osiemdziesiątych XX wieku. Przyczyny chorób nerek u osób zakażonych HIV mogą być różnorodne. Są skutkiem samego zakażenia, mogą wynikać z koinfekcji innymi wirusami lub zakażeniami oportunistycznymi, powodem może być toksyczne/polekowe uszkodzenie lub choroba nerek może być niezwiązana z zakażeniem HIV. Obecnie trwają dyskusje nad ujednoczeniem kryteriów diagnostycznych przewlekłej choroby nerek, a głównym problemem są niejednoznaczne wytyczne dotyczące szacowania współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR), najnowsze pochodzą z 2012 roku. W populacji osób zakażonych HIV upośledzenie funkcji nerek obserwuje się, w zależności od publikacji, od 2,4 do 10%. Jednak wielu Autorów stwierdza proteinurię lub mikroalbuminurię w zdecydowanie większym odsetku przypadków sięgającym ponad 30%, a w badaniach japońskich nawet 50%. Uważa się, że czynnikiem ryzyka rozwoju przewlekłej choroby nerek u osób zakażonych HIV jest wiek, liczba limfocytów CD4+, wiremia, cukrzyca, nadciśnienie

tętnicze. Zainteresowanie się chorobami nerek w tej populacji pacjentów jest związane z obserwacją dotyczącą gorszej tolerancji inhibitorów proteazy stosowanych w terapii antyretrowirusowej a przede wszystkim z ryzykiem progresji choroby do AIDS i zgonu.

### **Ocena merytoryczna pracy**

Praca oparta jest na badaniach prospektywnych przeprowadzonych u pacjentów zakażonych HIV, a ich celem jest zidentyfikowanie wczesnych zmian, które stanowią czynnik ryzyka rozwoju w przyszłości przewlekłej choroby nerek. Badania były prowadzone na określonym terenie i dotyczyły populacji Dolnego Śląska. Wybór podjętej tematyki jest bardzo trafny, oryginalny, może dać cenne wskazówki praktyczne dla środowiska medycznego w Polsce, a szczególnie lekarzy chorób zakaźnych.

Tytuł sformułowany jasno.

We Wstępie Autorka omawia podstawowe definicje, podziały, dotychczasowe kryteria związane z rozpoznaniem przewlekłej choroby nerek, parametry laboratoryjne stosowane w tej jednostce chorobowej. Szeroko i szczegółowo przedstawia klasyfikację i charakterystykę chorób nerek u osób zakażonych HIV. Omawiając patomechanizm chorób nerek w tej grupie pacjentów zwraca uwagę na możliwość replikacji HIV w obrębie komórek nabłonkowych kanalików nerkowych oraz na różnorodność wariantów wirusa i ich odmienność w stosunku do populacji stwierdzanej w surowicy. Znaczącą część Wstępu zajmuje omówienie wzorów, parametrów służących do oceny wydolności filtracyjnej nerek (GFR). Autorka podaje przyczyny niedokładności w szacowaniu GFR, osobno omawia ten problem u osób zakażonych HIV. Zwraca uwagę, że w ostatnim czasie prowadzi się badania mające na celu wybranie optymalnej formuły służącej do szacowania GFR u pacjentów zakażonych HIV w oparciu o wzory z wykorzystaniem kreatyniny, cystatyny C lub obu tych parametrów. W kolejnym rozdziale Wstępu Autorka przedstawia badania służące do oceny uszkodzenia kłębuszków i kanalików nerkowych ze szczególnym uwzględnieniem tzw. nowych markerów stosowanych u pacjentów zakażonych HIV. Są to asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) i cystatyna C oznaczana w surowicy i moczu. Bardzo istotny i ważny element Wstępu stanowi rozdział omawiający wybrane leki stosowane w leczeniu antyretrowirusowym, a mające potencjalne działanie nefrotoksyczne. Autorka pokazuje możliwe mechanizmy toksyczności jednocześnie odnosząc się do bardzo bogatej i aktualnej literatury cytując szereg publikacji o zasięgu światowym.

Omówienie tak wielu kwestii, które nadal są nierozwiązane albo wątpliwe, wskazanie przyczyn pojawiających się trudności w diagnostyce przewlekłej choroby nerek u pacjentów zakażonych HIV, świadczy nie tylko o dużej wiedzy Autorki z tego zakresu, lecz także o

doświadczeniu klinicysty oraz pokory wobec szeregu badań, czy informacji. Bardzo logiczne i poprawne, z punktu widzenia metodologicznego, sformułowane są rozdziały wstępu, świadczą też o dobrym przygotowaniu merytorycznym do opracowania podjętego tematu.

Głównym celem pracy była ocena częstości występowania cech uszkodzenia nerek i upośledzenia ich funkcji u pacjentów zakażonych HIV-1 w populacji Dolnego Śląska oraz określenie przydatności asymetrycznej dimetyloargininy i cystatyny C w diagnostyce przewlekłej choroby nerek. Dodatkowo Doktorantka zajęła się oceną nefrotoksyczności wybranych leków antyretrowirusowych. Do realizacji postawionego celu została wybrana grupa 119 osób zakażonych HIV-1 leczonych i nieleczonych antyretrowirusowo. Grupę kontrolną stanowiło 31 ochotników niezakażonych HIV. Badanie przeprowadzono po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu.

Metodyka związana z charakterystyką grupy badanej została opisana czytelnie i dokładnie. Jasno sprecyzowano kryteria włączenia i wyłączenia z badania. Omówiono parametry laboratoryjne w surowicy i moczu oraz badania obrazowe wykorzystane w pracy. Następnie przedstawiono metody służące do obliczania przesączania kłębuszkowego oraz do obliczania wskaźnika BMI. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej z zastosowaniem odpowiednich oznaczeń i testów, ustalono poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ .

Wyniki badań przedstawione są na 45 stronach rozprawy, obejmują 30 tabel i 20 rycin. W przedstawionej pracy zaobserwowano, że upośledzenie funkcji nerek w populacji osób zakażonych HIV-1 na terenie Dolnego Śląska nie stanowi istotnego problemu mimo współistnienia wielu czynników o uznanej nefrotoksyczności. Autorka zauważyła, że konieczne, a tym samym bezpieczniejsze dla pacjenta jest jednoczesne wykonywanie kilku badań z oznaczaniem różnych parametrów, gdyż dopiero kompleksowa ich analiza może przyczynić się do rozpoznania wczesnej postaci choroby a tym samym wdrożenia działań prewencyjnych. Dwa analizowane przez Doktorantkę parametry, asymetryczna dimetyloarginina i cystatyna C, mają różną przydatność diagnostyczną. Pierwsza jest przydatna głównie w ocenie przewlekłego stanu zapalnego w populacji zakażonych HIV-1, jednak nie ma znaczenia diagnostycznego u osób bez zaawansowanej patologii nerek. Natomiast należy zwrócić uwagę na dużą wartość diagnostyczną cystatyny C oznaczanej w moczu jako wskaźnika uszkodzenia nerek nawet u osób z niewielkim spadkiem limfocytów CD4+. Analizując wyniki pochodzące od pacjentów stosujących różne schematy terapeutyczne leczenia antyretrowirusowego, Autorka wykazała upośledzenie funkcji filtracyjnej nerek tylko w odniesieniu do terapii lopinawirem/r.

W sprawnie i logicznie prowadzonej dyskusji Doktorantka na wstępie podkreśla, że w polskiej populacji zakażonych HIV nie jest znana skala problemu związana z zaburzeniami filtracji nerek. Jednocześnie wskazuje, że grupa badana jest reprezentatywna dla populacji chorych zakażonych HIV w Polsce. Ponadto, krytycznie analizując uzyskane wyniki, Autorka widzi ich ograniczenia chociażby związane z niemożnością trzymiesięcznej obserwacji chorych pod kątem pojawienia się przewlekłej choroby nerek, co jest wymogiem zawartym w wytycznych opublikowanych przez grupy robocze zajmujące się problematyką chorób nerek. Bardzo sprawnie analizuje i interpretuje swoje wyniki, odnosi się do cytowanej literatury, jednocześnie w sytuacjach rozbieżnych lub niewyjaśnionych potrafi przedstawić swój punkt widzenia na określone zjawisko. Doktorantka przytacza liczne badania, które wskazują, w jakich sytuacjach klinicznych, u jakich pacjentów, w jak licznie dużych grupach prowadzono już badania mające na celu ustalenie diagnostyki wykrywającej etap wczesnego uszkodzenia nerek u osób zakażonych. Dyskusja wskazuje na duże doświadczenie kliniczne Autorki i umiejętność krytycznej oceny wyników własnych oraz wyników badań innych autorów.

Wnioski odpowiadają założonym celom pracy, są logiczne i wysnute w oparciu o przeprowadzone badania.

Jednak Autorka nie ustrzegła się kilku błędów. Przede wszystkim, w opinii Recenzenta, w przedstawionym do recenzji dziele brakuje wykazu skrótów oraz streszczenia. Ponadto zwykło się numery tabel i ich opisy umieszczać nad tabelami, a nie pod nimi. Tylko opis jednej tabeli (nr 9) jest umieszczony u góry. Na str. 46, opisując metodę ilościowego oznaczania HIV-RNA w surowicy, Autorka nie podała jej czułości. Doktorantka stosuje wiele skrótów, nie tłumacząc ich w ogóle lub dopiero przy kolejnym zastosowaniu (np. str. 10 lub wyjaśnienie skrótu GFR znalazło się dopiero na str. 19).

### **Ocena metodologiczna pracy**

Praca napisana poprawną polszczyzną. Zwraca uwagę staranna szata graficzna. Ryciny bardzo trafne, wzbogacają pracę i czynią ją przejrzystą, tabele czytelne. Piśmiennictwo dobrane prawidłowo, obejmuje 252 pozycje, w zdecydowanej większości obcojęzyczne, bardzo aktualne.

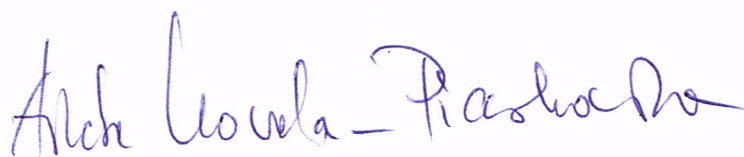
Rozprawa napisana jest w sposób wskazujący na dużą znajomość i zaangażowanie Autorki w prezentowaną problematykę.

Oceniając rozprawę stwierdzam, że Autorka wykazała staranne przygotowanie do podjętych badań. Przedstawiona praca ma logiczny układ treści a tok postępowania badawczego poprawny.

Praca lek. Anny Szymanek-Pasternak ma dużą wartość nie tylko naukową, ale także praktyczną.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Anny Szymanek-Pasternak pt. „Asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) i cystatyna C u pacjentów zakażonych HIV z przewlekłą chorobą nerek” spełnia wszystkie warunki stawiane tego typu opracowaniom.

Wnoszę, więc do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Anny Szymanek-Pasternak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr hab. n. med. Arleta Kowala-Piaskowska, Prof. UM