

Bydgoszcz, 18.08.2025r.

O C E N A

rozprawy doktorskiej lek. Dominiki Kaps-Kopiec
„Ocena czynników wpływających na wyniki leczenia dzieci
z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby”

Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (AIH) to przewlekła, postępująca choroba zapalna, która bez właściwego leczenia może doprowadzić do rozwoju marskości i niewydolności wątroby. Podstawowymi lekami w terapii AIH są prednizon/prednizolon i azatiopryna. Ocena metabolitów azatiopryny (6-tioguaniny i 6-metylmerkaptopuryny) pomaga w monitorowaniu leczenia aczkolwiek dotychczas nie określono stężenia 6-TG pożądanego podczas leczenia autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby u dzieci. Standardowe leczenie nie jest skuteczne u około 10-20% pacjentów. W tych przypadkach istnieje konieczność zastosowania alternatywnych metod terapii. Wśród pacjentów z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby występują charakterystyczne zmiany histopatologiczne. Istnieje grupa pacjentów, u których oprócz typowych zmian histopatologicznych charakterystycznych dla AIH obecne są nacieki z IgG4 dodatnich komórek plazmatycznych. Aktualnie brakuje danych, czy jest to podtyp AIH, czy wątrobowa manifestacja chorób IgG4 zależnych.

Podjęcie przez Doktorantkę tematyki autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby u dzieci uważam za trafne i zasadne ze względów naukowych i praktycznych.

Doktorantka wskazała jako prace włączone do rozprawy doktorskiej trzy powiązane ze sobą tematycznie artykuły, w tym dwie prace oryginalne i jedną pracę pogładową, opublikowane w latach 2023-2024, w czasopiśmie recenzowanych (sumaryczna wartość **IF: 2,3**; punktacja **MNiSW: 240**):

1. The relationship between 6-thioguanine levels and remission outcomes in children with autoimmune hepatitis. Single center experience.

Autorzy: Dominika Kaps-Kopiec, Agnieszka Czajkowska, Marta Górka, Małgorzata Woźniak, Dorota Jarzębicka, Joanna Cielecka-Kuszyk, Piotr Czubkowski, Joanna Pawłowska

Czasopismo: Clin Exp HEPATOL 2023; 9, 2: 115-121. IF: 1,5 MNiSW: 200.

2. Classical autoimmune hepatitis and the IgG4-associated autoimmune hepatitis in pediatric patients.

Autorzy: Dominika Kaps-Kopiec, Małgorzata Woźniak, Dorota Jarzębicka, Renata Grzywa-Czuba, Joanna Pawłowska, Piotr Czubkowski, Joanna Cielecka-Kuszyk

Czasopismo: Pol J Pathol 2024; 75 (2): 153-156. IF: 0,8 MNiSW: 40.

3. Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby – alternatywne metody leczenia.

Autorzy: Dominika Kaps-Kopiec, Joanna Pawłowska

Czasopismo: Standardy Medyczne/Pediatrica 2024, T. 21, 461-465.

We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym Autorem oraz Autorem korespondencyjnym. Doktorantka dołączyła w oddzielnych dokumentach oświadczenia o udziale w publikacjach poszczególnych współautorów.

Omówienie cyklu prac poprzedzone jest Wstępem uzasadniającym podjęcie tematu badawczego. Doktorantka przedstawia w nim charakterystykę epidemiologiczną i kliniczną AIH u dzieci oraz czynniki etiologiczne choroby. Wskazuje na konieczność jak najszybszego rozpoczęcia leczenia w kontekście poważnych następstw klinicznych w postaci marskości i niewydolności wątroby. W kolejnej części Wstępu opisuje aktualne rekomendacje ESPGHAN dotyczące terapii AIH u dzieci, uwzględniając działania niepożądane stosowanych leków. Omawia rolę oceny stężeń metabolitów azatiopryny w monitorowaniu skuteczności terapii, jak i toksyczności leku. Wskazuje, że standardowe leczenie nie jest skuteczne u 10-20% pacjentów, co uzasadnia stosowanie terapii alternatywnych. W końcowej części Wstępu opisuje AIH z obecnością nacieków z IgG4 dodatnich komórek plazmatycznych.

Celem głównym rozprawy doktorskiej była ocena czynników wpływających na skuteczność leczenia autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby u dzieci. Jako cele szczegółowe Doktorantka przyjęła:

- retrospektywną analizę przebiegu choroby i leczenia pediatrycznych pacjentów z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby,
- ocenę zależności pomiędzy stężeniem 6-TG a biochemiczną i histopatologiczną remisją choroby,
- próbę wyznaczenia zakresu 6-TG odpowiedniego dla pacjentów z AIH,
- analizę przebiegu choroby u pacjentów z IgG4 – AIH,
- porównanie efektów leczenia pacjentów z klasycznym AIH i IgG4 – AIH,
- omówienie najczęściej stosowanych leków drugiego wyboru w terapii AIH.

Założenia i cel pracy zostały sformułowane prawidłowo, metody, narzędzia badawcze oraz testy statystyczne dobrano trafnie.

Cykl otwiera praca oryginalna, oceniająca zależności pomiędzy stężeniem 6-TG a biochemiczną i histopatologiczną remisją choroby na podstawie retrospektywnej analizy przebiegu AIH u 44 dzieci, u których rozpoznanie postawiono w latach 2011-2018, leczonych początkowo azatiopryną i prednizonem (83,8% pacjentów) lub prednizonem (16,2%). Za kryterium remisji biochemicznej przyjęto aktywność ALT poniżej 40 U/l, a remisji histopatologicznej stopień zapalenia w kontrolnej biopsji wątroby oceniany na G1 lub mniej według skali Battsa i Ludwiga.

W pracy nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stężeniach 6-TG pomiędzy pacjentami w remisji a pacjentami bez remisji biochemicznej. Mediana stężenia 6-TG u pacjentów w remisji wyniosła $192,5 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ RBC}$, u pacjentów bez remisji $139,5 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ RBC}$. Nie wykazano istotnej statystycznie korelacji między dawką azatiopryny a stężeniem 6-TG (współczynnik korelacji 0,01, $p=0,93$). Nie zidentyfikowano poziomu 6-TG, który mógłby być rutynowo wykorzystywany podczas leczenia AIH. W pracy nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności między stężeniem 6-TG a uzyskaniem remisji histopatologicznej.

W drugiej publikacji analizowano częstość występowania i charakterystykę kliniczną IgG4-AIH na podstawie retrospektywnej analizy 23 dzieci z AIH, zdiagnozowanych w Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w latach 2011-2018. W badaniu wzięło udział 15 dziewcząt i 8 chłopców, średni wiek pacjentów wynosił 105 miesięcy. Ośmioro dzieci (35%) spełniało kryteria IgG4-AIH. Kontrolna biopsja wątroby była przeprowadzona średnio po 25 miesiącach.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dotyczących cech klinicznych, laboratoryjnych i histopatologicznych pomiędzy badanymi grupami. Wykazano, że obecność IgG4 dodatnich komórek plazmatycznych u dzieci z AIH wydaje się być nieistotna klinicznie, stąd w tej grupie pacjentów należy stosować standardowy schemat leczenia.

W ostatniej publikacji opisano najczęściej stosowane leki drugiego wyboru w populacji pediatrycznej z AIH. Podkreślono, że leczenie pacjentów z AIH lekami drugiego wyboru wymaga ostrożności oraz indywidualnego podejścia, i powinno być stosowane w ośrodkach, które mają doświadczenie w ich stosowaniu i monitorowaniu działań niepożądanych.

Przedstawiony cykl publikacji wskazuje na wielokierunkowe zainteresowanie Doktorantki zagadnieniem autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby u dzieci.

Prezentację rozprawy doktorskiej kończy Dyskusja z przedstawieniem następujących wniosków:

1. stwierdzono brak statystycznie istotnej korelacji pomiędzy stężeniem 6-TG a remisją biochemiczną i histopatologiczną u pacjentów pediatrycznych z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby.
2. podobnie jak w dostępnej literaturze przedmiotu, zastosowanie metod statystycznych nie wskazało stężenia 6-TG odpowiedniego dla pacjentów z AIH.
3. wykazano brak statystycznie znamiennych różnic w przebiegu choroby u pacjentów z IgG4-AIH i klasycznym AIH (porównywano przebieg kliniczny choroby, wyniki badań laboratoryjnych i wynik badania histopatologicznego). Z tego powodu, w chwili obecnej nie ma wskazań do

modyfikacji leczenia u pacjentów, u których w biopsji wątroby wykazano obecność IgG4 dodatnich komórek plazmatycznych,

4. u pacjentów, u których standardowe leczenie jest nieskuteczne, warto pamiętać o możliwości włączenia leków drugiego wyboru. Aktualnie mykofenolan mofetilu w wielu krajach jest najczęściej używanym lekiem drugiego wyboru, najczęściej w połączeniu z prednizonem. Warto podkreślić, że takie leczenie powinno być prowadzone z dużą ostrożnością, pamiętając o działaniach niepożądanych stosowanych leków.

Wnioski odpowiadają celom pracy i przeprowadzonym analizom.

Przedstawiona rozprawa doktorska prezentuje szeroką ogólną wiedzę teoretyczną Doktorantki. Wszystkie publikacje jednoznacznie potwierdzają, że Doktorantka wykazuje się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Prawidłowo zaplanowane i metodycznie przeprowadzone badania, będące przedmiotem cyklu publikacji w recenzowanych czasopismach naukowych (o sumarycznym IF:2,3 i punktacji MEiN: 240) zgłoszonego jako rozprawa doktorska, stanowią oryginalne i wielokierunkowe rozwiązanie problemu autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby u dzieci. Wyniki przeprowadzonych badań mają duże znaczenie zarówno naukowe jak i praktyczne, również w kontekście ich prawidłowej interpretacji na tle trafnie cytowanego, głównie anglojęzycznego piśmiennictwa. Rozprawa doktorska ma układ typowy, zawiera streszczenia zgodne w języku polskim i angielskim.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiony do oceny cykl prac jako rozprawa na stopień doktora nauk medycznych spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668 ze zm.), stąd mam zaszczyt przedłożyć Wysockiej Radzie Naukowej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” wniosek o dopuszczenie lek. Dominiki Kaps-Kopiec do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Katedry Chorób Zakaźnych i Hepatologii

prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska