

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

Rozprawa doktorska lek. Dominiki Kaps-Kopiec dotyczy klinicznie istotnego problemu jakim jest autoimmunizacyjne zapalenie wątroby. Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby to przewlekła, postępująca choroba zapalna wątroby, nieleczone mogąca prowadzić do marskości, nadciśnienia wrotnego i niewydolności. Bardzo często objawy choroby są niecharakterystyczne, a rozpoznanie jest stawiane późno, w stadium znacznego zaawansowania. U części pacjentów pomimo włączenia intensywnego leczenia immunosupresyjnego (glikokortykoidy + azatiopryna) obserwuje się progresję choroby.

Z powyższych względów uważam, że podjęcie przez lek. Dominikę Kaps-Kopiec badań mających na celu ocenę czynników wpływających na wyniki leczenia dzieci z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby, jest jak najbardziej uzasadnione i stanowi dojrzałą analizę tego zagadnienia. Być może odkrycie nowych markerów umożliwi wcześniejsze postawienie rozpoznania, wdrożenie leczenia, a tym samym zapobiegnie odległym powikłaniom, poprawi jakość życia i obniży śmiertelność w tej jednostce chorobowej. Ponadto podjęty przez doktorantkę temat uważam za aktualny, ważny poznawczo i istotny praktycznie w związku z narastającą liczbą schorzeń autoimmunizacyjnych w populacji pediatrycznej.

Rozprawa doktorska lek. Dominiki Kaps-Kopiec jest cyklem spójnych tematycznie trzech publikacji, w tym dwóch oryginalnych oraz jednej pogładowej o łącznej punktacji IF-2.3, MNiSW-240. Należy podkreślić, że cykl publikacji jest optymalną i godną uznania formą rozprawy doktorskiej. Wymaga przejścia przez wszystkie etapy związane z pracą naukową: planowanie badania, jego przeprowadzenie, analizę wyników oraz przygotowanie manuskryptu do publikacji. Wcześniejsza publikacja wyników badań w recenzowanych czasopismach, stanowi dodatkową gwarancję wartości naukowej prezentowanych badań. Należy podkreślić, że lek. Dominika Kaps-Kopiec jest pierwszym autorem wszystkich prac stanowiących cykl. Do

rozprawy załączone zostały oświadczenia współautorów publikacji, z których jednoznacznie wynika, że udział Doktorantki w pracach był dominujący.

Przedstawiona do oceny praca cechuje się typowym układem dla rozpraw doktorskich. Została opatrzona spisem treści, streszczeniem w języku polskim i angielskim wykazem publikacji, wykazem tabel, rycin i fotografii, oraz piśmiennictwa.

Szkoda, że nie ma objaśnienie zastosowanych w pracy skrótów, co ułatwiłoby czytającemu na bieżąco identyfikowanie stosowanej w rozprawie terminologii.

We wstępie w formie przejrzystej przedstawiono hipotezę badawczą oraz cele pracy. Zasadniczą część stanowi wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską z obszernym ich omówieniem. Końcowy element rozprawy stanowi podsumowanie i wnioski oraz wykaz piśmiennictwa.

We wstępie doktorantka szczegółowo przedstawiła problem wzrastającej częstości występowania autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby w populacji pediatrycznej, zwróciła uwagę na bardziej agresywny przebieg tego schorzenia w tej grupie pacjentów, a co za tym idzie konieczność jak najszybszego włączenia leczenia i odpowiednie jego monitorowanie.

Doktorantka w sposób przejrzysty sformułowała hipotezę badawczą oraz cele służące jej weryfikacji. Celem pracy doktorskiej była ocena czynników wpływających na skuteczność leczenia autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby u dzieci.

Celami szczegółowymi pracy były:

1. Retrospektywna analiza przebiegu choroby i leczenia pediatrycznych pacjentów z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby.
2. Ocena zależności pomiędzy stężeniem 6-tioguaniny a biochemiczną i histopatologiczną remisją.
3. Próba wyznaczenia zakresu 6-tioguaniny odpowiedniego dla pacjentów z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby.
4. Analiza przebiegu choroby u pacjentów z IgG4-AIH.
5. Porównanie efektów leczenia pacjentów z klasycznym AIH i IgG4- AIH.
6. Omówienie najczęściej stosowanych leków drugiego wyboru w terapii autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby.

Szczególnym atutem pracy jest to, że dotyczy ona populacji pediatrycznej.

Badania zostały przeprowadzone prawdopodobnie po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Instytutu Pediatrii -Centrum Zdrowia Dziecka jednak brak jest takiej informacji w tekście.

Jak wspomniano zasadniczą część manuskryptu stanowi wykaz 3 publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej lek. Dominiki Kaps-Kopiec z obszernym ich omówieniem.

Pierwsza praca oryginalna *The relationship between 6-thioguanine levels and remission outcomes in children with autoimmune hepatitis. Single center experience.* opublikowana w **Clinical and Experimental Hepatology (2023 ;9;2 :115-121 IF-1,5, MNiSW: 200)** przedstawia ocenę zależności pomiędzy stężeniem 6-tioguaniny, a biochemiczną oraz histopatologiczną remisją autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby. W pracy analizą retrospektywną objęto grupę 44 pacjentów, u których rozpoznano AIH pomiędzy 2011-2018 rokiem. W analizie uwzględniono wiek, płeć, objawy kliniczne, odchylenia w badaniu fizykalnym, badania laboratoryjne oceniające funkcję oraz uszkodzenie wątroby, cholestazę, stężenie IgG w surowicy i autoprzeciwciał oraz wynik badania histopatologicznego wątroby. Wśród analizowanych pacjentów nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stężeniach 6-tioguaniny pomiędzy pacjentami w remisji, a pacjentami z aktywną chorobą (mediana 192.5 pól/8x10⁸RBC vs 139.5 pmol/8x10⁸RBC). Natomiast wykazano, że średni współczynnik remisji biochemicznej mierzony za pomocą aktywności ALT był wyższy dla pacjentów ze stężeniem 6-tioguaniny wyższym niż 250 pmol/8x10⁸RBC w porównaniu do chorych ze stężeniami poniżej tego progu.

Co bardzo ciekawe nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem 6-tioguaniny w surowicy a przyjmowaną dawką. Pytaniem jest, czy przeliczano dawkę na kg masy ciała pacjenta?

Nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniami 6-tioguaniny w surowicy krwi a aktywnością ALT zarówno u pacjentów w stadium remisji jak i z aktywną chorobą. Również nie wykazano zależności pomiędzy stężeniami 6-tioguaniny w surowicy krwi a odchyleniami w badaniu histopatologicznym wątroby. Ciekawe jest, czy wykazano zależność pomiędzy stężeniem 6-tioguaniny a stężeniem immunoglobuliny G w surowicy krwi i obecnością autoprzeciwciał.

Badania doktorantki doskonale wpisują się w trend poszukiwania czynników wpływających na wyniki leczenia dzieci z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby a być może w przyszłości wprowadzenia nowoczesnych opcji terapeutycznych.

Druga praca oryginalna *Classical autoimmune hepatitis and the IgG4 -associated autoimmune hepatitis in pediatric patients*. opublikowana w **Polish Journal of Pathology** (2024 ;75(2):153-156 IF-0.8 , MNiSW: 40) przedstawia istotny problem różnicowania/współistnienia „klasycznego” autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby oraz IgG4-zależnego AIH. Celem pracy była ocena częstości występowania i charakterystyka IgG4-zależnego zapalenia wątroby. Analizą objęto 23 dzieci z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby zdiagnozowanym pomiędzy 2011-2018 rokiem. IgG4-AIH rozpoznano gdy w badaniu histopatologicznym bioptatu wątroby wykazano minimum 10 IgG4 dodatnich komórek plazmatycznych w przestrzeni wrotno-żółciowej. Kontrolna biopsja wątroby była przeprowadzona średnio po 25 miesiącach. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dotyczących obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych oraz histopatologicznych pomiędzy podgrupą z „klasycznym” autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby a IgG4-zależnym AIH. Otrzymane wyniki pracy potwierdzają występowanie w populacji pediatrycznej IgG4-AIH jednakże wydaje się, że w tej grupie pacjentów powinien być utrzymany standardowy schemat leczenia immunosupresyjnego.

Drobna poprawka edytorska zamiast „w biopsji” powinno być w badaniu histopatologicznym wątroby.

W pracy pogładowej *Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby – alternatywne metody leczenia*. opublikowanej w **Standardach Medycznych/Pediatrica** (2024;21:461-465 IF-6,208) wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej zaprezentowano najnowsze doniesienia dotyczące alternatywnych metod leczenia autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby u dzieci. Standardowe leczenie immunosupresyjne oparte na glikokortykoidach oraz azatioprynie jest skuteczne u 80-90% pacjentów pediatrycznych z AIH. Dlatego tak ważna jest znajomość leków drugiego rzutu w tej grupie pacjentów, aby zapobiec progresji choroby, rozwojowi marskości i/lub niewydolności wątroby, zwłaszcza, że u dzieci choroba ta ma bardziej agresywny przebieg niż w populacji osób dorosłych.

Należy podkreślić, że omawiana praca stanowi wartościowe kompendium nowoczesnej wiedzy na temat alternatywnych metod terapii autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby u dzieci. Praca opublikowana w czasopiśmie o zasięgu ogólnopolskim umożliwia dostęp do niej szerokiemu gronu lekarzy praktyków.

Staranna analiza wyników przeprowadzonych badań oraz danych dostępnych w piśmiennictwie umożliwiła sformułować wnioski pozwalające na zweryfikowanie hipotezy badawczej oraz będących odpowiedzią na postawione cele badawcze:

- stwierdzono brak statystycznie istotnej korelacji pomiędzy stężeniami 6-tioguaniny a remisją biochemiczną i histopatologiczną u pacjentów pediatrycznych z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby
- zastosowanie metod statystycznych nie wskazało stężenia 6-tioguaniny odpowiedniego dla pacjentów z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby
- 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). W chwili obecnej nie ma wskazań do modyfikacji leczenia u pacjentów, u których w biopsji wątroby wykazano obecność IgG4 dodatnich komórek plazmatycznych
- u pacjentów z rozpoznaniem autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby, u których standardowe leczenie jest nieskuteczne warto pamiętać o możliwości włączenia leków drugiego wyboru. Leczenie to powinno być prowadzone z dużą ostrożnością, pamiętając o działaniach niepożądanych stosowanych leków.

Piśmiennictwo przedstawione w rozprawie zawiera 38 pozycje anglojęzyczne- zostało właściwie dobrane, dominują prace z ostatnich lat. Ponadto w każdej z publikacji będących podstawą cyklu prac zamieszczono aktualne, nowoczesne piśmiennictwo dotyczące omawianych zagadnień.

Poza drobnymi błędami edytorskimi praca jest napisana starannie i przejrzysto, a prezentowane w załączonych pracach ryciny i schematy są czytelne.

Poczynione drobne uwagi, nie wpływają na kompleksową, jednoznacznie pozytywną ocenę pracy zarówno pod względem merytorycznym, jak i redakcyjnym.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Dominiki Kaps-Kopiec „Ocena czynników wpływających na wyniki leczenia dzieci z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby” będąca cyklem prac opublikowanych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych określonym w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 o

stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce-Dz.U . 2018 r. poz. 1668 ze zm.).

W związku z tym wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” o dopuszczenie lek. Dominiki Kaps-Kopiec do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Sabina Więcek

Dr hab.n.med. Sabina Więcek