

## Recenzja

pracy pt. „Badanie przebiegu klinicznego zapalenia naczyń związanego z IgA (d. plamicy Schoenleina-Henocha) u dzieci i młodzieży w regionie łódzkim w latach 2015-2023” w przewodzie doktorskim Pani lek. Marii Koźba-Baranowskiej

Przedmiotem ciekawej i bardzo potrzebnej pracy doktorskiej Pani lek. Marii Koźba-Baranowskiej była ocena przebiegu i epidemiologii zapalenia naczyń związanego z IgA w populacji dzieci pochodzących z województwa łódzkiego.

Minęło już ponad dwieście lat od momentu, kiedy William Herberden opublikował pierwszy opis pacjenta z objawami tajemniczej choroby charakteryzującej się obrzękami i bólami stawów, bólami brzucha i smolistymi stolcami, krwimoczem i charakterystyczną plamistą wysypką na skórze kończyn dolnych, która w kolejnych opisach doczekała się miana wysypki grawitacyjnej. Po tym opisie musiało minąć kilkadziesiąt lat, aby niemiecki lekarz Johann Schonlein wykazał związek pomiędzy objawami stawowymi i zmianami skórными postulując, że wywołane są one wspólnym czynnikiem etiologicznym. Kilka dekad później Eduard Henoch wcześniejszą diadę objawów uzupełnił o zmiany w przewodzie pokarmowym oraz zmiany w nerkach.

To właśnie od tamtej pory datuje się początkowo bardzo powolne, mozolne odkrywanie mechanizmów doprowadzających to rozwoju tej choroby, obserwacje jej historii naturalnej także implikacji klinicznych włącznie z zagrożeniami życia u cierpiących na nią dzieci.

W latach siedemdziesiątych dwudziestego wieku opisano kluczową rolę immunoglobuliny IgA w rozwoju choroby (*Faillie E H et al.: IgA – deposits in cutaneous blood-vessel walls and mesangium in Henoch-Schoenlein syndrome Lancet 1973, 21(2)*). Owocem kolejnych dziesiątek i setek nowych doniesień było ustalenie miejsca toczącego się procesu zapalnego.

Dzisiaj wiemy, że plamica Schönleina-Henocha określana obecnie jako zapalenie naczyń związane z IgA (IgAV) jest najczęstszą postacią zapalenia małych naczyń u dzieci. Jej występowanie określa się na 10–20 przypadków spośród 100 000 dzieci rocznie. Reakcja zapalna w obrębie naczyń powoduje nagromadzenie się w ich ścianach komórek układu odporności: limfocytów, granulocytów obojętnochłonnych, mediatorów zapalnych i kompleksów immunologicznych zbudowanych z immunoglobuliny A1 i składowej C3 układu dopełniacza. Konsekwencją ich odkładania jest martwica naczyń. Rozwój leukocytoklastycznego zapalenia naczyń powoduje migrację erytrocytów, komórek układu białokrwinkowego i w konsekwencji krwawienia narządowe.

W przebiegu IgAV zapalenie małych naczyń dotyczy zazwyczaj skóry, przewodu pokarmowego, stawów oraz nerek, rzadziej moszny i jąder. W praktyce klinicznej, mimo, że jest ona chorobą o łagodnym przebiegu należy się liczyć z występowaniem zaostrzeń i zmian nieodwracalnych szczególnie dotyczących przewodu pokarmowego i nerek. Dlatego tak istotne są poszukiwania swoistych wskaźników diagnostycznych przydatnych do oceny przebiegu choroby.

W leczeniu bólu stawów i brzucha, a także powikłań, takich jak zapalenie kłębuszków nerkowych, zawał jelita lub wgłobienie skuteczne są glikokortykosteroidy. W przypadku zajęcia nerek stosowane są także mykofenolan mofetylu lub cyklosporyna A. Podejmowane są również próby leczenia biologicznego i immunomodulującego (rituksimab i dapson). Odkrycie biomarkerów swoistych dla płamicy Schönleina-Henocha może bardzo ułatwić podejmowanie decyzji terapeutycznych.

Patomechanizm rozwoju choroby, objawy kliniczne, możliwości wystąpienia poważnych powikłań i wynikające z tego powodu trudności w leczeniu pacjentów opisane we wstępie pracy są jedynie początkiem rozważań pozwalających na skonstruowanie interesującej hipotezy badawczej i przeprowadzenia analizy zgromadzonego materiału naukowego. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu lek. Marii Koźby-Baranowskiej jest podsumowaniem dotychczasowych badań prowadzonych wśród pacjentów z IgAV.

Układ pracy jest typowy dla rozprawy doktorskiej. Obejmuje wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie po polsku i po angielsku, oraz niezwykle bogate i większości najnowsze piśmiennictwo (104 pozycje). Duże uznanie budzi szata graficzna rozprawy i dbałość o poprawność języka. Warty podkreślenia jest wzbogacenie „tekstu pisanego” w zdjęcia pochodzące z zasobów doktorantki.

## **Wstęp**

Zawiera najważniejsze informacje dotyczące analizowanego problemu i w uporządkowany sposób wprowadza w zagadnienia będące osią rozprawy. W nowoczesny sposób podana jest definicja choroby, wytyczne dotyczące rozpoznania podane są w oparciu o ostatni konsensus wypracowany przez European League Against Rheumatism (EULAR), Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) i Paediatric Rheumatology European Society (PRES). W dalszej części przedstawione są patomechanizmy doprowadzające do rozwoju zmian zapalnych i zmian w obrębie naczyń. Doktorantka szczegółowo omawia patogenezę zapalenia naczyń związanego z IgA, porównuje profile cytokin występujących w zapaleniach naczyń związanych z IgA i nefropatii związanej z zapaleniem naczyń IgA, wnikliwie analizuje wieloczynnikowość tych zaburzeń. Nie zapomina o komponentach genetycznych, środowiskowych i antygenowych w etiologii tej choroby. Dużą uwagę poświęca także potencjalnym czynnikom spustowym wywołującym zapalenie. Nacisk położony na ten fragment wstępu jest w pełni uzasadniony, gdyż bezpośrednio koresponduje z celem pracy. Pewne błędy literowe w tekście są jedynie wyrazem ogromnego zaangażowania autorki w analizowany problem i całkowicie pozostają bez znaczenia dla ostatecznej oceny pracy.

## **Cel pracy**

Został przedstawiony w sposób jasny i zwięzły. Problem badawczy, którego rozwiązania podjęła się autorka jest niezmiernie aktualny. W środowisku pediatrów, reumatologów, nefrologów,

immunologów zajmujących się leczeniem zapalenia naczyń związanego z IgA trwa wzmożona debata dotycząca opracowania nowych metod rozpoznawania i terapii zwłaszcza przypadków ostrych i przebiegających z powikłaniami. Nadzieję budzą poszukiwania wiarygodnych czynników rokowniczych, które pozwoliłyby ocenić przebieg choroby i ryzyko ciężkich powikłań.

Nowe metody terapii z zastosowaniem cyklosporyny i rituksimabu nie są wystarczająco skuteczne (Koskela M. et al.: *J Pediatr Nephrol* 2019, 34: 1447-1456, Fenoglio R. et al.: *Immunol Res* 2017, 65: 186-192). W dobie niepewności co do kierunku, w którym pójdzie dalsza dyskusja zaproponowany przez autorkę cel pracy wydawał się bardzo ambitny i jednocześnie niósł pewne ryzyko zabrnienia w ślepią uliczkę. Ogromny szacunek budzi fakt podjęcia się, mimo wszystko, tego zadania przez autorkę.

### **Materiał i metody**

Imponujący jest ogrom pracy wykonany przez autorkę na licznych materiałach klinicznych. Choroba nie jest zbyt częsta i zebranie dużych liczebnie grup nawet dla potrzeb analizy retrospektywnej jest czasochłonne. Liczba pacjentów objętych badaniem (160 osoby włączone do badania), przestrzeń ośmiu lat obserwacji stanowią bilans do pozazdroszczenia nawet dla autorów analiz wielośrodkowych. Pacjenci trzech ośrodków klinicznych stanowiły podstawę do oceny populacji dzieci regionu łódzkiego. Bogactwo pacjentów pozwoliło doktorantce na swobodniejsze wnioskowanie, także statystyczne.

Kryteria włączające i wyłączające poszczególnych pacjentów były właściwie i umożliwiły jednorodność grupy badanej.

### **Wyniki**

Na uwagę zasługuje opracowana przez doktorantkę skala ciężkości przebiegu IgAV oparta o objawy kliniczne obserwowane u hospitalizowanych pacjentów. W jej przygotowaniu przydatne były rekomendacje i przeglądy literaturowe (EULAR/PRINTO/PRES oraz najnowsze zalecenia IPNA) a także konsultacje ze specjalistami z ośrodków współuczestniczących w badaniu. W świetle prezentowanych wyników skala ciężkości przebiegu IgAV wydaje się być pomocna także w praktyce klinicznej przy ocenie stanu pacjenta z plamicą Schönleina-Henocha. Jest to dodatkowa wartość ocenianej rozprawy.

W przeprowadzonej analizie autorka wykazała wydłużenie czasu hospitalizacji u dzieci otrzymujących etamsylat w politerapii w porównaniu do grupy leczonych wyłącznie tym preparatem. Podobnie stosowanie u dzieci antybiotykoterapii wraz z innymi lekami istotnie wydłużało czas hospitalizacji w porównaniu do grupy dzieci leczonych tylko antybiotykiem. W doniesieniach innych ośrodków podkreśla się korzystne skutki stosowania jednego leku zwłaszcza u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby i postuluje się unikanie politerapii. Zdaniem części autorów leczenie kilkoma

preparatami zwiększa ryzyko indukowania nowych czynników spustowych i paradoksalnie nasilania objawów chorobowych (*Fotis L, et al. Pediatr Rheumatol Online J 2026 14 (1)*).

Analiza porównawcza przebiegu IgAV u dzieci przed okresem pandemicznym i po pandemii COVID wykazała istotne różnice w długości hospitalizacji – po pandemii średnia liczba hospitalizacji była istotnie krótsza. Przychyłam się do sugestii autorki, że przyczyna nie leży w zmianie dynamiki przebiegu choroby a jest związana z poprawą organizacji opieki pediatrycznej po pandemii. Wynika to z lepszych narzędzi diagnostycznych i bardziej nowoczesnych metod leczenia infekcji dróg oddechowych (czynników spustowych dla zapalenia naczyń związanego z IgA).

### **Dyskusja**

Jest poprowadzona sprawnie i zwięźle. Dyskusja jest podzielona na podrozdziały obejmujące analizę szczegółowych celów badań. Poszczególne grupy wyników badań są skrupulatnie omówione i porównywane z doniesieniami innych autorów. Autorka nie unika w dyskusji wskazywania na słabe strony i ograniczenia pracy, które często są efektem krytycznego spojrzenia na efekty swoich badań. Szczególnie interesująca wydaje się być ta część dyskusji, gdzie omawiane są czynniki spustowe dla zapalenia naczyń związanego z IgA. Doktorantka słusznie dostrzega możliwe zagrożenia ze strony niektórych leków neurologicznych przeciwzapalnych, antybiotyków i szczepionek. Warty podkreślenia jest fakt, że wspomina także o lekach biologicznych, które w dobie częstego ich stosowania stają się teraz także częściej „podejrzany” o indukowanie choroby. Pierwsze doniesienia dotyczące leków biologicznych jako czynników spustowych rozwoju IgAV pojawiły się raptem sześć lat temu. Opisano wtedy przypadek pacjenta chorującego na łuszczycowe zapalenie stawów i leczonego inhibitorem IL-17 (Sekukinumab), u którego w trakcie terapii doszło do zapalenia naczyń związanego z IgA (Perkovic D, et al. *Clin Rheumatol.* 2020, <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05364-1>). Analizę wyników badań autorka kończy rekomendacjami postępowania z pacjentem z zapaleniem naczyń związanym z IgA. Są one syntetycznym podsumowaniem całej pracy i jednocześnie praktycznym przewodnikiem dla lekarza pracującego z dziećmi.

### **Piśmiennictwo**

Jego zakres, dobór i wykorzystanie świadczą o doskonałym przygotowaniu merytorycznym autorki.

### **Wnioski**

Zwięźle i trafne. Lakonicznie, ale w pełni wypełniają przestrzeń otwartą przez hipotezę badawczą.

## Podsumowanie

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Marii Koźba-Baranowskiej spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. Nr 2024 poz 1571 z późn. zm) i kwalifikuje się, jako podstawa do uzyskania stopnia doktora nauk medycznych. Przedstawiam bardzo pozytywną ocenę pracy. Rozprawa została wykonana poprawnie i starannie, wnosi nowe wartości do nauki, dowodzi posiadania wiedzy i pasji badawczej autorki.

dr hab. n. med. Jarosław Pafnik  
specjalista chorób dzieci  
i immunologii klinicznej  
ZUS 7714884

Jarosław Pafnik