



Bydgoszcz, 31.03.2026 r.

Ocena
rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. Marii Koźba-Baranowskiej

pt.: **„Badanie przebiegu klinicznego zapalenia naczyń związanego z IgA (d. plamicy Schönleina-Henocha) u dzieci i młodzieży w regionie łódzkim w latach 2015-2023.”**

dla

Rady Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki”

w Łodzi

W odpowiedzi na prośbę Rady Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki”, mam zaszczyt przedstawić poniżej swoją ocenę pracy doktorskiej lek. Marii Koźba-Baranowskiej pt. „Badanie przebiegu klinicznego zapalenia naczyń związanego z IgA (d. plamicy Schönleina-Henocha) u dzieci i młodzieży w regionie łódzkim w latach 2015-2023” w dyscyplinie: nauki medyczne. Promotorem pracy jest Pan prof. dr hab. Marcin Tkaczyk.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja jest monografią o strukturze odpowiadającej publikacjom naukowym. Spełnia wymogi formalne zawarte w artyku 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 poz. 1571 z późn. zm.).

Składa się z 13 rozdziałów, w tym rozdziały 1-9 stanowią zasadnicze części monografii, a 4 pozostałe to podziękowania, wykaz tabel, wykresów i rycin. Wstęp poprzedzony jest wykazem skrótów. Są one pomocne przy poruszaniu się po tekście.

Podjęcie przez Doktorantkę tematu zapalenia naczyń związanego z IgA jest w mojej opinii jak najbardziej uzasadnione. Dotyczy najczęstszej formy układowego zapalenia naczyń u dzieci. Choć z jednej strony jest to choroba przebiegająca relatywnie łagodnie i ma zazwyczaj charakter samoograniczający, to wciąż nie opracowano jednoznacznych standardów postępowania z pacjentami. Nie zdefiniowano również powszechnie akceptowanych kryteriów identyfikacji dzieci z ryzykiem rozwoju poważnych powikłań choroby. Dlatego analiza przeprowadzona w relatywnie dużej grupie dzieci pozwoliła zweryfikować stosowane dotychczas kryteria diagnostyczne, metody leczenia oraz czynniki prognostyczne. Retrospektywny charakter analizy powoduje, że praca nie ma charakteru odkrywczego, ale uzyskane wyniki mają bezcenne znaczenie dla praktyki klinicznej – pozwolą



uporządkować proces diagnostyczny, terapeutyczny oraz potwierdzić znaczenie monitorowania wybranych parametrów w celu wczesnej identyfikacji powikłań.

Uzyskane wyniki mogą i powinny posłużyć do uporządkowania podejścia diagnostyczno-terapeutycznego do dzieci z zapaleniem naczyń zależnym od IgA. Dlatego namawiam autorkę Dysertacji, lek. Marię Koźba-Baranowską do opublikowania wyników uzyskanych badań i opracowania praktycznego algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego u dzieci z podejrzeniem lub rozpoznaniem choroby znanej większości pediatrów pod historyczną nazwą plamicy Henocha-Schönleina.

Wstęp pracy

Wstęp pracy składa się z 10 podrozdziałów, stanowi kompleksowe omówienie zapalenia naczyń związanego z IgA (IgAV). W tej części doktorantka przedstawiła rys historyczny odkrycia plamicy Henocha-Schönleina, aktualną definicję choroby, kryteria diagnostyczne, patogenezę z uwzględnieniem czynników genetycznych oraz mechanizmów immunologicznych, które realizują proces zapalny. Przedstawiła badania dotyczące np. profilu wybranych cytokin w IgAV oraz nefropatii w przebiegu IgAV.

Istotną częścią wstępu jest przedstawienie aktualnej wiedzy, dotyczącej etiologii choroby. Autorka podkreśliła, że etiologia jest wieloczynnikowa i nie jest łatwo wytłumaczyć rodzicom dziecka, dlaczego u ich potomka pojawił się taki problem kliniczny. Jak w wielu innych chorobach uwarunkowanych zaburzeniami immunologicznymi, udokumentowano w IgAV predyspozycję genetyczną do patologicznie realizowanego procesu zapalnego, a najczęstszym czynnikiem spustowym okazują się infekcje. Ważną informacją jest przesłanie, że etiologia zakażeń może decydować o większym ryzyku wystąpienia powikłań, np. zakażenie *Streptococcus pyogenes*, jako czynnik spustowy IgAV, zwiększa ryzyko wystąpienia nefropatii związanej z IgAV. W dobie rozwiniętej immunoprofilaktyki i immunoterapii ważne są informacje, że szczepionki oraz wybrane leki biologiczne mogą być czynnikiem spustowym do wystąpienia IgAV. Brak jednak w tej części informacji, jak duże jest to ryzyko. W tym miejscu wspomnę, że byłam bardzo ciekawa, czy w badaniach własnych Doktorantki znajdę odpowiedź na te pytania.

W kolejnych podrozdziałach Doktorantka przedstawiła dane dotyczące epidemiologii, obraz kliniczny IgAV, ze szczegółowym omówieniem poszczególnych objawów klinicznych. Omówiła również problem nefropatii związanej z IgAV oraz wskazała na różnice w odniesieniu do nefropatii IgA.

Następnie lekarz Maria Koźba-Baranowska szczegółowo opisała zasady diagnostyki IgAV oraz wskazała na skale kliniczne, pozwalające zobiektywizować aktywność kliniczną

choroby. Szczegółowo przedstawiła aktualne sposoby leczenia IgAV. Przydatność poszczególnych preparatów, które stosowano w leczeniu IgAV, przedstawiła w formie tabeli na podstawie danych, opublikowanych w 2019 r. przez SHARE. W tabeli znaczenie poszczególnych leków oceniano wg poziomu dowodów (LoE) i siły rekomendacji (SoR). Jednak nie przedstawiono zasad interpretacji LoE i SoR. W źródłowej publikacji jest to bardzo dokładnie przedstawione pod tabelą, co bardzo ułatwia interpretację przedstawionych informacji.

Tą część wstępu zamyka prezentacja zasad leczenia nefropatii zależnej od IgAV wg zaleceń IPNA (International Pediatric Nephrology Association) z 2025 roku.

W ostatnich częściach wstępu doktorantka przedstawiła powikłania oraz rokowanie w IgAV. Podsumowując, wstęp stanowi kompleksowe omówienie aktualnej wiedzy na temat zapalenia naczyń związanego z IgA. Jest świetnym materiałem do opracowania pracy poglądowej, która pozwoliłaby lekarzom zaktualizować wiedzę na temat tej choroby. Przede wszystkim jednak jest świetnym wprowadzeniem do badań własnych Doktorantki.

Cele pracy

Głównym celem prezentowanej Dysertacji była kompleksowa analiza zapalenia naczyń związanego z IgA zdiagnozowanym u dzieci w województwie łódzkim w latach 2015 - 2023. Autorka opracowania wyznaczyła sobie następujące cele szczególne:

1. Ocena wpływu płci na częstość i ciężkość przebiegu IgAV.
2. Identyfikacja czynników spustowych IgAV (infekcyjne i nieinfekcyjne).
3. Określenie czasu od zadziałania czynnika spustowego do wystąpienia objawów IgAV.
4. Identyfikacja markerów laboratoryjnych predykcyjnych dla ciężkiego przebiegu IgAV.
5. Ocena skuteczności wybranych metod terapeutycznych (hemostatyki, antybiotyki, glikokortykosteroidy).
6. Porównanie przebiegu klinicznego IgAV przed i po pandemii COVID-19.

Biorąc pod uwagę retrospektywny charakter pracy uważam, że cel ogólny i cele szczególne zostały postawione prawidłowo i miały posłużyć do weryfikacji dotychczasowej wiedzy, ale również mogą być podstawą do modyfikacji algorytmów wewnętrznych w jednostkach sprawujących opiekę nad dziećmi z IgAV. Ciekawym posunięciem w mojej opinii była próba oceny wpływu pandemii COVID19 na przebieg kliniczny IgAV.

Poza celami pracy, Doktorantka sprecyzowała również 10 hipotez badawczych, jednak nie przedstawiła, co było podstawą ich postawienia – dane literaturowe, czy też własne obserwacje?

Materiał i metody

W tej części Doktorantka przedstawiła sposób rekrutacji grupy badanej, kryteria włączenia i wyłączenia z analizy. Łącznie grupa badana liczyła 160 osób, u których wysunięto podejrzenie lub rozpoznano IgAV w wieku do 18 roku życia. Rozpoznanie choroby musiało być postawione w latach 2015-2023.

Ciekawym zabiegiem, który pozwolił w retrospektywnej grupie chorych ocenić ciężkość przebiegi IgAV, było opracowanie autorskiej skali punktowej, oceniającej konieczność leczenia glikokortykosteroidami, długość hospitalizacji, nasilenie stanu zapalnego w oparciu o pomiar stężenia CRP i D-dimerów oraz liczbę zajętych narządów (z wyłączeniem skóry). Maksymalna liczba punktów w tej skali – 15 punktów, przy czym 0-4 punkty definiowały lekkie, 5 do 8 punktów – umiarkowany, a 9 do 15 ciężki przebieg choroby.

W badaniach własnych Autorka analizowała dane podstawowe pacjentów, zawarte w dokumentacji medycznej (płeć, wiek), powód skierowania do szpitala, brak objawów klinicznych (poza wysypką na skórze), występowanie objawów typowych i nietypowych dla IgAV, rodzaj czynnika spustowego, choroby współistniejące, obecność cech infekcji w badaniach laboratoryjnych oraz obrazowych, przeprowadzonych w czasie hospitalizacji, sposób leczenia oraz zalecenia wypisowe, a także obecność powikłań wykrytych w czasie hospitalizacji.

Doktorantka przedstawiła zakres badań laboratoryjnych oraz obrazowych (głównie USG jamy brzusznej) analizowanych na potrzeby prezentowanej pracy, podała też wartości referencyjne zależne od wieku. Przedstawiła również odpowiednio dobrane metody statystyczne stosowane w przeprowadzonych analizach porównawczych.

Wyniki badań

W tej części Doktorantka przedstawiła charakterystykę pacjentów oraz wyniki badań. Potwierdziły one wcześniejsze ustalenia, że chłopcy chorują nieistotnie częściej, szczyt zachorowań występuje w wieku 2-5 lat. Potwierdzono hipotezę badawczą, że ciężkość przebiegu IgAV nie zależy od płci. Nie jest zaskoczeniem, że zakażenia były najczęstszym czynnikiem spustowym wystąpienia IgAV. W ponad 50% przypadków były to infekcje wirusowe górnych dróg oddechowych oraz infekcje nieżytowe przewodu pokarmowego.

Dla mnie niezwykle ważną informacją było, że szczepienia są bardzo rzadkim czynnikiem spustowym pierwszego rzutu IgAV. W badanej grupie związek czasowy ze szczepieniem znaleziono u jednego pacjenta (0,6%), aczkolwiek z tabeli nie potrafię wyciągnąć wniosku, po jakim to było szczepieniu (wymieniono kilka łącznie) i w jakim odstępie czasowym od podania szczepionki wystąpiły pierwsze objawy IgAV.

Dość oczywiste są wyniki badań, oceniające częstość występowania bólów brzucha i stawów w zależności od ciężkości przebiegu choroby. Wg autorskiej ankiety wystąpienie tych objawów, zwłaszcza łącznie, związane było z uzyskaniem wyższej punktacji, a to skutkowało kwalifikacją do grupy o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu. Podobna sytuacja jest w odniesieniu do stężenia CRP, d-dimerów, zmian w moczu ogólnym, obecności krwi utajonej w stolcu oraz zmian w USG.

Nie do końca rozumiem zasady analizy zastosowania leków w monoterapii, politerapii lub niestosowaniu leku i odnoszenie tego do długości hospitalizacji.

Dla mnie jasne jest, że politerapia stosowana była w cięższych postaciach choroby, zatem czas hospitalizacji był też najdłuższy. Trudno z tych analiz wyciągnąć wniosek, który z leków cechował się najwyższą skutecznością, a takie informacje miałyby największe znaczenie praktyczne. Wykazanie, że hospitalizacja w grupie bez antybiotyku była dłuższa, aniżeli w grupie z antybiotykiem może wskazywać, że zastosowanie antybiotyków w niektórych przypadkach leczy infekcje, które podtrzymują patologiczny stan zapalny w przebiegu IgAV? Aby wykazać, kiedy i jakie leczenie jest najlepsze dla poszczególnych grup chorych trzeba by inaczej zaplanować badania, najlepiej prospektywnie.

Ciekawym i praktycznym aspektem badań było wykazanie, że zakażenie układu moczowego jako czynnik spustowy IgAV, zwiększa ryzyko wystąpienia nefropatii związanej z IgAV.

Z mojej perspektywy ciekawe są informacje o wpływie pandemii COVID19 na częstotliwość i przebieg IgAV. Istotnie częściej po wybuchu pandemii obserwowano IgAV, ale długość hospitalizacji dzieci była istotnie krótsza. Dla mnie oznacza to, że przebieg IgAV był łagodniejszy.

Wg mnie informacje, dotyczące wyliczeń epidemiologicznych, które znajdują się na początku dyskusji, powinny znajdować się w części „Wyniki”. W części „Dyskusja” powinny pozostać rozważania dotyczące różnic w badaniach własnych oraz innych grup badaczy.

Podsumowując, Doktorantka przeprowadziła wnikliwą analizę kliniczną uzyskanych danych. Nie ustrzegła się moim zdaniem drobnych błędów metodologicznych, całościowo jednak wykazała się umiejętnością stawiania pytań i poszukiwania odpowiedzi na nie poprzez zaplanowanie odpowiednich procedur badawczych.

Dyskusja

Dyskusja jest sprawnie przeprowadzoną krytyczną analizą wyników własnych i odniesieniem ich do rezultatów innych badaczy. Sposób jej prowadzenia świadczy o dużej wiedzy Doktorantki oraz umiejętności wyciągania wniosków, płynących z przeprowadzonych badań.

Bardzo wysoko oceniam część zatytułowaną „Rekomendacje”. W tej części przeprowadzona analiza literatury i wyniki własnych badań została przełożona na zalecenia odnośnie zakresu i interpretacji badań, także w kontekście identyfikacji dzieci z grup ryzyka cięższego przebiegu choroby, zasad prowadzenia farmakoterapii, wskazań do hospitalizacji oraz monitorowania pacjentów po wypisie ze szpitala, a także edukacji i profilaktyki nawrotów. Ta część ma duże znaczenie praktyczne.

Autorka sprawnie posługuje się dostępnym piśmiennictwem. Zacytowała 104 publikacje zarówno historyczne, jak i najbardziej aktualne. 42 cytowane prace były opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat. Dobór publikacji potwierdza, że Doktorantka świetnie orientuje się w aktualnej, a także historycznej wiedzy, dotyczącej omawianego zagadnienia.

Poprawność formalno-językowa.

Rozprawa zachowuje poprawność formalno-językową, stylistyczną i interpunkcyjną. Znalazłam dosłownie pojedyncze błędy literowe i interpunkcyjne. Jedyną uwagę mam odnośnie do używania określenia „liczność” i „liczebność”. Do oceny liczby elementów np. populacji lepszym określeniem jest liczebność, liczność jest używana w matematyce do określeń bardziej abstrakcyjnych – jest to nie tylko moje subiektywne odczucie, ale także w oparciu o słowniki języka polskiego.

Wniosek końcowy

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska lekarz Marii Koźba-Baranowskiej pt. „Badanie przebiegu klinicznego zapalenia naczyń związanego z IgA (d. plamicy Schönleina-Henocha) u dzieci i młodzieży w regionie łódzkim w latach 2015-2023” jest oryginalnym i nowatorskim opracowaniem, mającym znaczenie dla rozwoju wiedzy, nauki oraz praktyki klinicznej. Świadczy również o umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia wszystkie warunki określone w art. 187 ust. 1 i 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022 r. poz. 574) stawianym jako wymóg dla rozpraw doktorskich. Przedstawioną rozprawę doktorską oceniam pozytywnie i wnoszę do Rady Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi o dopuszczenie lekarz Marii Koźba-Baranowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med.

Sylwia Kołtan, prof. UMK

Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan
prof. UMK
specjalista chorób dzieci
i immunologii klinicznej
6044801