

## **Ocena rozprawy doktorskiej lek. Joanny Świdrowska-Jaros pt.:**

*"Serologiczne markery angiogenezy u dzieci chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – korelacja z obrazem klinicznym i ultrasonograficznym"*

Dostępne wyniki badań nad etiopatogenezą młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (mizs) są różnorodne i nie pozwalają na jednoznaczne określenie mechanizmów powodujących zróżnicowany obraz kliniczny choroby. Także jak dotąd, nie udało się jak dotąd znaleźć specyficznych markerów choroby ułatwiających rozpoznanie. Ponadto, w przeciwieństwie do badań prowadzonych u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów niewiele jest publikacji dotyczących roli czynników angiogennych w mizs. Dlatego też podjęcie przez lek. Joannę Świdrowską-Jarosz badań nad serologicznymi markerami angiogenezy u dzieci z mizs, pozwalającymi w założeniach ocenić także zaawansowanie procesu chorobowego jest ze wszech miar interesujące i zasadne.

Praca ma klasyczny dla tego typu opracowań układ. Liczy 98 stron, badania zilustrowano wkomponowanymi w tekst 10 tabelami i 36 rycinami. Posiada streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów zastosowanych w pracy oraz załącznik zawierający spis tytułów tabel i rycin, oświadczenie o prawach autorskich. Praca ma zgodę właściwej Komisji Bioetycznej, nie podano źródła finansowania badań.

Tytuł pracy w pełni odpowiada jej zawartości. We wstępie Autorka pracy dokonała bardzo merytorycznego przeglądu najważniejszych danych dotyczących definicji, etiopatogenezy, klasyfikacji, kryteriów rozpoznawania, różnicowania i diagnostyki mizs, a następnie skupiła się nad zagadnieniami związanymi z angiogenezą celnie podkreślając jej rolę w procesach reumatoidalnych. Wstęp jest zwarty, napisany został z właściwym wyodrębnieniem najważniejszych dla rozprawy zagadnień, stanowi bardzo dobre wprowadzenie do uzasadnienia podjęcia badań i celu pracy.

Cel pracy został skonstruowany w sposób logiczny. Podstawowym zadaniem jakie postawiła sobie Autorka rozprawy było określenie przed rozpoczęciem leczenia stężenia czynników proangiogennych i ich receptorów u dzieci z rozpoznanym mizs. Dodatkowym, ważnym zadaniem, były poszukiwania różnic pomiędzy dystrybucją tych czynników we krwi obwodowej i płynie stawowym oraz współzależności z aktywnością procesu

zapalnego. Kolejnym ciekawym celem pracy była próba określenia zależności pomiędzy stężeniem czynników proangiogennych i aktywnością choroby a obrazowaniem usg.

W następnym rozdziale przedstawiono metody badań oraz scharakteryzowano grupę 63 dzieci z mizs poddanych badaniu. Co ważne, grupa dzieci diagnozowana, leczona i dalej kontrolowana była w jednym ośrodku klinicznym. Kryteria rozpoznania i oceny aktywności choroby były zgodne ze standardami międzynarodowymi. Grupę porównawczą stanowiło 32 dzieci przyjmowanych do Kliniki z powodu zaburzeń czynnościowych w układzie krążenia.

Badania zostały zaplanowane logicznie i wykonane precyzyjnie. U pacjentów pobierano krew celem oznaczenia stężenia parametrów morfologicznych, biochemicznych i immunologicznych oraz stężeń markerów angiogenezy. U 18 z nich wykonywano oznaczenia markerów w pobranym płynie stawowym. Tu rodzi się pytanie czy był to płyn stawowy pobierany rutynowo czy jedynie dla celów badania?.

Kolejną metodą badań była ocena ultrasonograficzna stawów z zastosowaniem dopplerowskiego trybu obrazowania, wykonywana, co należy podkreślić osobiście przez Autorkę pracy, która posiada odpowiednie przygotowanie i certyfikaty do wykonywania takich badań.

Wszystkie zastosowane metody badań wykonywane były w ośrodku, który posiada duże doświadczenie w tego typu procedurach i ich interpretacji. Metody obliczeń statystycznych nie budzą zastrzeżeń.

Najistotniejszą częścią pracy są wyniki. Liczebność grupy badanej, trudnej do uzyskania w niezbyt często występującej jednostce chorobowej była wystarczająca do przeprowadzenia analiz. Prezentacja bardzo interesujących wyników jest prawidłowa i bardzo czytelna. Już pierwsze dane wynikające z badań dotyczących markerów angiogenezy wskazują, że ich stężenie jest istotnie wyższe w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Dodatkowo wykazano współzależność pomiędzy VEGF a wskaźnikami procesu zapalnego. Nie obserwowano takich zależności w odniesieniu do receptorów dla czynników angiogennych. W płynie stawowym stężenia Ang-2 wykazywały współzależność z aktywnością procesu zapalnego.

Jednym z najciekawszych osiągnięć pracy jest wykazanie przydatności oceny ultrasonograficznej angiogenezy, zwłaszcza w monitorowaniu procesu zapalnego. Analiza zależności pomiędzy stopniem unaczynienia błony maziowej a stężeniami markerów

angiogenezy, przynosi wiele ciekawych informacji pozwalających na wysunięcie sugestii o roli procesów angiogenezy w patogenezie mizs.

Interpretacja wykonanych badań została przedstawiona w rozdziale dyskusja. Autorka w sposób krytyczny dokonała analizy wyników, dobrze je zinterpretowała i skomentowała i dobrze przedstawiła swoje wyniki na tle dostępnych danych z piśmiennictwa. Wykazała dobre przygotowanie teoretyczne w zakresie zagadnień związanych z tematem rozprawy. Moim zdaniem czterostronicowa dyskusja chociaż merytorycznie jest dobra i porusza wszystkie najistotniejsze wątki pracy to jej objętość zaburza równowagę pomiędzy poszczególnymi rozdziałami. Gdyby, o co apeluję zawsze przy tych okazjach, wstęp pisać krótki, jedynie pod kątem założeń pracy a nie powielać w nim ogólnie znanych wiadomości to układ rozprawy przypominałby bardziej, co logiczne, prawie gotową pracę do druku. I chyba o to w układzie prac doktorskich chodzi..

Rozprawę kończy osiem wniosków odpowiadających na wszystkie postawione cele podjęcia badań. Są w pewnym sensie podsumowaniem wyników. Najbardziej ogólnym, cennym wnioskiem praktycznym jest wniosek ósmy, najbardziej poznawczym ostatnie zdanie dyskusji, które mogłoby zastąpić pierwsze 7 wniosków.

Autorka wykorzystała aż 186 pozycji piśmiennictwa dobrane właściwie pod względem tematycznym. Pozycje z ostatnich 5 lat stanowią 20% całego piśmiennictwa. Chyba lepiej byłoby umieścić mniej pozycji a bardziej skupić się na najnowszych co poprawiłoby wrażenie o aktualności informacji. Bibliografia wymaga poprawek redakcyjnych. Autorka nie może się zdecydować na formę pisania autorów prac – stosując zamiennie: skracanie liczby autorów do 3 i dodając et.al lub do pięciu i dodając i wsp., lub w ogóle nie skracając liczby autorów, gdy jest ich np. ośmiu czy dziewięciu. W kilku miejscach niewłaściwie napisano skróty czasopism (np. poz. 181), stosowano różne skróty (np. poz. 67 i 129), umieszczano w innym miejscu rok wydania (np. poz 141), w poz. 24 złączyły się chochlikowo dwie prace itd.

Temat poruszony w rozprawie został przedstawiony z właściwymi akcentami ważności. Praca została napisana dobrym językiem naukowym, praktycznie bez większych błędów redakcyjnych i liczniejszych interpunkcyjnych, językowych i stylistycznych.

Przedłożoną mi do recenzji rozprawę doktorską lek. Joanny Świdrowskiej-Jaros oceniam pozytywnie. Porusza aktualne i ważne problemy współczesnej reumatologii z naciskiem na dziecięcą, dostarczając nowych, interesujących obserwacji dotyczących

patogenezy mizs. Dane dotyczące stężeń angiopoetyn są nowatorskie i zapewne znajdują swoje miejsce w światowym obiegu informacji naukowej.

Rozprawa jest bardzo dobrym opracowaniem badania klinicznego. Nie mam zasadniczych uwag krytycznych w stosunku do założonego modelu badań, ich przeprowadzenia i interpretacji wyników.

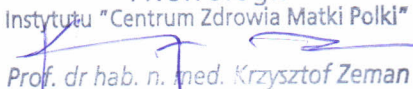
Praca stanowi oryginalne rozwiązanie zagadnienia naukowego i dowodzi, że w zakresie formowania tematu badawczego jak i jego rozwiązywania Doktorantka osiągnęła już poziom oczekiwany od młodych pracowników nauki. Praca została zrealizowana w ośrodku posiadającym duże doświadczenie w badaniach klinicznych. Wykonane badania i zaprezentowana interpretacja badań jest dowodem na osiągnięcie przez Autorkę pracy dojrzałości naukowej, co predysponuje Ją do prowadzenia prac badawczych.

Stwierdzam, że przedłożona do recenzji praca spełnia warunki, jakim powinna odpowiadać rozprawa doktorska w myśl Ustawy o Tytule Naukowym i Stopniach Naukowych. W oparciu o przedstawioną wyżej opinię mam zaszczyt zwrócić się do Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o przyjęcie rozprawy pt. *"Serologiczne markery angiogenezy u dzieci chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – korelacja z obrazem klinicznym i ultrasonograficznym"* jako rozprawy doktorskiej i dopuszczenie lek. Joanny Świdrowskiej-Jaros do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na rzetelność badań, ciekawy model badawczy, uzyskane wyniki i formę ich przedstawienia proponuję wyróżnienie pracy.

Łódź, 8 czerwca 2016 r.

(-) prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman

**KIEROWNIK**  
Kliniki Pediatrii, Immunologii  
i Nefrologii  
Instytutu "Centrum Zdrowia Matki Polki"  
  
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman