

Prof. Marian Klinger
Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii, Instytut Medycyny
Uniwersytet Opolski i Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu
45-401 Opole, Al. W. Witosa 26
Tel. 601053045
Email: klinger@wp.pl, marian.klinger@uni.opole.pl

Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym dr n.med. Anny Medyńskiej, adiunkta w Katedrze i Klinice Nefrologii Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

I. Część Ogólna

Dr n. med. Anna Medyńska urodziła się w 1968 r. w Limanowej, dyplom lekarza uzyskała w 1994 r. na Wydziale Lekarskim ówczesnej Akademii Medycznej. Cały rozwój naukowy i zawodowy związała z Katedrą i Kliniką Nefrologii Pediatricznej macierzystej Uczelni, początkowo jako uczestnik studiów doktoranckich, a następnie pracownik naukowo-dydaktyczny, obecnie na stanowisku adiunkta. W 1999 r. uzyskała pod kierunkiem prof. Danuty Zwolińskiej stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy „Ocena stężenia wybranych cytokin i ich rozpuszczalnych receptorów w surowicy krwi dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych zachowawczo i nerkozastępczo”, którą obroniła z wyróżnieniem.

Dr n. med. Anna Medyńska posiada kwalifikacje zawodowe specjalisty w dziedzinach pediatrii, nefrologii i nefrologii pediatricznej.

Ocena monografii habilitacyjnej

Jako osiągnięcie habilitacyjne kandydatka przedłożyła monografię pt. „Otyłość jako czynnik ryzyka uszkodzenia nerek i rozwoju przedwczesnej miażdżycy”.

Podjęta problematyka jest bardzo aktualna i doniosła klinicznie wobec licznych raportów o epidemii otyłości rozpoczynającej się już w dzieciństwie. Badaniami objęto reprezentatywną 125- osobową grupę dzieci i młodzieży, dotkniętych otyłością w średnim wieku 13.7 lat, którą zestawiono z właściwie dobraną 33- osobową grupą zdrowych w średnim wieku 12.9

lat. Osoby otyłe zostały podzielone na dwie podgrupy umiarkowanej i ciężkiej otyłości (wskaźnik masy ciała BMI odpowiednio między 2-4 odchyleniami standardowymi od mediany dla kategorii wiekowej i powyżej 4 odchyleń standardowych). Zakres przeprowadzonych badań był bardzo szeroki i zaprojektowany w gruntownie przemyślany sposób. Miały one umożliwić zrealizowanie głównego celu pracy, którym było wyjaśnienie powiązań między czynnością nerek a stanem ściany naczyniowej z odniesieniem do zaburzeń metabolicznych. Do najważniejszych obserwacji zaliczam wykazanie, że zjawisko hiperfiltracji kłębuszkowej występujące w otyłości nie ma wyłącznie charakteru hemodynamicznego, lecz w jego przebiegu rozwijają się strukturalne uszkodzenia kłębuszkowego pokładu filtracyjnego, cewek proksymalnych i dystalnych. Najczulszym wskaźnikiem uszkodzenia bariery filtracyjnej okazał się wzrost wydalania w moczu α -1 kwaśnej glikoproteiny, wyprzedzający mikroalbuminurię. Komórkami kłębuszków nerkowych, które jako pierwsze ulegają uszkodzeniu wskutek charakterystycznego dla otyłości zwiększenia wymiaru kłębuszków (glomerulomegalii) są podocyty, a markerem tego zaburzenia jest zwiększona ekspresja w moczu matrycowego RNA dla podocyny, białka strukturalnego podocytów i błony szczelinowej. Podkreślam, że prace na temat zwiększonej obecności matrycowego RNA podocyny w moczu osób otyłych są bardzo nieliczne i według analizy dostępnej literatury ograniczone do populacji dorosłych. Spostrzeżenia kandydatki są pierwszymi w piśmiennictwie w odniesieniu do populacji pediatrycznej. Badania dr n.med. Anny Medyńskiej przekonująco dowiodły, że jednocześnie z naruszeniem sprawności kłębuszkowej bariery filtracyjnej dochodzi do zakłócenia czynności całego nefronu, tj. cewek bliższych, dystalnych i zbiorczych. Wskaźnikami dysfunkcji cewkowych są zwiększone wydalania S-transferaz glutationu, netryny-1, kalbindyny i kalprotektyny. Z uznaniem odnotowuję, że markery dysfunkcji cewkowych są nowatorskie w badaniach klinicznych nad uszkodzeniem nerek w otyłości w zarówno w populacji dzieci jak i dorosłych.

W piśmiennictwie nie znalazłem żadnej pracy wykorzystującej w tym celu pomiary wydalania w moczu transferaz glutationu i kalbindyny, a tylko jedną pracę stwierdzającą, że netrytyna-1 może być wczesnym wskaźnikiem uszkodzenia cewki bliższej u otyłych dzieci. Ważne klinicznie obserwacje poczyniła autorka na temat przedwczesnego procesu miażdżycowego u otyłych dzieci i nastolatków. Wykazała, że w jego rozwoju współuczestniczą dwa procesy patofizjologiczne: prozapalny fenotyp tkanki tłuszczowej i upośledzony metabolizm glukozy; również i na tym polu spostrzeżenia dr n. med. Anny Medyńskiej mają walor oryginalności. Obserwacja zwiększonych stężeń salusyny- α u otyłych dzieci i nastolatków jako wyraz kompensacyjnej przeciwzapalnej regulacji jest drugim doniesieniem na ten temat w piśmiennictwie. Na wspomniany wcześniej zbieg zapalnego i metabolicznego uszkodzenia śródbłonnków naczyńiowych wskazuje jednoczesne występowanie podwyższonych stężeń selektyny E i końcowych produktów zaawansowanej glikacji.

Podsumowując, monografia przedstawia kompleksowe, wszechstronne, z wieloma nowatorskimi elementami badania nad mechanizmami uszkodzenia nefronu i ściany naczyniowej w otyłości dzieci i młodzieży. Jakość naukowa monografii spełnia wszystkie kryteria stawiane rozprawom habilitacyjnym.

Ocena poza - habilitacyjnego dorobku naukowego

Poza - habilitacyjny dorobek naukowy dr n. med. Anny Medyńskiej jest bardzo bogaty i obejmuje 34 prace oryginalne, 11 opracowań przeglądowych, w tym 4 rozdziały w podręcznikach, 7 opisów przypadków. Dopełnienie stanowi 5 oryginalnych prac pełnotekstowych, które ukazały się w suplementach czasopism. W klasyfikacji parametrycznej publikacje uzyskały współczynnik oddziaływania IF 33,3 i 504 punkty MNiSW. Według bazy Web of Science były cytowane 123 razy ze wskaźnikiem Hirscha 7.

Publikowała w szeregu prestiżowych czasopismach z listy filadelfijskiej; m.in. *Kidney, International*, *Nephron*, *Kidney & Blood Pressure Research*, *Journal of Applied Genetics*, *Pediatric Nephrology*, *Quality of Life Research*, *Hemodialysis International*, *Renal Failure*.

Prowadzone badania obejmowały trzy kręgi tematyczne:

- Etiopatogenezę, klinikę i terapię kłębuszkowych zapaleń nerek.
- Problemy immunologiczne, kliniczne i psychospołeczne występujące w przebiegu zachowawczego i zabiegowego leczenia przewlekłej choroby nerek u dzieci.
- Wady i kamicę układu moczowego.

Przytaczam przykłady osiągnięć na każdym z tych pól. W badaniach nad genetycznym podłożem steroidoopornego zespołu nerczycowego rozpoczynającego się w wieku młodzieńczym (*Kidney International*, 2013, 84,206) wykazano, że w sporadycznych przypadkach bez historii rodzinnej najczęściej ujawniają się nieprawidłowości w genie podocyny. Z kolei w terapii steroidoopornego zespołu nerczycowego istotną klinicznie nowość wniosły obserwacje (*Clinical Experimental Pharmacology and Physiology*, 2018, Oc. 22), pokazujące, że jednorazowe podanie przeciwciała monoklonalnego wywołującego deplecję limfocytów B (rytuksymabu) podnosi odsetek całkowitych i częściowych remisji, pozwalając na ograniczenie stosowania innych leków immunosupresyjnych.

Bardzo ważną publikacją z drugiego obszaru badań (dr n. med. Anna Medyńska jest pierwszą autorką, *Hemodialysis International*, 2017,21, 557) są wyniki oceny sytuacji psychospołecznej dzieci leczonych hemodializą i ich rodziców. Dla przykładu aż w 76% przypadków całkowity ciężar opieki spada na matkę, a tylko w 24% dzieckiem opiekują się oboje rodzice. W opiniach dzieci –pacjentów na czoło wybija się gorsza sprawność fizyczna w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami i trudności funkcjonowania w środowisku szkolnym.

Z obszaru wad rozwojowych wyróżniam analizę powiązań między zastawką cewki tylnej a występowaniem przewlekłej choroby nerek u chłopców, w której wykazano, że tę etiologię ma aż 80 % przypadków (Family Medicine & Primary Care Review, 2008,10,522).

Podsumowując, poza habilitacyjny dorobek naukowy określa dr n. med. Annę Medyńską jako badaczkę- klinicystkę o znaczących osiągnięciach w skali międzynarodowej. Jej dokonania na polu naukowym były wyróżniane nagrodą naukową Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu oraz dwukrotnie nagrodami Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej. Była kierownikiem grantu uzyskanego w konkursie Komitetu Badań Naukowych dla młodych naukowców. Kierowała również 4 projektami finansowanymi w ramach prac własnych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Jest aktywna w kształceniu przed i podyplomowym prowadząc zajęcia dla studentów wydziału lekarskiego z pediatrii i nefrologii dziecięcej oraz wykłady na kursach przygotowujących do specjalizacji z pediatrii i nefrologii dziecięcej. Ma istotny wkład w organizację procesu dydaktycznego w macierzystej Katedrze, pełniąc od wielu lat obowiązki adiunkta dydaktycznego. Za tę pracę i inną działalność na rzecz Uczelni otrzymała dwukrotnie nagrodę Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Uczestniczyła w organizacji trzech kongresów Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej.

Wniosek końcowy

Bardzo wysoka jakość monografii habilitacyjnej oraz całości dorobku naukowego skłaniają mnie do poparcia z pełnym przekonaniem wniosku o nadanie dr n. med. Anny Medyńskiej stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.

Wrocław, 1 grudnia 2019


Marian Klinger