

**Prof. dr hab. n. med. Jacek Imiela**

**Prezes Zarządu Głównego Towarzystwa Internistów Polskich**

**Warszawski Uniwersytet Medyczny**

**603795591 e-mail: jimiela@gmail.com**

Warszawa, dn. 13.01.2020

**OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO ORAZ DOROBKU NAUKOWEGO
I DYDAKTYCZNEGO**

**Dr n. med. Anny Medyńskiej**

**stanowiącego podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego**

**Życiorys i przebieg pracy zawodowej**

Dr n med. Anna Medyńska urodziła się w 1968 r. w Limanowej. Studia medyczne ukończyła w roku 1994 w Akademii Medycznej we Wrocławiu (Wydział Lekarski), uzyskując dyplom lekarza. W roku 1998 zdobyła 1 stopień specjalizacji
w zakresie pediatrii, a w 2000 roku dyplom specjalisty 2 stopnia w zakresie pediatrii.
W 1990 roku uzyskała dyplom 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”. Promotorem pracy doktorskiej była prof. Danuta Zwolińska. Pracę obroniła
z wyróżnieniem. W 2008 roku uzyskała dyplom specjalisty w dziedzinie nefrologii,
a w 2016 roku ­­– specjalisty w dziedzinie nefrologii dziecięcej. W latach 1996-99 odbywała studia doktoranckie w Katedrze i Klinice Nefrologii Pediatrycznej Akademii Medycznej we Wrocławiu, a od 1999 roku do chwili obecnej jest adiunktem w Katedrze i Klinice Nefrologii Pediatrycznej Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

**Ocena osiągnięcia naukowego „Otyłość jako czynnik ryzyka uszkodzenia nerek
i rozwoju przedwczesnej miażdżycy u dzieci”.**

 Nadwaga i otyłość dzieci jest coraz częstsza. U osób dorosłych w sposób udowodniony wiąże się z występowaniem nadciśnienia tętniczego, rozwojem miażdżycy oraz przewlekłego uszkodzenia nerek. Okazało się, że istnieje możliwość wystąpienia tego typu powikłań u dzieci. Jednak sprawa ta jest mniej znana
i przebadana. Nie daje w początkowym okresie jawnych objawów klinicznych i dlatego niezmiernie istotne jest stwierdzenie, czy dochodzi w wyniku otyłości do wyżej wymienionych powikłań u dzieci, określenia ich mechanizmów oraz objęcia otyłych dzieci specjalistyczną opieką lekarską. Dzięki temu być może będzie można uniknąć groźnych dla życia powikłań, które nasilą się w miarę dorastania dzieci. Niestety, jak do tej pory niewiele jest prac, w których oceniane są wyżej wymienione problemy.
W pracy habilitacyjnej autorka postanowiła odpowiedzieć na następujące pytania:

1. Czy u otyłych dzieci dochodzi do uszkodzenia kłębuszka nerwowego w oparciu o: albuminurię, alfa-1 kwaśną glikoproteinę i mRNA białek podocyta?
2. Czy u otyłych dzieci dochodzi do uszkodzenia cewki proksymalnej, dystalnej
i zbiorczej, opierając się na wydalaniu z moczem: nefryny-1, S-transferazy glutationu alfa, S-transferazy glutationu pi, kalbindyny oraz kalprotektyny?
3. Czy u otyłych dzieci dochodzi do zmian filtracji kłębuszkowej i wydolności nerek opierając się na eGFR, C-końcowym fragmencie agryny (tCAF)
i cystatyny C?
4. Czy u dzieci z otyłością dochodzi do uszkodzenia śródbłonka naczyniowego
i zmniejszenia elastyczności naczyń?
5. Czy powyższe zaburzenia nasilają się wraz ze wzrostem SDS BMI i zaburzeń metabolicznych w otyłości?
6. Jaki jest związek nowoodkrytych adipocytokin, iryzyny i progranuliny
z istniejącymi zaburzeniami metabolicznymi u otyłych dzieci?

 Cele te ujmują powiązanie otyłości, zaburzeń metabolicznych, zaburzeń funkcji nerek i uszkodzenia naczyń (ich śródbłonka, elastyczności) i pozwalają na ocenę późniejszych zaburzeń klinicznych (nefrologicznych i kardiologicznych). Badaniami objęto 125 dzieci otyłych, w tym 68 dziewczynek, u których otyłość lub nadwaga była przyczyną hospitalizacji. Były to dzieci z nadwagą / otyłością prostą bez innych przewlekłych schorzeń ani chorób infekcyjnych. Grupę badaną podzielono na dwie podgrupy w zależności od SDS BMI. 60 pacjentów z SDS BMI między 2 a 4,
a w drugiej powyżej 4 (50 dzieci). Średni wiek dzieci wynosił 13,7 lat. Do grupy kontrolnej zaliczono 33 zdrowych rówieśników z prawidłową masą ciała. U wyżej wymienionych grup dzieci wykonano niezwykle szeroki zakres badań. Wykonywano m.in. badania antropometryczne, pomiary ciśnienia tętniczego, sprawdzano wskaźnik BMI, parametry gospodarki lipidowej oraz dokonywano oceny glikemii. Badano też wiele elementów mogących wpłynąć na funkcję nerek, m.in.: wydalanie alfa-1 kwaśnej glikoproteiny, mikroalbuminurię, mRNA białek podocyta, wskaźniki uszkodzenia cewek nerkowych. Stwierdzono, że wydalanie z moczem nefryny-1, alfa-GST, π-GST
i kalprotektyny było wyższe u otyłych dzieci w porównaniu do ich szczupłych rówieśników. Również wartości eGFR były wyższe u otyłych dzieci, podobnie jak surowicze stężenia C-końcowego fragmentu agryny i cystatyny C. Dzięki temu można było ocenić możliwość uszkodzenia kłębuszka nerwowego u otyłych dzieci. Niezwykle istotnym wnioskiem z pracy może być stwierdzenie, że alfa-1 AGP jest wczesnym wskaźnikiem uszkodzenia nerek u otyłych dzieci. Także zwiększona ekspresja mRNA podocyny w osadzie moczu wskazuje na uszkodzenie podocytów i sygnalizuje możliwość rozwoju kłębuszkowego zapalenia nerek. Dr. Anna Medyńska stwierdziła także, że u otyłych dzieci dochodzi do uszkodzenia cewki proksymalnej oraz dystalnej
i zbiorczej. Świadczy o tym zwiększone wydalanie nefryny-1alfa i pi GST kalprotektyny. Ważne jest również stwierdzenie podwyższonych wartości eGFR, co świadczy o zwiększonej filtracji kłębuszkowej i zagrożeniu uszkodzenia nerek. Może to prowadzić do rozwoju przewlekłej choroby nerek. Dlatego parametry te muszą być oznaczane u dzieci otyłych. Innym ważnym wskaźnikiem funkcji nerek jest stężenie C-końcowego fragmentu agryny, który uznano za nowy wskaźnik uszkodzenia nerek. To, co wydaje się interesujące, a wynika z badań dr. Medyńskiej ­– cystatyna C nie wydaje się dobrym markerem funkcji nerek u dzieci otyłych, ponieważ najprawdopodobniej jest wydzielana przez tkankę tłuszczową. Tak więc bardzo szczegółowe badania wykonane przez autorkę, ujęte w znakomite tabele i dokładnie opracowane statystycznie, pokazują jak bardzo zagrożone są patologią nerkową dzieci otyłe. Wymagają więc one, szczególnie jeśli nie zredukują wagi, dalszej obserwacji pediatrycznej i nefrologicznej.

Druga grupa ważnych zagadnień to wykazane w pracy zagrożenia przedwczesną miażdżycą u dzieci otyłych. Świadczy o tym stwierdzone w badaniach podwyższone surowicze stężenie R-selektyny, końcowych produktów zaawansowanej glikacji, saluzyn i hsCRP. Wykazano dodatnią korelację między E-selektyną a AGEs, co stanowi powiązanie między dwoma różnymi mechanizmami rozwoju miażdżycy. Wnioskiem
z pracy, wskazującym również na zagrożenie przedwczesną miażdżycą, są wysokie wartości pomiarów autofluorescencji wtórnej i szybkości fali tętna u otyłych dzieci. Być może długość czasu trwania otyłości i inne mechanizmy, np. zapalenie naczyń, rozwój nadciśnienia mogą prowadzić do zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Wymaga to dalszych badań u starszych dzieci, jeśli otyłość będzie się u nich utrzymywała.

**Podsumowując:** oceniana monografia jest znaczącym osiągnięciem naukowym. Zakres badań wykonanych przez autorkę jest bardzo szeroki, często odkrywczy. Ukazany został wyjątkowo niekorzystny wpływ otyłości na zdrowie dzieci. Otyłość prowadzi do uszkodzenia głównych elementów nefronu oraz zmiany w naczyniach u tej grupy chorych. Zmiany metaboliczne i naczyniowe mogą w miarę dorastania dzieci i utrzymującej się otyłości, doprowadzić do wczesnego występowania chorób układu sercowo – naczyniowego.

**Oceniana praca spełnia kryteria stawiane pracom habilitacyjnym.**

**Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.**

 Dorobek naukowy dr n.med. Anny Medyńskiej obejmuje: 61 publikacji pełnotekstowych, w tym: 34 prace oryginalne, 7 kazuistycznych, 7 poglądowych,
1 monografia (rozprawa doktorska), 4 rozdziały w podręcznikach, 5 oryginalnych prac pełnotekstowych w suplementach czasopism oraz 3 publikacje z udziału w badaniach wieloośrodkowych – prace kontrybutorskie. 15 prac zostało ogłoszonych
w czasopismach z listy filadelfijskiej, uzyskując współczynnik oddziaływania (IF) 33,285 punktów. Dodatkowo, łączna punktacja za prace kontrybutorskie wynosi 22,186.

Prace, których dr n.med. Anna Medyńska jest współautorem, uzyskały 125 cytowań wg bazy Web of Science Core Collection, bez autocytowań – 123, współczynnik Hirscha – 7.

Prace kliniczne skupiają się na:

1. Badaniu etiopatogenezy, kliniki i terapii kłębuszkowych zapaleń nerek
2. Oceny zaburzeń immunologicznych, problemów klinicznych i psychosocjalnych dzieci z przewlekła chorobą nerek leczonych zachowawczo i nerkozastępczo
3. Badaniu zakażeń układu moczowego oraz kamicy moczowej u dzieci

Cenne są wyniki badań genetycznych, nad ekspresją genu wielolekooporności MDR1
w populacji limfocytów CD4/5 u dzieci z zespołem nerczycowym. Również na uwagę zasługują badania dotyczące steroidoopornego zespołu nerczycowego, którego podłożem są mutacje genów kodujących białka podocyta lub błony podstawnej kłębuszka nerkowego.

W międzynarodowym badaniu ogłoszonym w *Kidney International* (IF-8,520),
 którym autorka brała udział, przeprowadzono analizę genetyczna genu NPHS2 (w tym u 141 polskich dzieci z SRNS). Praca pozwoliła opracować wytyczne kliniczne
u nastolatków ze steroidoopornym zespołem nerczycowym.

Kolejne ważne prace dotyczyły badań cząstek adhezyjnych dzieci chorujących
na przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek. Podwyższone stężenia: sICAM-1, sVCAM-1, sE-selektyny i sP-selektyny, pokazują wzmożoną aktywację leukocytów, płytek krwi, komórek śródbłonka i ich udział w uszkodzeniu struktur kłębuszka. Wykonane oznaczenia mogą być przydatne przed wystąpieniem objawów klinicznych. Ważnymi pracami były także badania nad rolą transformującego czynnika wzrostu beta typu 1 (TGF beta 1) oraz wybranych chemokin w pierwotnych zapaleniach nerek
u dzieci. Ciekawe były również badania dotyczące interleukiny 17 i 18 w surowicy
i moczu dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym.

Interesujące były badania, w których brała udział dr Medyńska, dotyczące wtórnych glomerulopatii (nefropatii toczniowej i nefropatii w przebiegu plamicy Schonleina-Henocha).

Z badań dotyczących przewlekłej choroby nerek, warto wspomnieć o pracach dotyczących układu odpornościowego w tej grupie chorych, badaniu stężeń IL-2, TNF-α oraz ich rozpuszczalnych receptorów u dzieci z PCHN. Stwierdzono, że są one znamiennie wyższe, niż u dzieci zdrowych.

Innymi problemami u dzieci z przewlekła chorobą nerek, są zaburzenia wzrostu, odżywiania oraz nadciśnienie tętnicze. Dr Medyńska brała udział w wieloośrodkowych badaniach, które wykazały, że ani przyczyna PCHN ani sposób dializoterapii, nie wpływają znacząco na parametry antropometryczne.

Na szczególne podkreślenie zasługują badania dotyczące nadciśnienia tętniczego
u dzieci przewlekle dializowanych. Częstość nadciśnienia w tej grupie chorych znacząco wzrasta. Wyniki tych badań zostały ogłoszone w dwóch czasopismach z listy filadelfijskiej.

Inne prace, w których brała udział dr Medyńska pokazują konieczność pomocy rodzinom dzieci dializowanych. Także poziom lęku u dzieci hemodializowanych
i dializowanych otrzewnowo jest wysoki. Należy więc edukować dzieci i rodziny
i starać się im pomagać.

Warto także zwrócić uwagę na badania wad układu moczowego w wieku rozwojowym, w których brała udział Dr Medyńska.

Także badania nad kamicą układu moczowego, która coraz częściej występuje u dzieci, które nie przekroczyły 4 roku życia. Dr Medyńska wykazała, że głównymi stanami zagrożenia kamicą jest hiperurikozuria, a wśród objawów należy zwrócić uwagę na izolowany krwinkomocz.

Dr Anna Medyńska opublikowała także szereg prac poglądowych dotyczących ostrej niewydolności nerek, nieprawidłowości w badaniu ogólnym moczu oraz problemów dotyczących moczenia nocnego u dzieci.

Elementy badań, które wymieniłem, są tylko fragmentem działalności naukowej
Dr n.med. Anny Medyńskiej. Zakres wykonywanych przez nią badan budzi bardzo duże uznanie.

Warto także zwrócić uwagę na udział Dr Medyńskiej w krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych. Ich wyrazem są komunikaty zjazdowe (93), w tym 34 zagraniczne. Jako wykładowca wygłosiła 9 wykładów programowych dotyczących pediatrii i nefrologii na konferencjach krajowych. Pisze recenzje m.in. dla czasopism: Journal of Environmental and Public Health (IF: 2.145), Advances in Interventional Cardiology (IF: 1,443), International Journal of Nephrology, Family Medicine & Primary Care Review.

**Ocena osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych**

Dr Medyńska prowadziła i prowadzi granty naukowe m.in. grant KBN dla młodych naukowców dotyczący stężenia endoteliny i tlenku azotu we krwi i moczu dzieci z PCHN, cztery projekty badawcze Uniwersytetu Wrocławskiego dotyczących m.in. zespołu nerczycowego, przewlekłej choroby nerek, rozwoju miażdżycy i zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym u dzieci z PCHN.

Jest członkiem międzynarodowej grupy badawczej zajmuącej się stereidoopornym zespołem nerczycowym u dzieci (PodoNet: Consortium for Clinical, Genetic and Experimental Research into Hereditary Diseases of the Podocyte). Prace tej grupy są finansowane z europejskich funduszy E-Rare.

Dr Medyńska otrzymała za działalność naukową, dydaktyczna i organizacyjną wiele wyróżnień, m.in. Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej i Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Współpracuje z wieloma naukowcami innych polskich ośrodków naukowych, m.in.
z Laboratorium Genetyki Klinicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Kliniką Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego UM we Wrocławiu, III Kliniką Pediatrii, Immunologii i Reumatologii Wieku Rozwojowego, Kliniką Otolaryngologii Chirurgii, Głowy i Szyi, Kliniką Okulistyki.

Jest członkiem wieku towarzystw naukowych: PTND, PTP, PTN oraz International Pediatric Nephrology Association.

Prowadzi szeroka działalność dydaktyczną:

1. Szkolenie przeddyplomowe:
2. Zajęcia ze studentami IV i VI roku wydziału lekarskiego w zakresie pediatrii
i nefrologii dziecięcej
3. Ze studentami III roku propedeutyki pediatrii

Bierze udział w przeprowadzaniu egzaminów praktycznych z pediatrii dla studentów wydziału lekarskiego i jest opiekunem praktyk wakacyjnych studentów UM.

Od 13 lat jest adiunktem dydaktycznym w klinice Nefrologii Pediatrycznej.

1. Szkolenie podyplomowe:
2. Wykłady dla lekarzy w ramach kursów specjalizacyjnych z pediatrii i nefrologii dziecięcej
3. Kierownik specjalizacji 4 lekarzy (3 pediatria, 1 nefrologia)
4. Jest współautorem 4 rozdziałów w podręcznikach

Inna działalność:

Jest m.in. członkiem Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego UM
we Wrocławiu, jest członkiem wydziałowej Komisji Wyborczej.

Brał udział w organizacji wielu konferencji, kongresów i zjazdów.

**Wniosek końcowy**

Biorąc pod uwagę bardzo wysoki poziom monografii habilitacyjnej oraz świetny pozostały dorobek naukowy, jak również inne elementy działalności naukowej
i organizacyjnej habilitantki, uważam, że osiągnięcie Dr n.med. Anny Medyńskiej spełnia w zupełności kryteria określone w art. 16 ustawy z dn. 14 marca 2003 r.
o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, poźn. Zm.). Osiągnięcie naukowe Kandydatki ma istotne nowatorskie implikacje praktyczne, a dorobek naukowy świadczy o ugruntowanym
i spójnym warsztacie naukowym z konsekwentnie realizowana ścieżką badawczą.

**Wobec powyższego wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego o przeprowadzenie dalszych etapów postępowania o nadanie dr n. med. Annie Medyńskiej stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych.**

Prof. dr hab. n. med. Jacek Imiela