



Recenzja rozprawy doktorskiej p.t.: „Wskaźniki laboratoryjne związane z uszkodzeniem śródbłónka w przewidywaniu ciężkości przebiegu ostrego zapalenia trzustki we wczesnej fazie choroby”, wykonanej przez Panią lek. Paulinę Dumnicką, pod kierunkiem Promotora, Pana dr hab.n.med. Ryszarda Drożdża.

„Ponad 100 lat od pierwszego, pełniejszego opisu ostrego zapalenia trzustki (OZT) przez Reginalda Fitz’a, na łamach Bostońskiego Biuletynu Medycznego, schorzenie to pozostaje jednostką chorobową o nie w pełni wyjaśnionym patomechanizmie, zróżnicowanej etiologii i potencjalnie tragicznych konsekwencjach”. To zdanie, rozpoczynające pracę poglądową, opublikowaną w ubiegłej dekadzie w Przeglądzie Lekarskim, a autorstwa mojego „Katedralnego” Zespołu, nie straciło na aktualności. Praca ta, nosząca tytuł: „Diagnostyka biochemiczna w rozpoznawaniu i prognozowaniu przebiegu ostrego zapalenia trzustki”, podsumowywała obecny na owe czasy stan diagnostyki laboratoryjnej OZT, jako komplementarnej i wspomagającej wczesne rozpoznanie tego schorzenia, które powinno być potwierdzone w pierwszych 48 godzinach hospitalizacji. Jak pisze także Autorka ocenianej rozprawy doktorskiej: „sama ocena kliniczna nie zapewnia zadowalającej czułości diagnostycznej we wczesnym rozpoznaniu SAP (severe acute pancreatitis). Ocenę tę mogą wspomóc badania laboratoryjne”. I tak, do rozpoznania choroby stosuje się od lat ocenę aktywności lipazy w surowicy krwi oraz aktywności amylazy w surowicy krwi i/ lub moczu, choć oznaczenia te nie są pozbawione wad. Profil aktywności/stężenia we krwi innych enzymów trzustkowych nie znalazł zastosowania w biochemicznej diagnostyce OZT. Powszechnie stosowane jest natomiast oznaczanie stężenia CRP, choć – jak pisze Doktorantka we Wstępie do swojej dysertacji: „największą dokładność diagnostyczną test ten osiąga dopiero po 48 godzinach od wystąpienia objawów choroby (lub nawet od przyjęcia pacjenta do szpitala)”. Nie wykazano jednak przydatności innych białek ostrej fazy jako wczesnych laboratoryjnych wskaźników przebiegu OZT. Ważnym elementem diagnostyki omawianego schorzenia są wieloczynnikowe skale prognostyczne, łączące w sobie zarówno ocenę stanu klinicznego pacjenta jak i analizę wyników badań laboratoryjnych. Należy jednak podkreślić, iż do dzisiaj nie znaleziono pojedynczego biomarkera biochemicznego ani też sytemu prognostycznego, pozwalających już w pierwszej dobie omawianego schorzenia skutecznie przewidzieć wystąpienie jego ciężkiej postaci. Dlatego też wszelkie próby zmierzające do znalezienia nowych markerów OZT są szczególnie cenne, mogąc przynieść liczne korzyści, przede wszystkim – chorym. Podjęcie zatem przez Doktorantkę badań, dotyczących oceny stężeń wybranych białek związanych z aktywacją i uszkodzeniem śródbłónka, tj. angiopoetyny-2 oraz rozpuszczalnej formy fms-podobnej kinazy tyrozynowej-1 (sFlt-1) w surowicy krwi chorych we wczesnej fazie OZT, uważam za uzasadnione i w pełni nadające się na temat rozprawy doktorskiej, zważywszy przy tym, iż to właśnie zmieniona czynność komórek endotelium odgrywa znaczącą rolę w rozwoju zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRS) i niewydolności narządowej, występujących w ostrej postaci omawianego schorzenia.

Ocenianą rozprawę doktorską stanowi monotematyczny cykl czterech, wieloautorskich publikacji, w tym trzech eksperymentalnych i jednej poglądowej, zamieszczonych na łamach prestiżowych, o międzynarodowym zasięgu czasopism, takich jak *Int.J.Mol.Sci.* (trzykrotnie) oraz *Mediators Inflamm.*, znajdujących się na tzw. Liście Filadelfijskiej. Ich łączny



Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
ul. Jedności 8, 41-200 Sosnowiec
tel. +48 (32) 364 11 50 | fax.+48 (32) 364 11 57
Kierownik Katedry: Prof. dr hab. n. med. Krystyna Olczyk
e-mail: olczyk@sum.edu.pl | www.sum.edu.pl

współczynnik oddziaływania (IF) wynosi 13.189, zaś punktacja MNiSW wynosi 120. Doktorantka jest pierwszym Autorem w dwóch pracach doświadczalnych i w jednej pracy pogładowej, oraz drugim Autorem w trzeciej z prac eksperymentalnych. Zbiór omawianych publikacji opatrzony jest Opracowaniem, na które składają się: (1) *Wstęp* – wprowadzający czytelnika w zagadnienia dotyczące patogenezy, klasyfikacji klinicznej OZT, a także diagnostyki, w tym – poszukiwanych na przestrzeni lat wczesnych wskaźników prognostycznych ciężkiej postaci tego schorzenia. W omawianym rozdziale dysertacji Doktorantka skupiła się także na krótkim omówieniu roli białek związanych z angiogenezą, tj. angiopoetyny-2 i sFlt-1, zważywszy kwestię zaburzeń krążenia systemowego jak i mikrokrażenia, powodowanych zwiększoną przepuszczalnością ściany naczyniowej, występującą w ciężkiej postaci OZT; (2) *Cele pracy* – przekonująco uzasadniające wybór podjętych zadań badawczych; (3) *Metody* – gdzie Doktorantka przedstawiła: kryteria włączenia pacjentów do badań jak i kryteria wyłączenia (jakkolwiek nie dopatrzyłam się w omawianym rozdziale oraz w publikacji nr 3 informacji na temat grupy kontrolnej, zaś w publikacjach nr 2 i 4 informacji, skąd rekrutowano do badań osoby wspomnianej grupy); dane kliniczne, pozwalające na ocenę ciężkości i istniejących powikłań OZT; schemat pobierania materiału biologicznego do rutynowych badań krwi i moczu oraz badań nie rutynowych, obejmujących oznaczenia surowiczego stężenia angiopoetyny-2 i sFlt-1; zastosowaną metodykę badawczą; oraz – zasady analizy statystycznej uzyskanych wyników; (4) *Zakres tematyczny artykułów wchodzących w skład cyklu prac i główne wyniki* – zawierający streszczenie pracy pogładowej oraz zwięzłe zestawienie opisanych w trzech pozostałych publikacjach, efektów badań; (5) *Ograniczenia badania* – zawierające informacje na temat liczby pacjentów objętych badaniem oraz na temat wyboru wskaźników aktywacji i uszkodzenia śródbłonna jako potencjalnych markerów prognozowania ciężkości przebiegu OZT; (6) *Wnioski oraz implikacje praktyczne pracy* – interpretujące opisane spostrzeżenia, potwierdzające zasadność wybranego celu pracy oraz wskazujące na potencjalne znaczenie aplikacyjne uzyskanych wyników; (7) *Oświadczenia Współautorów artykułów określające indywidualny wkład współautorów w powstanie prac*; (8) *Spis skrótów*; (9) *Załącznik nr 1. p.t.: Kryteria diagnostyczne i skale kliniczne wykorzystane w pracy doktorskiej*; (10) *Załącznik nr 2. p.t.: Przedziały referencyjne dla badań laboratoryjnych wykorzystanych w pracy doktorskiej*; (11) *Streszczenie* i (12) *Abstract*.

Przedmiotem prac, składających się na cykl stanowiący dysertację doktorską są badania, których celem było zweryfikowanie tezy o diagnostycznej użyteczności oznaczania surowiczego stężenia angiopoetyny -2 i sFlt-1 w prognozowaniu ciężkości ostrego zapalenia trzustki, u chorych z wczesną fazą tego schorzenia oraz – wykazanie ewentualnego związku pomiędzy stężeniami obu biochemicznych wskaźników uszkodzenia śródbłonna a rozwojem we wczesnej fazie OZT: powikłań narządowych, takich jak ostre uszkodzenie nerek czy rozwojem zaburzeń krzepnięcia; oraz – wskazanie na ewentualny związek pomiędzy stężeniami angiopoetyny -2 i sFlt-1 a: dotychczas stosowanymi laboratoryjnymi wskaźnikami ciężkości OZT, takimi jak CRP i D-dimery, skalą prognostyczną, taką jak skala BISAP, czy też – klinicznymi wykładnikami ciężkiego przebiegu OZT.

Doktorantka wykazała, iż stężenia angiopoetyny -2 i sFlt-1: (1) korelowały z ciężkością ostrego zapalenia trzustki, osiągając najwyższe wartości u chorych z ciężką postacią OZT (SAP); (2) korelowały z nasileniem stanu zapalnego, wykazując wyższe wartości u chorych z SIRS; (3) korelowały z laboratoryjnymi wskaźnikami uszkodzenia nerek, takimi jak:



Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
ul. Jedności 8, 41-200 Sosnowiec
tel. +48 (32) 364 11 50 | fax.+48 (32) 364 11 57
Kierownik Katedry: Prof. dr hab. n. med. Krystyna Olczyk
e-mail: olczyk@sum.edu.pl | www.sum.edu.pl

kreatynina, mocznik, cystatyna C, lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii (NGAL) w surowicy krwi oraz z wartością wskaźnika albumina/kreatynina i stężeniem NGAL w moczu osób chorych; (4) korelowały z wynikami rutynowych badań układu hemostazy, najsilniej ze stężeniem D-dimerów. Doktorantka wykazała ponadto, iż angiopoetyna-2 jest istotnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek i ich niewydolności, oraz – że w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów OZT, angiopoetyna -2 i D-dimery okazały się być wskaźnikami o najlepszej użyteczności diagnostycznej w prognozowaniu SAP, zaś fms-podobna kinaza tyrozynowa-1 (sFlt-1) – w prognozowaniu MSAP i SAP. Doktorantka potwierdziła diagnostyczną przydatność oznaczeń surowiczej angiopoetyny -2 we wczesnym rozpoznaniu OZT i po raz pierwszy wykazała diagnostyczną przydatność oznaczeń surowiczej sFlt-1 w prognozowaniu ciężkości OZT. Wskazała także na znaczenie oceny D-dimerów, jako parametrów rutynowych badań układu hemostazy, których wysokie stężenie w surowicy krwi stanowić może pośredni dowód uszkodzenia komórek endotelialnych we wczesnej fazie omawianego schorzenia. O krytycznym podejściu do uzyskanych wyników, a w ślad za tym – o ostrożności w wysuwaniu na ich podstawie wniosków świadczy sformułowanie Autorki, mówiące o konieczności potwierdzenia opisanych rezultatów, zważywszy ograniczoną liczbę badanych osób, szczególnie tych z ciężką postacią OZT, co zresztą koresponduje z danymi epidemiologicznymi, odnośnie odsetka chorych z SAP.

Reasumując stwierdzam, iż przeprowadzone badania pozwoliły na zrealizowanie założonego celu pracy. Wyrazem ich nowatorskiego charakteru i naukowej wartości było ich opublikowanie na łamach renomowanych czasopism, a zatem i recenzowanie przez międzynarodowy zespół ekspercki.

Podsumowując omówiony wyżej cykl badań, składających się na rozprawę doktorską Pani lek. Pauliny Dumnickiej, stwierdzam, iż wyniki tych badań stanowią oryginalny i znaczący wkład do współczesnej wiedzy na temat przydatności diagnostycznej angiopoetyny -2 i sFlt-1 we wczesnym rozpoznaniu i prognozowaniu rozwoju ciężkiego ostrego zapalenia trzustki, stwarzając jednocześnie przesłanki poszerzenia panelu użytecznych biomarkerów OZT.

W oparciu o powyższe stwierdzam, iż praca Pani lek. Pauliny Dumnickiej, nosząca tytuł: „Wskaźniki laboratoryjne związane z uszkodzeniem śródbłonna w przewidywaniu ciężkości przebiegu ostrego zapalenia trzustki we wczesnej fazie choroby” w pełni odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim. Z pełnym przeto przekonaniem przedkładałam Panu Dziekanowi i Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego, Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, wniosek o dopuszczenie Pani lek. Pauliny Dumnickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, zważywszy zawarte w ocenianej rozprawie elementy nowości naukowej w zakresie nauk medycznych, zastosowanie złożonego warsztatu metodycznego, pozwalającego na przeprowadzenie wielostronnych analiz, opublikowanie wyników badań w prestiżowych czasopismach z Listy Filadelfijskiej, a także znaczenie praktyczne opisanych badań, wnoszę o wyróżnienie niniejszej pracy doktorskiej.

Prof. dr hab. n. med. Krystyna Olczyk

Sosnowiec, 5 maj 2017r.