

Dr hab. n. med. Barbara Tamowicz
Pracownia Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu
Katedra Medycyny Ratunkowej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Poznań, 18 sierpnia 2023 r.

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Macieja Dariusza Tyszko

„Znaczenie bariery jelitowej w sepsie – ocena niedokrwienia jelit u pacjentów septycznych na podstawie wybranych biomarkerów”

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Macieja Dariusza Tyszko pt. „Znaczenie bariery jelitowej w sepsie – ocena niedokrwienia jelit u pacjentów septycznych na podstawie wybranych biomarkerów” została przygotowana pod kierunkiem dr hab. n. med. Barbary Adamik prof. UMW, w Katedrze i Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Autor rozprawy podejmuje problematykę zaburzeń zachodzących w zakresie bariery jelitowej w przebiegu sepsy. Niewydolność układu pokarmowego może być zarówno przyczyną sepsy, jak i konsekwencją systemowej odpowiedzi zapalnej w sepsie. Dotychczas stosowane skale w oddziale intensywnej terapii (OIT), służące do oceny ciężkości stanu pacjenta oraz stopnia niewydolności wielonarządowej, nie obejmują oceny wydolności układu pokarmowego. Poszukiwanie dobrego i zwalidowanego narzędzia do oceny stopnia ciężkości zaburzeń żołądkowo-jelitowych u krytycznie chorych pacjentów jest jednym z najpilniejszych zadań w obszarze diagnostyki i monitorowania niewydolności wielonarządowej w przebiegu sepsy i wstrząsu septycznego.

Tematem pracy doktorskiej była analiza zmian stężeń wybranych biomarkerów uszkodzenia bariery jelitowej oraz ocena przydatności pomiarów stężeń biomarkerów do przewidywania ryzyka zgonu u pacjentów z sepsą lub wstrząsem septycznym.

Podstawą powierzonej mi do recenzji rozprawy doktorskiej jest cykl 2 prac opublikowanych w liczących się recenzowanych czasopismach naukowych, w których doktorant jest pierwszym autorem. Łączna wartość współczynnika oddziaływania (IF) publikacji wynosi 11.237 punktów oraz 240 punktów MEiN. Badanie zostało przeprowadzone w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, w okresie od stycznia 2019 r. do stycznia 2021 r., po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Finansowane było przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Celem przedstawionego cyklu prac była analiza zmian stężeń wybranych biomarkerów uszkodzenia bariery jelitowej w grupie pacjentów z sepsą/wstrząsem septycznym; zbadanie zależności między stężeniami biomarkerów a ciężkością stanu chorego ocenianego przy zastosowaniu skal klinicznych (w tym AGI – Acute Gastrointestinal Injury); ocena przydatności oznaczanych biomarkerów do przewidywania ryzyka zgonu.

W pierwszym z opublikowanych badań analizowano zmiany stężeń biomarkerów: **cytruliny** – aminokwasu produkowanego przez enterocyty i odzwierciedlającego potencjalną masę enterocytów, oraz **I-FABP** (intestinal fatty acid binding protein – białka wiążącego kwasy tłuszczowe specyficzne dla jelita), u 40 pacjentów z rozpoznaniem COVID-19 oraz sepsą lub wstrząsem septycznym, leczonych na OIT w 12-miesięcznym okresie badania, wymagających wspomaganie układu oddechowego, w tym ECMO. Do oceny stopnia duszności żołądkowo-jelitowej zastosowano czteropunktową skalę AGI (Acute gastrointestinal Injury Score), gdzie AGI 0 oznacza brak ryzyka rozwinięcia dysfunkcji żołądkowo-jelitowej, a AGI 4 – obecność poważnych zaburzeń żołądkowo-jelitowych wymagających interwencji chirurgicznej. Przy użyciu jedno- i wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej wyznaczono model przewidywania ryzyka zgonu.

Stężenia I-FABP, ale nie cytruliny, były istotnie wyższe u zmarłych pacjentów w porównaniu do tych, którzy przeżyli. Istotnymi predyktorami złego rokowania były: wysokie wyjściowe stężenie I-FABP (> 668.57 pg/mL), wysoka wartość skali APACHE II oraz obecność wstrząsu septycznego przy przyjęciu.

Ograniczeniem badania było przeprowadzenie analizy w okresie pandemii COVID-19, w ramach jednego ośrodka, do którego przyjmowano chorych z najbardziej zaawansowaną niewydolnością oddechową wymagającą stosowania wentylacji mechanicznej lub ECMO.

Do czasu pandemii COVID-19 sepsa o etiologii wirusowej była stwierdzana stosunkowo rzadko, od 1 do 6%. Wirus SARS –CoV 2 może powodować zmiany strukturalne komórek nabłonkowych przewodu pokarmowego oraz rozpad bariery nabłonkowej przewodu pokarmowego. Dochodzi również do zaburzeń osi jelito-płuca w postaci przechodzenia molekuł prozapalnych drogą chłonki. Powikłania te uzasadniają niezbędną potrzebę wdrożenia metod monitorowania funkcji jelita w ciężkich zakażeniach wirusowych.

Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, że pomiar stężenia I-FABP mógłby być cennym narzędziem rokowniczym u pacjentów z sepsą wirusową. Ocena ryzyka zgonu przy użyciu analizy stężeń biomarkerów jelitowych może być przydatna do działań decyzyjnych w obszarze diagnostycznym i terapeutycznym, zwłaszcza w zakresie interwencji chirurgicznej.

W drugim opublikowanym badaniu analizowano zmiany stężeń wybranych biomarkerów (**cytruliny** oraz **I-FABP**) uszkodzenia jelita we krwi 58 pacjentów przyjętych na OIT z rozpoznaną sepsą lub wstrząsem septycznym o etiologii bakteryjnej, leczonych w 12-miesięcznym okresie badania. Zbadano zależności między stężeniami biomarkerów a oceną w skali AGI oraz sprawdzono przydatność biomarkerów w określeniu ryzyka rozwoju niewydolności żołądkowo-jelitowej.

Grupa badana obejmowała 28 pacjentów z sepsą oraz 30 pacjentów ze wstrząsem septycznym. Grupę kontrolną stanowiło 10 pacjentów bez rozpoznanego zakażenia. W 1, 3, 5, 7 i 10 dobie leczenia oznaczano stężenie biomarkerów we krwi oraz oceniano stan pacjentów w skali AGI.

Stężenie cytruliny w badanej grupie było istotnie mniejsze niż w grupie kontrolnej. Istotnie mniejsze wartości cytruliny obserwowano też u pacjentów ze wstrząsem septycznym w porównaniu do pacjentów bez rozpoznanego wstrząsu septycznego. Stężenie I-FABP było istotnie większe u chorych ze wstrząsem septycznym niż u pacjentów bez wstrząsu, tylko w 1 i 3 dobie leczenia. Stężenie cytruliny było mniejsze u pacjentów AGI 3 w porównaniu do pacjentów AGI 1/2, osiągając istotność w 7 i 10 dniu. Wyjściowe stężenie cytruliny było istotnym wskaźnikiem rozwoju niewydolności żołądkowo-jelitowej (AGI 3) w trakcie leczenia na OIT (przy optymalnej wartości progowej dla stężenia cytruliny we krwi wynoszącej 27.03 nmol/L). Dla I-FABP nie wykazano skuteczności w przewidywaniu niewydolności żołądkowo-

jelitowej. Wysoka wartość oceny w skali AGI była związana ze wzrostem 28-dniowej śmiertelności.

Ograniczeniem badania była relatywnie mała liczebność badanej populacji. Niezbędna jest kontynuacja badań na większych grupach pacjentów. Wyznaczono też potencjalne obszary przyszłych badań w zakresie interpretacji niskiego stężenia cytruliny u pacjentów z sepsą/wstrząsem septycznym. Wyniki tych badań mogą dać odpowiedź na pytanie o możliwość specyficznego podejścia terapeutycznego u tych pacjentów oraz o wartość punktu odcięcia dla stężenia cytruliny wymagającego suplementacji.

We wnioskach stwierdzono, że pomiar stężenia cytruliny oraz ocena pacjenta w skali AGI, mają kliniczny potencjał w monitorowaniu funkcji i integralności przewodu pokarmowego u pacjentów z sepsą lub wstrząsem septycznym. Niedokrwienie ściany jelita związane z hipoperfuzją w stanie wstrząsu septycznego może skutkować uszkodzeniem bariery jelitowej oraz zmniejszeniem funkcjonalnej masy enterocytów, czego potwierdzeniem jest zmniejszenie stężenia cytruliny i zwiększenie stężenia I-FABP w pierwszych dobach leczenia w OIT.

W podsumowaniu prezentowanego cyklu 2 prac doktorant, po zdefiniowaniu wspólnego ich celu, wyciągnął syntetyczne, ale o szerszym znaczeniu wnioski. Wykazał się w ten sposób umiejętnością rozwiązywania problemów naukowych. Największą wartością dla nauki i wykorzystania wyników badań dla praktyki, ma próba zaproponowania dodatkowych narzędzi monitorowania funkcji układu pokarmowego krytycznie chorych pacjentów z rozpoznaną sepsą wirusową lub bakteryjną. Narzędzia te mogą być także przydatne przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych i diagnostycznych oraz służyć do prognozowania ryzyka zgonu. Na podstawie wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej stwierdzono, że istotnymi wskaźnikami złego rokowania w sepsie wirusowej były: wyjściowe wysokie stężenie I-FABP, wysoka punktacja w skali APACHE II oraz obecność wstrząsu septycznego przy przyjęciu na OIT. Określono wartości progowe badanych biomarkerów: wyjściowe stężenie I-FABP > 668.57 pg/mL ma istotne znaczenie rokownicze dla przewidywania śmiertelności w sepsie wirusowej, a wyjściowe stężenie cytruliny < 27.03 nmol/L ma istotne znaczenie rokownicze dla przewidywania rozwoju niewydolności układu pokarmowego w sepsie bakteryjnej. Badanie stężenia biomarkerów ma charakter potencjalnego narzędzia wspierającego dotychczasowe metody oceny ciężkości stanu krytycznie chorych pacjentów w OIT.

Rozprawa doktorska spełnia wszelkie wymogi formalne. Układ pracy i struktura podziału treści są prawidłowe. Założenia badawcze, cele i wnioski sformułowano poprawnie. Prawidłowo dobrano metody i narzędzia badawcze. Pozycje piśmiennictwa należą do najnowszych i dokumentują zasadność podjętej problematyki badawczej.

Pracę napisano niezwykle starannie i poprawnie pod względem językowym oraz stylistycznym.

Z racji obowiązku recenzenta muszę wspomnieć o kilku uchybieniach:

Str. 5, wers 4, zamiast: „Are.”, powinno być: „Area”.

Str. 7, wers 3, należy usunąć „z”.

str. 43, wers ostatni, powinno być: „żołądkowo-jelitowa oceniana w skali AGI na 3 punkty”.

str. 44, wers 2, powinno być: „oceniony w skali AGI na 4 punkty”.

str. 45, wers 12, powinno być: „funkcjonalnej masy enterocytów”.

W kilku przypadkach nie dokonano rozwinięcia skrótów.

Przedstawione spostrzeżenia nie umniejszają pod żadnym względem wartości powierzonej mi do recenzji rozprawy doktorskiej, którą oceniam bardzo wysoko, zarówno w zakresie merytorycznym, jak i metodologicznym.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668).

Powyższe uzasadnienie pozwala przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Macieja Dariusza Tyszko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej ze względu na jej nowatorski charakter i dojrzałość w zakresie dokonanych obserwacji. Zainteresowania naukowe doktoranta i wyniki przeprowadzonych badań stanowią próbę uzupełnienia intensywnie eksplorowanego na całym świecie obszaru wiedzy w zakresie diagnostyki i monitorowania sepsy. Identyfikacja wskaźników złego rokowania w sepsie wirusowej i bakteryjnej może mieć wpływ na zwiększenie bezpieczeństwa krytycznie chorych pacjentów leczonych w oddziałach intensywnej terapii.

Barbara Tamowicz

2770716 dr hab. n. med. Barbara Tamowicz
specjalista anestezjologii
i intensywnej terapii

