



Warszawa, dnia 01.09.2023

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lekarza Macieja Tyszki pod tytułem „Znaczenie bariery jelitowej w sepsie – ocena niedokrwienia jelit u pacjentów septycznych na podstawie wybranych biomarkerów”

wykonanej w Katedrze i Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Promotor: dr hab. n. med. Barbara Adamik

Podstawą formalną wykonania recenzji jest dokument z dn. 18.05.2023 o numerze 910/V/2023 podpisany przez przewodniczącą Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu prof. dr hab. Agnieszka Hałoń, zgodnie z którym zostałem powołany na recenzenta rozprawy doktorskiej lek. Macieja Tyszki.

Sepsa oraz wstrząs septyczny stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie i są to jedne z najczęściej leczonych stanów w oddziałach intensywnej terapii (OIT) w Polsce i na świecie. Mimo postępów w rozpoznawaniu i leczeniu sepsy, wyniki leczenia są dalekie od zadowalających. Poza leczeniem infekcji, kluczową rolę odgrywa wspomaganie funkcji niewydolnych narządów, często kilku jednocześnie. Podczas, gdy niewydolność układu oddechowego czy krążenia w przebiegu sepsy jest przedmiotem licznych badań podstawowych i klinicznych, dysfunkcja przewodu pokarmowego pozostaje słabo poznanym zagadnieniem. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe mogą bezpośrednio wpływać na rokowanie chorego poprzez rozszczelnienie bariery jelitowej i translokację bakterii, zaburzenia osi jelita-płuca oraz krwotoki. Nie mniej istotny jest wpływ nieprawidłowości w przewodzie pokarmowym na niedożywienie chorego i brak możliwości żywienia enteralnego. Problem ten stał się tym ważniejszy w czasie pandemii SARS-CoV2, za sprawą zdolności wirusa do zakażenia komórek nabłonka jelit i bezpośredniego upośledzania bariery jelitowej.

Chociaż istnieją opracowane skale kliniczne oceny dysfunkcji przewodu



pokarmowego, nie są one w pełni zwalidowane. Pojawiają się wprawdzie próby wykorzystania oznaczenia wybranych białek i metabolitów w osoczu jako markerów uszkodzenia bariery jelitowej, jednak istniejące doniesienia nie są wyczerpujące i potencjalna rola tych biomarkerów w codziennej praktyce lekarskiej jest nieznaną. W świetle tych faktów uważam, że temat rozprawy złożonej przez lek. Marcina Tyszkę doskonale wpisuje się w kierunek istotnych badań. Podjęcie tego tematu przez Doktoranta wynika także ze znacznego dorobku pani Promotor, zajmującej się poszukiwaniem i walidacją nowych biomarkerów przydatnych w OIT.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarza Marcina Tyszki ma formę spójnego tematycznie zbioru dwóch publikacji naukowych, które ukazały się w latach 2022-2023. Obydwie prace zostały opublikowane w języku angielskim, w czasopismach znajdujących się w wykazie czasopism Ministerstwa Edukacji i Nauki oraz uwzględnionych w indeksie *Journal Citation Reports*, gdzie charakteryzują się wysokimi wartościami Impact Factor, tj. *Pathogens*: IF=4,531; MEiN=100pkt.; *Nutrients*: IF=6,706; MeiN=140pkt. Łączna suma punktów MeiN publikacji wchodzących w skład rozprawy wynosi 240pkt, a łączny IF wynosi 11,237. We wszystkich przedłożonych artykułach lek. Marcin Tyszko jest pierwszym autorem, a oświadczenia Doktoranta oraz współautorów wskazują jednoznacznie na wiodącą rolę Doktoranta w uszczegółowieniu koncepcji badań, przeprowadzeniu doświadczeń oraz pisaniu manuskryptów. Na podstawie powyższych stwierdzeń wysoko oceniam specjalistyczną wiedzę oraz umiejętności Doktoranta w zakresie tematyki rozprawy.

Dysertacja została poprawnie skonstruowana i ma charakter typowy. Rozprawa doktorska obejmuje 64 strony standardowego maszynopisu, zawiera wykaz skrótów, wykaz publikacji będących podstawą rozprawy, spis treści, streszczenie w języku polskim oraz angielskim, wstęp, cele pracy, kopie opublikowanych artykułów, omówienie publikacji, podsumowanie, wykaz piśmiennictwa. Ponieważ podstawą rozprawy są opublikowane artykuły naukowe, Doktorant zamieścił również oświadczenia współautorów określające udział w



tworzeniu publikacji. Układ rozprawy jest przejrzysty, przygotowany z dużą starannością. W rozdziale „*Omówienie publikacji stanowiących pracę doktorską*” obejmującym siedem stron maszynopisu, Doktorant przeprowadził analizę krytyczną otrzymanych wyników. Przeprowadzona dyskusja w świetle wcześniej opublikowanych prac świadczy o dużej znajomości literatury tematu przez Doktoranta, a także zdolności do poprawnej i krytycznej interpretacji wyników własnej pracy. W dwustronicowym rozdziale „*Wnioski*”, Doktorant dokonał zwięzłego podsumowania najważniejszych i prawidłowo sformułowanych wniosków wynikających z przeprowadzonych badań. Wobec tak wysokiej staranności przygotowania rozprawy, nie mam uwag do jej poprawności redakcyjnej.

Ponieważ artykuły będące podstawą rozprawy doktorskiej lek. Marcina Tyszki zostały opublikowane w renomowanych czasopismach, były one już poddane należytej recenzji merytorycznej przez ekspertów. W związku z tym ograniczę się w swojej recenzji do krótkiego podsumowania tych prac.

Pierwszy z artykułów: „*Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) as a Prognostic Marker in Critically Ill COVID-19 Patients.*”, jest artykułem oryginalnym, w którym autorzy dokonali analizy przydatności oznaczania w osoczu białka I-FABP oraz cytruliny do opracowania modelu predykcji zgonu. Do badania włączono 69 chorych z ciężkim COVID-19 (z rozpoznaniem sepsy lub wstrząsu septycznego w przebiegu COVID-19), z czego ostatecznej analizie poddano 40 pacjentów. Do najważniejszych wyników pracy należy odkrycie, że stężenie białka I-FABP świadczącego o uszkodzeniu komórek nabłonka jelitowego było znamienne wyższe u chorych o niepomyślnym rokowaniu. Oznaczenie białka I-FABP charakteryzowało się wartością predykcyjną uważaną za średnią/dobłą (na podstawie analizy krzywej ROC). Stężenie białka I-FABP było także istotnym wskaźnikiem złego rokowania w analizie regresji logistycznej. Stężenia cytruliny, która jest produkowana przez enterocyty, nie wykazały wartości prognostycznej. Wnioski płynące z tego badania mogą mieć znaczenie zarówno poznawcze jak i praktyczne dla monitorowania przebiegu COVID-19 oraz oceny stanu układu



pokarmowego w tej grupie chorych.

Drugi z przedstawionych artykułów: „*Citrulline, Intestinal Fatty Acid-Binding Protein and the Acute Gastrointestinal Injury Score as Predictors of Gastrointestinal Failure in Patients with Sepsis and Septic Shock.*” przedstawia oryginalne badanie, w którym autorzy oceniali przydatność oznaczania cytruliny oraz białka I-FABP w określaniu ryzyka rozwoju niewydolności żołądkowo-jelitowej u chorych z sepsą i wstrząsem septycznym o etiologii bakteryjnej. Autorzy wykazali wyższe stężenie I-FABP, a niższe cytruliny u chorych z sepsą w porównaniu do grupy kontrolnej (chorych po zabiegu CABG). Ponadto, chorzy będący we wstrząsie septycznym mieli wyższe stężenie I-FABP, a niższe cytruliny w porównaniu do chorych w sepsie, co świadczy o zależności zaburzeń żołądkowo-jelitowych z ciężkością przebiegu sepsy. Wykazany został także istotny związek stężenia cytruliny z rozwojem niewydolności zaburzeń żołądkowo-jelitowych w sepsie. Stężenie cytruliny przy przyjęciu do OIT okazało się istotnym czynnikiem ryzyka tych zaburzeń także w modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej. Autorzy zwalidowali również wartość skali AGI w grupie chorych septycznych.

Przedłożoną rozprawę doktorską oceniam bardzo wysoko pod względem merytorycznym. Doktorant zwięźle i dokładnie wprowadził czytelnika w obszar badawczy w rozdziale „*Wstęp*”. W dwóch oryginalnych artykułach Kandydat przeprowadził dobrze zaplanowane, prospektywne badania obserwacyjne, w których wykorzystano techniki immunoenzymatyczne do analizy stężeń biomarkerów. Należy podkreślić, że badania przeprowadzono w wyjątkowo trudnych grupach chorych w stanie ostrym. Ponadto jedna z prac została przeprowadzona w czasie epidemii COVID-19, co było wyzwaniem zarówno logistycznym jak i technicznym. Doktorant wykorzystał umiejętnie metody statystyczne do analizy danych i osiągnięcia zakładanych celów. Poprawność wyciągania wniosków i dyskusji uzyskanych wyników została już oceniona przez recenzentów artykułów oryginalnych. Pragnę jednak podkreślić, że na podstawie przedłożonej dysertacji nie mam wątpliwości co do umiejętności Doktoranta do



krytycznej analizy, interpretacji własnych wyników i dyskusowania ich istniejącą literaturą tematu.

Uważam, że rozprawa doktorska lek. Marcina Tyszki, stanowi istotny wkład do istniejącej wiedzy na temat występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych u chorych z sepsą oraz przydatności predykcyjnej biomarkerów uszkodzenia ściany jelita. Nie mam poważniejszych zastrzeżeń merytorycznych do przedłożonej rozprawy. Z obowiązku recenzenta pozwolę sobie jednak przedstawić poniższe uwagi i zadać pytania:

- Chociaż Doktorant jasno sprecyzowała cele pracy, nie przedstawił jednak hipotezy badawczej, która mogłaby stanowić podstawę przeprowadzenia badań.
- W artykule *"Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) as a Prognostic Marker in Critically Ill COVID-19 Patients"* opisano, że znaczna część chorych włączanych do badania była przyjmowana z innych oddziałów lub szpitali. Czy Doktorant, przeanalizował występowanie wtórnych infekcji w momencie włączeniach pacjentów do badania? Obecność ko-infekcji bakteryjnych lub grzybiczych może mieć wpływ na poziom badanych biomarkerów jak i samo funkcjonowanie przewodu pokarmowego.
- W tym samym artykule Doktorant stwierdził istotnie wyższy poziom białka I-FABP w grupie chorych we wstrząsie. Interesująca mogłaby być analiza korelacji stężenia tego białka ze stężeniem mleczanów w kolejnych dobach. Mogłaby dostarczyć sugestii co do związku podwyższonego stężenia I-FABP z trwającym wstrząsem *versus* długotrwałym uszkodzeniem ściany jelita.
- W artykule *"Citrulline, Intestinal Fatty Acid-Binding Protein and the Acute Gastrointestinal Injury Score as Predictors of Gastrointestinal Failure in Patients with Sepsis and Septic Shock"* chorzy z sepsą określani jako przyjęci z powodów chirurgicznych stanowili istotnie większy odsetek w grupie ze wstrząsem. W świetle obserwowanych różnic w stężeniu obu



biomarkerów w zależności od występowania wstrząsu, istotne wydaje się porównanie chorych ze względu na pierwotne źródło infekcji; wartość prognostyczna tych testów może być zależna od tego czy zakażenie dotyczy jamy otrzewnej.

- W obu pracach interesujące byłoby obliczenie dodatniej oraz negatywnej wartości predykcyjnej badanych testów.
- W podsumowaniu brakuje odniesienia się do obserwowanych różnic w dynamice stężeń osoczowych cytruliny oraz I-FABP w obu grupach chorych septycznych o różnych etiologiach

Podsumowując, stwierdzam, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska **lekarza Marcina Tyszki** pod tytułem „*Znaczenie bariery jelitowej w sepsie – ocena niedokrwienia jelit u pacjentów septycznych na podstawie wybranych biomarkerów*”. **spełnia warunki** określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Wniosuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu im. Piastów Śląskich o przyjęcie rozprawy doktorskiej lek. Marcina Tyszki i dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnoszę także o wyróżnienie rozprawy ze względu na wysoką wartość merytoryczną, przeprowadzenie trudnych badań klinicznych w kontekście nowych narzędzi prognostycznych oraz uważną interpretację uzyskanych wyników. Wysoka jakość rozprawy potwierdzona jest także publikacjami w uznanych czasopismach naukowych.

Kierownik
Zakładu Immunologii Translacyjnej
i Eksperymentalnej Intensywnej Terapii

dr hab. n. med. Tomasz Skirecki, prof. CMKP