



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM



dr hab. n. med. Andrzej Jaworek

Kraków 26.08.2024

Katedra i Klinika Dermatologii UJ CM w Krakowie

ul. Botaniczna 3, 31-501 Kraków

VIDI

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodnicząca
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Recenzja pracy Doktorskiej,

Pani lek med. Karoliny Świerczyńskiej - Mróz

pt. *Kliniczne i patogenetyczne aspekty świądu mocznicowego*

praca wykonana w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu
Medycznego im Piastów Śląskich we Wrocławiu

Promotor:

Pan dr hab. n. med. Rafał Białynicki-Birula

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska Pani lek med. Karoliny Świerczyńskiej - Mróz pt. *Kliniczne i patogenetyczne aspekty świądu mocznicowego* stanowi monotematyczny cykl czterech publikacji zbiorowych w których autorka jest pierwszym autorem. W skład cyklu wchodzi trzy prace oryginalne oraz jedna przeglądowa opublikowane w latach 2021-2023.



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI COLLEGIUM MEDICUM

Taka forma rozprawy stanowiącej osiągnięcie doktorskie jest szczególnie wartościowym dziełem, z założenia prezentującym cenne informacje naukowe, bowiem podlegały one weryfikacji i otrzymały pozytywne recenzje przy przyjęciu prac do druku w renomowanych czasopismach naukowych. Wart podkreślenia jest fakt, że wszystkie prace ukazały się w anglojęzycznych, recenzowanych, indeksowanych w bazie PubMed oraz znajdujących się na liście Journal Citations Reports czasopismach impaktowanych, a łączny wskaźnik oddziaływania cyklu (ang. impact factor; IF) wynosi 12.255 pkt. Należy także podkreślić, że wszystkie czasopisma w których opublikowane zostały artykuły stanowiące podstawę dysertacji doktorskiej Pani lek med. Karoliny Świerczyńskiej - Mróz znajdują się w wykazie czasopism naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (łączna punktacja Ministerialna: 380 pkt.). Doktorantka dołączyła do pracy pełne teksty wszystkich czterech prac cyklu (42 strony) oraz oświadczenia współautorów (19 stron), którzy potwierdzili jej wiodący wkład w przygotowanie manuskryptów.

Rozprawa liczy 95 stron maszynopisu i ma układ typowy dla dysertacji doktorskich opartych na monochromatycznym cyklu publikacji. Na początku znajduje się wykaz skrótów użytych w tekście co znacząco wpływa na łatwość czytania dalszych części pracy. Kolejnym elementem rozprawy jest szczegółowe omówienie badanych zagadnień podzielone na Wstęp, Cel badania i problemy badawcze, Materiał i metody, oraz Podsumowanie wyników i Wnioski (9 stron). W częściach Metodyka i Podsumowanie wyników zastosowano podział na informacje zawarte w każdym z czterech artykułów stanowiących cykl. Kolejne części rozprawy stanowią Streszczenia pracy w języku polskim (3 strony) i angielskim (3 strony), Zgoda na przeprowadzone badania Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu (2 strony) i Życiorys naukowy Doktorantki (6 stron).



UNIwersytet Jagielloński COLLEGIUM MEDICUM

Struktura rozprawy jest typowa i nie budzi zastrzeżeń.

Świąd, definiowany jest jako nieprzyjemne odczucie prowadzące do drapania się, jest najczęstszym objawem w dermatologii. Może wynikać zarówno ze schorzeń pierwotnie skórnych, ale u części pacjentów wynika on z chorób ogólnoustrojowych. Świąd jest częstym objawem u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami nerek (zwłaszcza u pacjentów poddawanych hemodializom). Pomimo badań etiopatogeneza świądu mocznicowego (świądu nerkowego) jest w dalszym ciągu słabo poznana, a schorzenie to jest wciąż wyzwaniem dla lekarzy zaangażowanych w opiekę nad pacjentem nefrologicznym. Wśród czynników patogenetycznych wpływających na odczuwanie świądu przez pacjentów dializowanych najczęściej wymieniane są: zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej (efekt zwiększonej aktywności przytarczyc w przebiegu przewlekłej choroby nerek), neuropatia obwodowa, deregulacje transmisji opioidów, nagromadzenie toksyn mocznicowych (zwłaszcza siarczanu indoksyli [IS] i siarczanu p-krezolu [PSC]), dysfunkcje układu immunologicznego. Pomimo wprowadzenia do terapii świądu mocznicowego nowego leku – difelikefaliny, skuteczna terapia jest w dalszym ciągu problematyczna.

Z uznaniem należy zatem przyjąć próbę poszerzenia wiedzy nt. świądu mocznicowego przez Panią lek. med. Karolinę Świerczyńską-Mróż wraz z zespołem. Ośrodek Wrocławski kierowany przez Pana Prof. Jacka Szepietowskiego słynie z badań nad świądem, a zatem miejsce, gdzie pracuje Doktorantka gwarantuje wyjątkowo wysoki poziom przeprowadzonych badań. We wstępie Doktorantka zawarła informacje dotyczące definicji świądu, klasyfikacji klinicznej wg IFSI (ang. International Forum for the Study of Itch) oraz krótkiej charakterystyki patogenetyczno-klinicznej świądu mocznicowego. Ambitne cele Doktorantki zostały czytelnie



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI COLLEGIUM MEDICUM

przedstawione w odpowiednim podrozdziale pracy. Szczególnie istotnym klinicznie zadaniem, które postawiła przed sobą Doktorantka było stworzenie polskiej wersji zwalidowanego kwestionariusza oceny świądu u pacjentów dializowanych UP-Dial (ang. Uraemic Pruritus in Dialysis Patient).

W kolejnych częściach dysertacji dotyczących Materiału i metodyki oraz Podsumowaniu wyników Pani lek med. Karolina Świerczyńska- Mróz omówiła każdą z prac stanowiących cykl. W artykule przeglądowym (Świerczyńska K., Białynicki-Birula R., Szepietowski J.C.: *Chronic Intractable Pruritus in Chronic Kidney Disease Patients: Prevalence, Impact, and Management Challenges - A Narrative Review*. Ther Clin Risk Manag. 2021; 17: 1267-1282) przeprowadzono analizę dotychczasowych badań nad epidemiologią, patogenezą oraz możliwymi opcjami terapeutycznymi w świądzie mocznicowym. Wyniki przeprowadzonej analizy dobitnie wykazały, że świąd mocznicowy to powszechnie obecny (aczkolwiek często bagatelizowany) w codziennej praktyce objaw, który istotnie pogarsza jakość życia chorych i zwiększa ryzyko śmiertelności. Doktorantka zwróciła uwagę na fakt, że odkrywanie nowych szlaków patogenetycznych choroby może skutkować wprowadzaniem nowych leków dedykowanych właśnie temu objawowi.

W drugim z artykułów (Świerczyńska K., Krajewski P., Reszke R., Krajewska M., Nochaiwong S., Białynicki-Birula R., Szepietowski J.C.: *Uraemic Pruritus in Dialysis Patient (UP-Dial) questionnaire: creation and validation of the Polish language version*. Postepy Dermatol Alergol 2022 ;39(3):538-544) lek med. Karolina Świerczyńska- Mróz wraz z zespołem przygotowała polską wersję skali UP-Dial. Szczegółowo omówiono etapy tworzenia polskiej wersji skali, która następnie została zwalidowana na grupie 30 polskich chorych ze świądem mocznicowym uzyskując bardzo dobra spójność wewnętrzną, odtwarzalność oraz trafność zbieżna polskiej wersji kwestionariusza UP-Dial. Wart podkreślenia wydaje się także fakt, że



UNIwersytet Jagielloński COLLEGIUM MEDICUM

to cenne narzędzie diagnostyczne jest nieobciążające czasowo dla pacjentów (średni czas do wypełnienia skali wynosił 7-10 minut).

W kolejnych artykułach (Świerczyńska K., Krajewski P.K., Nowicka-Suszko D., Białynicki-Birula R., Krajewska M., Szepietowski J.C.: *The Serum Level of IL-31 in Patients with Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus: What Can We Expect?* *Toxins* (Basel) 2022; 14(3):197. doi: 10.3390/toxins14030197 oraz Świerczyńska-Mróż K., Nowicka-Suszko D., Fleszar M.G., Fortuna P., Krajewski P.K., Krajewska M., Białynicki-Birula R., Szepietowski J.C.: *Serum Level of Protein-Bound Uraemic Toxins in Haemodialysis Patients with Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus: Myths and Facts* *J Clin Med.* 2023; 12(6): 2310. doi: 10.3390/jcm12062310) Doktorantka dokonała oceny stężenia IL-31 oraz toksyn mocznicowych związanych z białkami (IS i PSC) w surowicy krwi grupy pacjentów (odpowiednio 175 i 174 osoby) dializowanych, których podzielono na grupy (pacjenci dializowani ze świadem, pacjenci dializowani bez świadu oraz zdrowa grupa kontrolna. Ocenę świadu w tych pracach przeprowadzono korzystając ze skal NRS oraz UP-Dial, a w pracy oceniającej stężenie toksyn mocznicowych dodatkowo ItchyQoL i 4IIQ.

Stężenie IL-31 w surowicy krwi pacjentów dializowanych ze świadem było statystycznie wyższe w porównaniu do pacjentów bez świadu. Dodatkowo istniała istotna statystycznie różnica pomiędzy stężeniami IL-31 w grupie chorych i grupie kontrolnej. Wyniki kwestionariusza UP-Dial silnie korelowały z NRS. Stężenia IS oraz PSC w surowicy krwi były istotnie statystycznie wyższe u pacjentów dializowanych (z i bez świadu) w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono jednak istotnej różnicy pomiędzy stężeniami toksyn mocznicowych związanych z białkami u pacjentów dializowanych z i bez świadu.



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

Pani lek med. lek med. Karolina Świerczyńska- Mróz krótko podsumowuje wyniki swych badań przedstawiając 4 przemyślane wnioski końcowe.

Omówienie wyników badań jest przedstawione w sposób jasny, zwięzły i sprawia bardzo dobre wrażenie. Wnioski stanowią logiczne podsumowanie badań i w sposób oczywisty wynikają z otrzymanych analiz.

Na szczególne wyróżnienie zasługuje doskonała strona edycyjna pracy.



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM

Podsumowanie recenzji

Reasumując, bardzo wysoko oceniam pracę doktorską Pani lek med. Karoliny Świerczyńskiej-Mróż. Przedstawiony cykl publikacji stanowi niezwykle ważny dorobek naukowy, a zaprezentowana przez Doktorantkę zdolność planowania, przeprowadzenia i wnioskowania uważam za godny szczególnej pochwały.

Składam także gratulacje na ręce Promotora – Pana dr hab. med. Rafała Białynickiego-Biruli, który niezwykle efektywnie pokierował rozpędem naukowym Doktorantki.

Całość pracy jednoznacznie potwierdza dojrzałość naukową Pani lek med. Karoliny Świerczyńskiej-Mróż i umiejętność do samodzielnego planowania i prowadzenia prac badawczych.

Pragnę na zakończenie zachęcić Doktorantkę do kontynuacji i poszerzenia obiecujących badań nad świądem mocznicowym.

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa Pani lek med. Karoliny Świerczyńskiej-Mróż pt. Kliniczne i patogenetyczne aspekty świądu mocznicowego spełnia wymogi i kryteria rozprawy doktorskiej 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). Mam zaszczyt prosić Wysoką Radę Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego w we Wrocławiu o dopuszczenie Pani lek med. Karoliny Świerczyńskiej-Mróż do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM

Z uwagi na szczególnie istotny temat, ciekawą dyskusję oraz możliwość zastosowania uzyskanych wyników w codziennej pracy klinicznej dermatologów i nefrologów **wnioskuje o jej wyróżnienie.**

Składam więc dodatkowy wniosek o nagrodzenie lek. med. Karoliny Świerczyńskiej- Mróz

Dr hab. n. med.
Andrzej Jaworek
specjalista chorób skóry,
wenerolog, alergolog
1596306

dr hab. med. Andrzej Jaworek