

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RADY DYSCYPLINY
NAUKI MEDYCZNE

wpł.
dnia **28-11-2019**

L. dz. RN-BM/ **96/2019**

**Ocena rozprawy habilitacyjnej
oraz dorobku naukowego, klinicznego i dydaktycznego
dr n. med. Jana Biegusa**

I. Dane ogólne

Dr n. med. Jan Biegus jest absolwentem Wydziału Lekarskiego, Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, który ukończył z wyróżnieniem w 2005 roku. W latach 2005-2006 odbył staż podyplomowy w 4 Wojskowym Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu. W 2014 roku uzyskał specjalizację w zakresie kardiologii. W 2016 roku obronił rozprawę doktorską pt.: Zaburzenia funkcji wątroby w ostrej niewydolności serca. Częstość występowania, patofizjologia, znaczenie kliniczne. Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu - Wydział Nauk o Zdrowiu. (promotor: prof. dr hab. n. med. Piotr Ponikowski)

W latach 2006-2019 pracował jako asystent, a następnie starszy asystent w Klinice Kardiologii, od 2012 roku w Oddziale Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Ośrodka Chorób Serca, 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego. Od 2019 pracuje jako starszy asystent w Oddziale Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Mechanicznego Wspomagania Krążenia w Centrum Chorób Serca, Kliniki Chorób Serca, Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Od 2017 roku jest adiunktem w Katedrze Chorób Serca Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

II. Ocena rozprawy habilitacyjnej

Rozprawa habilitacyjna (osiągnięcie naukowe) dr n. med. Jana Biegusa zatytułowana: Markery biorące udział w patofizjologii dysfunkcji oraz uszkodzeniu narządowym w ostrej niewydolności serca, składająca się z cyklu monotematycznych 5 publikacji, opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, o łącznej punktacji IF: 21.29; pkt. MNiSW/KBN: 125.

1. Clinical, respiratory, haemodynamic, and metabolic determinants of lactate in heart failure. Jan Biegus; Robert Zymliński; Mateusz Sokolski; Piotr Gajewski; Waldemar Banasiak; Piotr Ponikowski. *Kardiologia Pol.* 2019 Vol.77 no.1; s.47-52 DOI: 10.5603/KP.a2018.0240 IF₂₀₁₇: 1.213 Pkt. MNiSW/KBN: 15.000
2. Elevated lactate in acute heart failure patients with intracellular iron deficiency as identifier of poor outcome. Jan Biegus; Robert Zymliński; Mateusz Sokolski; Ewa A. Jankowska; Waldemar Banasiak; Piotr Ponikowski, *Kardiologia Pol.* 2019 DOI: 10.5603/KP.a2019.0014 IF₂₀₁₇: 1.213 Pkt. MNiSW/KBN: 15.000
3. Persistent hyperlactaemia is related to high rates of in-hospital adverse events and poor outcome in acute heart failure. Jan Biegus; Robert Zymliński; Piotr Gajewski; Mateusz Sokolski; Paweł Siwołowski; Justyna Sokolska; Katarzyna Swoboda; Maciej Banasiak, Waldemar Banasiak; Piotr Ponikowski. *Kardiologia Pol.* 2019 DOI: 10.5603/KP.a2019.0030 IF₂₀₁₇: 1.213 Pkt. MNiSW/KBN: 15.000
4. Abnormal liver function tests in acute heart failure: relationship with clinical characteristics and outcome in the PROTECT study. Jan Biegus; Hans L. Hillege; Douwe Postmus; Mattia.A.E Valente; Daniel M. Bloomfield; John G.F. Cleland; Gad Cotter; Beth A. Davison; Howard C. Dittrich; Mona Fiuzat; Michael M. Givertz; Barry

M. Massie; Marco Metra; John R. Teerlink; Adriaan A. Voors³; Christopher M. O'Connor; Piotr Ponikowski. Eur.J.Heart Fail. 2016 Vol.18 no.7; s.830-839; DOI: 10.1002/ejhf.532 IF: 6.968Pkt. MNiSW/KBN: 40.000

5. Serial assessment of spot urine sodium predicts effectiveness of decongestion and outcome in patients with acute heart failure. Jan Biegus; Robert Zymliński; Mateusz Sokolski; John Todd, Gad Cotter; Marco Metra; Ewa A. Jankowska; Waldemar Banasiak; Piotr Ponikowski. Eur.J.Heart Fail. 2019 DOI:10.1002/ejhf.1428 IF₂₀₁₇: 10.683 Pkt. MNiSW/KBN: 40.000

Habilitant jest pierwszym autorem wszystkich 5 prac, szacując swój udział procentowy w ich powstaniu na 70-80%. W każdej z nich Habilitant wniósł istotny wkład w ich przygotowanie i opublikowanie, co pozwala na uznanie tych prac jako osiągnięcia naukowego.

Tematy publikacji składających się na pracę habilitacyjną dotyczą istotnego zagadnienia dysfunkcji narządów, w szczególności wątroby i nerek, oraz prognostycznego znaczenia wzrostu stężenia mleczanów, u chorych z ostrą niewydolnością serca (ONS).

Pierwsza praca rozpoczynająca cykl publikacji przedstawia zależności pomiędzy stężeniem mleczanów a parametrami hemodynamicznymi, oddechowymi oraz klinicznymi, porównując je w populacji chorych z przewlekłą niewydolnością serca (PNS) i ONS. Wykazano istotnie wyższe stężenie mleczanów w grupie z ONS niż z PNS, korelacje stężenia mleczanów z częstotliwością czynności serca, stężeniem NT-proBNP, saturacją mieszanej krwi żyłnej i zindeksowanym rzutem minutowym. W analizie regresji stwierdzono, że niezależnymi czynnikami związanymi z podwyższonym stężeniem mleczanów są: częstotliwość czynności serca, saturacja mieszanej krwi żyłnej i wartość oporu obwodowego. Wyniki te nawiązują do wcześniejszego opracowania z udziałem Habilitanta, w którym stwierdzono podwyższone stężenie mleczanów u dużego odsetka pacjentów z ONS nawet w populacji bez jawnych klinicznie cech hipoperfuzji obwodowej (pacjenci o profilu ciepłym), co związane jest z dysfunkcją narządową oraz gorszym rokowaniem odległym. (Eur Heart J 2018;20;1011-8) Obie prace mają nowatorski charakter i wnoszą istotne dane dotyczące znaczenia mleczanów w patofizjologii ONS.

Druga publikacja cyklu prac zawiera analizę wpływu niedoboru żelaza wewnątrzkomórkowego na stężenie kwasu mlekowego w ONS oraz jego znaczenia prognostycznego. Habilitant wskazuje na związek tego zjawiska ze stresem metabolicznym/energetycznym, m.in. poprzez pobudzenie neurohormonalne oraz nadmierną aktywacją układu adrenergicznego. W pracy wykazano, że podwyższone stężenie mleczanów przy przyjęciu oraz niedobór wewnątrzkomórkowego żelaza, związane są ze zwiększonym ryzykiem zgonu w ciągu roku. Jednoczesne występowanie tych wskaźników było najbardziej obciążające. Doniesienie to ma charakter nowości i sugeruje możliwość poprawy rokowania poprzez uzupełnienie niedoborów żelaza.

Trzecia publikacja dotyczy oceny znaczenia dynamiki stężenie mleczanów w ONS. Wykazano, że pacjenci (n=222) z przetrwałym podwyższonym stężeniem mleczanów (przy przyjęciu i po 24 godzinach leczenia) mają istotnie większe ryzyko

zgonu wewnątrzszpitalnego i rocznego. W analizie regresji stwierdzono, że wskaźnik ten jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu oraz wystąpienia innych niekorzystnych zdarzeń klinicznych. Pacjenci, u których stężenie mleczanów normalizowało się po 24 godzinach leczenia mieli lepsze rokowanie. Powyższa praca wnosi istotne nowe wyniki dotyczące znaczenia rokowniczego oznaczeń stężenia mleczanów. Habilitant postuluje częstsze posługiwanie się tym wskaźnikiem biochemicznym w praktyce klinicznej.

W czwartej pracy badano zależności pomiędzy markerami funkcji i/lub uszkodzenia wątroby a przebiegiem klinicznym pacjentów z ONS. Wykazano w populacji badania PROTECT (n=2033), że dynamika zmian wartości AST, ALT oraz albuminy w trakcie hospitalizacji istotnie warunkuje rokowanie odległe. Wskaźniki biochemiczne oceniano kilkakrotnie, m.in. przy przyjęciu i przy wypisie, co pozwoliło na ocenę znaczenia dynamiki zmian. Takie ujęcie nie było wcześniej przedstawiane w literaturze. Praca została opublikowana w wysoko notowanym czasopiśmie.

W piątej publikacji w grupie 111 chorych z ONS, włączonych do klinicznego rejestru, oceniono znaczenie stężenia jonów sodu w moczu. Wykazano, że pacjenci, u których doszło do wzrostu stężenia jonów sodu w moczu po 6 i 48 godzinach, mieli cechy świadczące o skuteczniejszej eliminacji przewodnienia organizmu i większej skuteczności leczenia diuretycznego. W pracy była analizowana także zależność pomiędzy funkcją nerek definiowaną w tradycyjny sposób (stężenie kreatyniny, mocznika) a wartością natriurezy. Stwierdzono także, że w grupie chorych, u których natriureza nie zwiększyła się w 48h ponad wartość wyjściową, doszło do istotnego wzrostu stężenia markerów świadczących o uszkodzeniu cewek nerkowych, podczas gdy u chorych, u których natriureza się zwiększyła doszło do obniżenia tych wskaźników (NGAL, KIM-1). Kolejnym elementem analizowanym w pracy była ocena zależności pomiędzy natriurezą a rokowaniem pacjentów. Stwierdzono, że natriureza zmierzona w momencie przyjęcia do szpitala nie miała znaczenia prognostycznego, natomiast oceniana po leczeniu istotnie warunkowała rokowanie. W analizie regresji potwierdzono, że wartości natriurezy były niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu w obserwacji rocznej. W powyższej pracy wykazano istotne znaczenie kliniczne seryjnego oznaczania natriurezy. Badanie zostało opublikowane w wysoko notowanym czasopiśmie.

W publikacjach składających się na osiągnięcie naukowe Habilitant konsekwentnie wykazał wartość oznaczania biomarkerów dysfunkcji i uszkodzenia narządowego w ONS, z nowatorskim opracowaniem roli mleczanów i znaczenie monitorowania natriurezy.

Badania te wpisują się do głównego nurtu w kardiologii dotyczącego mechanizmów patofizjologicznych w ONS oraz zastosowania biomarkerów do oceny ryzyka umożliwiającego podejmowanie decyzji terapeutycznych. Stanowią nowatorski wkład do wiedzy w tej dziedzinie mogący być podstawą zastosowań praktycznych i dalszych badań.

III. Ocena dorobku naukowego

Habilitant jest autorem lub współautorem 29 publikacji (artykułów pełnotekstowych), z których 19 stanowią prace opublikowane w czasopismach medycznych z *Impact Factor* (*Eur Heart J*, *Eur J Heart Fail*, *Int J Cardiol*, *Pol Arch Med*).

Wewn, Kardiol Pol, J Cardiovasc Med). Jest pierwszym autorem 10 publikacji oryginalnych z IF i 5 publikacji poglądowych. Łączna punktacja publikacji Habilitanta wynosi: IF 88,307, MNiSW 521. Łączna liczba cytowań prac jego autorstwa wynosi 169, a Indeks Hirscha 7 według bazy Web of Science.

Na dorobek 71 publikacji składają się:

- 17 prac oryginalnych
- 2 opisy przypadków w czasopismach z IF
- 8 prac poglądowych, w tym 1 w czasopiśmie z IF
- 3 rozdziały w podręcznikach,
- 2 listy do redakcji w czasopismach z IF

Habilitant jest również autorem lub współautorem 9 doniesień na zjazdach międzynarodowych i 17 na krajowych (Dane na podstawie zestawienia Biblioteki Głównej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu 20.02.2019).

Zainteresowania, aktywność badawcza i publikacyjna dr n. med. Jana Biegusa, poza omówionymi jako osiągnięcie naukowe, skupiają się na następujących zagadnieniach:

1/ zaburzenia metaboliczne, dysfunkcja narządowa (wątroby, nerek, miokardium) oraz zaburzenia hemodynamiczne u chorych z niewydolnością serca.

Na szczególne podkreślenie w dorobku dr n.med. J. Biegusa zasługują prace, których Habilitant jest pierwszym autorem: Impaired hepato-renal function defined by the MELD XI score as prognosticator in acute heart failure. *Eur.J.Heart Fail.* 2016;18:1518-21; IF: 6.968 Pkt. MNiSW/KBN: 40.000; Liver function tests in patients with acute heart failure *Pol.Arch.Med.Wewn.* 2012;122:471-9 IF: 1.833 Pkt. MNiSW/KBN: 10.000; Zespoły sercowo-nerkowe u chorych z niewydolnością serca: patofizjologia, epidemiologia, znaczenie kliniczne. *Kardiol.Pol.* 2011;69:1181-8 IF: 0.515 Pkt. MNiSW/KBN: 13.000; Zastosowanie lewosimendanu u chorych z ostrą niewydolnością serca z objawami małego rzutu minutowego serca: opis serii przypadków. *Kardiol.Pol.* 2013;71:275-8, IF: 0.519, Pkt. MNiSW/KBN: 15.000; Clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality in 270 consecutive patients hospitalised due to acute heart failure in a single cardiology centre during one year. *Kardiol.Pol.* 2011;69:997-1005, IF: 0.515 Pkt. MNiSW/KBN: 13.000.

Istotny jest również udział Habilitanta jako współautora ważnych prac o znaczeniu międzynarodowym prowadzonych we wiodącym w Polsce ośrodku wrocławskim. Badania dotyczące znaczenia niedoboru żelaza w ONS (*Eur.Heart J.* 2014;35:2468-76 IF: 15.203 Pkt. MNiSW/KBN: 50.000), nowych biomarkerów niewydolności nerek oznaczanych w moczu (*Eur.J.Heart Fail.* 2017;19:760-7 IF: 10.683 Pkt. MNiSW/KBN: 40.000), oraz znaczenia prognostycznego dysfunkcji wielonarządowej w ONS (*Eur J Heart Fail* (2018) doi:10.1002/ejhf.1378 IF-10,683 Pkt. MNiSW/KBN: 40,000), weszły do klasycznej wiedzy o ONS.

2/ dotyczące chorób alergicznych oraz angiogenezy

We wcześniejszym okresie działalności naukowej Habilitant zajmował się zagadnieniem angiogenezy w chorobach sercowo-naczyniowych, w tym w chorobie tętnic obwodowych, będąc współautorem kilku prac. Uczestniczył także w badaniach nad patofizjologią zapalenia eozynofilowego oraz podłoża genetycznego astmy oskrzelowej.

Habilitant brał udział w projektach badawczych i grantach naukowych:

- wykonawca projektu badawczego MNiI Nr NN 519 654340 pt. „Komputerowy system analizy zmiennych klinicznych i biomarkerów do prognozowania rokowania krótko- i długoterminowego w populacji chorych z ostrą niewydolnością serca”. (2011-2014)
- współautor i współwykonawca projektu w ramach działalności statutowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 905 pt. "Stworzenie wielowymiarowego modelu biomarkerowego oceny chorych w okresie wypisu ze szpitala oraz wczesnego okresu poszpitalnego służącego stratyfikacji ryzyka chorych z ostrą niewydolnością serca." (2015-2017)

Recenzowanie publikacji w czasopismach:

- Kardiologia Polska
- European Journal of Heart Failure (wyróżnienie najlepszego młodego recenzenta (2015))

Członkostwo w Towarzystwach Naukowych:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK):
członek Sekcji Niewydolności Serca, Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej, Sekcji Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Resuscytacji;
sekretarz Oddziału Wrocławskiego PTK (2017-2019)
- European Society of Cardiology (ESC):
członek Acute Cardiac Care Association (ACCA), Heart Failure Association (HFA)

Habilitant otrzymał następujące nagrody za działalność naukową:

- Best (HOT-heart failure specialist of tomorrow) European Journal of Heart Failure Reviewer (2015)
- Nagroda I stopnia Polskiego Towarzystwa Internistów Polskich za najlepszą pracę oryginalną opublikowaną w Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej (2012)
- Nagroda I stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za cykl publikacji (2018)

Aktywność naukowa dr n. med. J. Biegusa jest tematycznie skoncentrowana i intensywna, co odzwierciedla znaczący *Impact Factor* i liczba cytowań. W dorobku Habilitanta dominuje tematyka znaczenia diagnostycznego i prognostycznego biomarkerów uszkodzenia narządowego w ONS. Na podkreślenie zasługuje podejście patofizjologiczne w prowadzonych badaniach.

Rozprawa habilitacyjna dr J. Biegusa jest oryginalnym opracowaniem ważnych problemów klinicznych. Praca świadczy o zdolności Autora do prowadzenia badań naukowych, dobrej znajomości zagadnień klinicznych, patofizjologicznych i laboratoryjnych dotyczących ONS, a także metod statystycznych.

Przedstawioną do oceny pracę dr J. Biegusa uważam za interesującą i wartościową. Osiągnięcie naukowe całkowicie spełnia kryteria rozprawy habilitacyjnej.

IV. Ocena działalności klinicznej, dydaktycznej i organizacyjnej

Dr n. med. Jan Biegus jest dobrze wykształconym lekarzem kardiologiem. Jego zainteresowania medyczne skupiają się wokół intensywnej terapii kardiologicznej, ratownictwa medycznego i resuscytacji. Pracuje w Oddziale Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Mechanicznego Wspomagania Krążenia w Centrum Chorób Serca, Kliniki Chorób Serca, Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Jest certyfikowanym instruktorem Zaawansowanych Zabiegów Resuscytacyjnych (ALS–Advanced Life Support) Europejskiej Rady Resuscytacji (ERC).

Od 2017 roku Habilitant jest nauczycielem akademickim na stanowisku adiunkta. Prowadzi ćwiczenia kliniczne i wykłady dla studentów Wydziału Nauk o Zdrowiu oraz Wydziału Lekarskiego (studia polsko- i angielskojęzyczne) Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Szkolił lekarzy, studentów medycyny, ratowników medycznych i pielęgniarki w ramach licznych kursów organizowanych pod patronatem ERC. Habilitant jest współautorem 8 prac poglądowych i 4 rozdziałów w podręcznikach, oraz tłumaczem z języka angielskiego 2 rozdziałów w podręczniku.

Dr J Biegus brał udział w konferencjach mających na celu propagowanie nauki:

- Cardiology Innovation Day (Wrocław 05.2018)
- Preceptorship "Niewydolność serca w praktyce klinicznej" (2018)
- Ostra niewydolność serca - współpraca intensywy i kardiologa (Wrocław 02.2018)

Habilitant był kierownikiem specjalizacji z kardiologii 1 lekarza w Ośrodku Chorób Serca 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

V. Wniosek końcowy

Podsumowując całokształt działalności naukowej, klinicznej i dydaktycznej oraz ocenę rozprawy habilitacyjnej stwierdzam, że dr n. med. Jan Biegus jest młodym, zdolnym i pracowitym lekarzem i badaczem. Habilitant łączy z powodzeniem doświadczenie i umiejętności lekarskie ze znajomością warsztatu naukowego. Moja opinia, zarówno o dorobku naukowym i dydaktycznym Habilitanta, jak i o samej rozprawie habilitacyjnej jest pozytywna.

Osiągnięcia dr n. med. Jana Biegusa spełniają 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, ze zmianami Dz. U. z 2005 r. Nr 164, poz. 1365, Dz. U. z 2010 r. Nr 96, poz. 620 i Nr 182, poz. 1228 oraz Dz. U. z 2011 r. Nr 84 poz. 455).

Przedstawiam zatem Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie dr n. med. Jana Biegusa do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



Warszawa, 25.11.2019

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Budaj
Klinika Kardiologii CMKP
abudaj@kkcmkp.pl