

Dr hab.n.med. Leon Drobnik  
Emer. Prof. Anestezjologii i I.T.  
Ul. Makuszyńskiego 14  
60-195 Poznań

Poznań, dnia 2 stycznia 2017r.

## RECENZJA

Pracy na stopień doktora nauk medycznych, zatytułowanej  
**Wartość prognostyczna monitorowania osoczowego stężenia  
Rozpuszczalnego receptora urokinazowego aktywatora  
Plazminogenu (suPAR) u chorych z udarem niedokrwiennym  
Mózgu**, autorstwa Pani lek. Katarzyny Śmiłowskiej ze Studium  
Doktoranckiego na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Lekarsko-  
Dentystycznym w Zabrze SUM w Katowicach.

Niedawne badania szczątków człowieka sprzed ponad 5000 lat, zmumifikowanych w temperaturze alpejskiego lodowca dowodzą, iż schorzenia dotyczyły człowieka od tysiącleci. Od tysiącleci też stosowane było właściwe dla danych czasów leczenie i od tysiącleci skuteczność leczenia pozostaje ograniczona. Człowiek okresu mezolitu, którego szczątki znaleziono w końcu lat dziewięćdziesiątych minionego stulecia, miał około 40-50 lat w chwili śmierci. Patolodzy stwierdzili kamice pęcherzyka żółciowego, płytki miażdżycowe w naczyniach i ślady nowoczesnego wtedy w Europie leczenia akupunkturą, którą stosowano w liniach i punktach znanych współcześnie tradycyjnej medycynie chińskiej jako miejsca typowe dla leczenia schorzeń wątroby i zespołów bólowych pleców.<sup>1,2</sup> Diagnoza i leczenie sprzed 5000 lat były odpowiednio do

---

<sup>1</sup> Pernter P, Bonatti G, Graefen A, Zink AR ; Radiological insights into the life and death of the Tyrolean Iceman, Journal of Archaeological Science 2011, 38 : 3425e3431

<sup>2</sup> 14. Deter-Wolf, Robitaille, Krutak, Galliot The World's Oldest Tattoos (2016). Journal of Archaeological Science: Reports doi:10.1016/j.jasrep.2015.11.007

możliwości dobrane. Pradawny Tyrolczyk zginął ostatecznie wskutek obrażeń spowodowanych kamiennym grotem strzały. Dzisiaj rzadko umiera człowiek ranny strzałą z łuku lub dzidą, ponieważ postęp technologiczny, jaki zachodził przez tysiące lat, ulepszył metody wzajemnego zabijania się. Ciągłe natomiast dotyczą człowieka choroby, podobne do tych z czasów naszych przodków i ciągle szuka człowiek sposobów zniesienia lub zmniejszenia ich skutków. W ostatnich latach schorzenia układu naczyń krwionośnych i choroby nowotworowe stanowią, prawie równolegle, dominujące przyczyny śmiertelności. Po nich, trzy zespoły przyczyn zgonów, to następstwa urazów, choroby układu oddechowego i udary mózgu.<sup>3</sup> Pomimo nagromadzenia wielu szczegółowych danych dotyczących zmian w układzie nerwowym i w całym organizmie człowieka w następstwie udarów niedokrwiennych mózgu, postęp skuteczności leczenia chorych po udarach, a zwłaszcza całkowite znoszenie lub takie ograniczanie ich skutków, by nie dopuścić do śmierci lub trwałego kalectwa, jest skromny. Badania nad mechanizmami, diagnostyką i leczeniem chorych, którzy doznali ostrego niedokrwienia mózgu, są nadal ważne i klinicznie bardzo potrzebne.

Obranie przez Panią lekarz Katarzynę Śmiłowską za temat rozprawy doktorskiej diagnostycznego znaczenia śledzenia zmian stężenia w osoczu chorych, w pierwszych dobach po udarze niedokrwiennym mózgu, rozpuszczalnego receptora urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR), uważam za ważne poznawczo i klinicznie.

Pani Dr Śmiłowska cel, sposób przeprowadzenia badań, uzyskane w nich wyniki i wyprowadzone na ich podstawie wnioski przedstawiła w postaci monograficznego opracowania. Opracowanie to decyzją Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach otrzymałem do zaopiniowania. Poniżej przedstawiam krótką ocenę części głównych opracowania oraz ocenę podsumowującą i wniosek do Wysokiej Rady Wydziału.

## **1. Redakcja opracowania**

Rozprawa doktorska, o tytule *Wartość prognostyczna monitorowania osocznego stężenia rozpuszczalnego receptora urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR) u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu* stanowi zwarte opracowanie osiemdziesięciu stron wydruku komputerowego w sztywnej oprawie. Karta tytułowa, obok danych o autorce, tytule i promotorach, zawiera notatkę o akceptacji przez promotora przewodu doktorskiego treści pracy za upoważniającą do dalszych etapów promocji naukowej. Za obejmującym 77 pozycji spisem treści następują wykaz użytych w pracy skrótów, spis 12 tabel oraz spis 30 zamieszczonych w monografii rycin. Tekst pracy zachowany jest w czteroczęściowym układzie klasycznym; wstęp, po którym następuje przedstawienie celu badań, opis metody badań, wyniki oraz zakończone wyprowadzeniem wniosków końcowych omówienie wyników badań. Spis cytowanego w pracy piśmiennictwa obejmuje 132 pozycje, głównie zagraniczne.

---

<sup>3</sup> National Center for Health Statistics.

Health, United States, 2015: With Special Feature on Racial and Ethnic Health Disparities. Hyattsville, MD. 2016.

Całość zamykają dwa streszczenia; w języku polskim i angielskim. Wydanie jest przyjazne dla czytającego, ze względu na czytelny układ tekstu oraz estetycznie rozmieszczonych w tekście tabel i rycin, ułatwiających czytającemu zrozumienie przekazywanych wiadomości.

## 2. Wprowadzenie do zagadnienia i przedstawienie celu pracy

Na siedemnastu stronach wstępu autorka krótko przedstawiła obecny stan wiedzy na temat istoty udarów mózgu, czynników ryzyka, diagnostycznego znaczenia zmian stężenia w osoczu rozpuszczalnego receptora urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR). Przedstawiła także zagadnienie zmian czynności układu odpornościowego w przebiegu obrażeń mózgowia. Dołączona została w zakończeniu wstępu skala udaru Narodowego Instytutu Zdrowia USA. Zasób informacji zawarty we wstępie pracy odzwierciedla współczesny stan wiedzy, z zauważalną niejednoznacznością interpretacji klinicznej danych doświadczalnych. Utrzymujące się niejasności w rozumieniu przyczyn i dynamiki zmian poudarowych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz współzależnych z nimi zmian systemowych, w tym układu odpornościowego człowieka, przemawiają za koniecznością kontynuowania dalszych badań. Z gąszczy różnych zmiennych wielkości mierzalnych, stwierdzanych u chorych po rozwinięciu się po niedokrwiennego uszkodzenia OUN, autorka wybrała jako prawdopodobny wskaźnik rokowniczy zmienność stężenia surowiczego receptora urokinazowego aktywatora plazminogenu. Postanowiła:

1. ocenić dynamikę zmian osoczowych suPAR u chorych w pierwszych 7 dniach po udarze niedokrwiennym,
2. porównać zmiany stężenia suPAR ze zmianami stanu chorych w badaniu neurologicznym,
3. ocenić zależności między zmianami suPAR a zmianami rutynowo stosowanych klinicznie wskaźników odczynu zapalnego; reaktywnego białka C (CRP) i liczby białych krwinek w próbach krwi obwodowej (L),
4. ocenić znaczenie rokownicze pomiarów suPAR co do następstw udarów, w porównaniu z dotychczas stosowanymi rutynowo wielkościami; oceną kliniczną (skala NIHSS) oraz oceną zmian stężeń CRP i L.

## 3. Chorzy i obrane sposoby badania

Sposób przeprowadzenia badań przedstawiła autorka pracy w rozdziale zatytułowanym *Materiał i metody*. Takie określenie stosowane jest powszechnie w publikacjach medycznych, i to nie tylko w Polsce, co jednakże dowodzi powszechnej zgody na lekceważenie człowieka jako osoby, a więc też jako objaw pogardy w stosunku do ludzi chorych. Jako recenzent spotykałem się często z określaniem badanych chorych jako *materiał* i zawsze budziło to mój sprzeciw. Jestem przekonany, że doktorantka szanuje swoich chorych, jednak możliwość wszczęcia pogardy do innego człowieka poprzez wieloletnie osvajanie ze słownictwem, świadczącym o przedmiotowym podejściu do ludzkiej osoby, wymaga naszej szczególnej uwagi i dbałości o sposób wyrażania się o innym człowieku. Tytuł rozdziału o sposobie badań brzmiałby lepiej w ujęciu – *Chorzy i metoda badań* albo *Badani i sposób przeprowadzenia badań*.

Rozdział zawiera zrozumiałe kryteria włączenia do badań i wykluczenia z badań. Badaniami zostało objętych osiemdziesięciu chorych, przyjętych z powodu niedokrwienego udaru OUN do Oddziału Neurologicznego szpitala w Pszczynie. Na cel i sposób przeprowadzenia badań autorka uzyskała zgodę Komisji Etycznej ŚUM w Katowicach. Mierzone były w 1, 3 i 7 dobie po wystąpieniu ostrego niedokrwienia OUN ; stan kliniczny według skali NHISS oraz stężenia osoczone suPAR, CRP i L. Wyniki badań autorka poddała ocenie statystycznej, posługując się zestawem odpowiednio dobranych testów. Za próg istotności zmian mierzonych wielkości przyjęła próg  $p \leq 0,05$  a w analizie AUC ROC przedział istotności mieścił się w zakresie 0,8 – 0.95.

#### **4. Wyniki badań**

Opis uzyskanych w badaniach wyników ilustruje 11 tabel i 31 czytelnych i przekonujących rycin. Estetyka prezentacji badań w tym rozdziale została zaburzona przez występujące w nim niezgodności. Z tabeli II na str. 26 wynika, że nadciśnienie tętnicze wystąpiło u 46% badanych, czyli mniej, niż u 40 spośród 80 chorych. Jednakże z tabeli IV na stronie 43 wynika, że chorych z nadciśnieniem tętniczym było 45 (ponad połowa) a bez 35. Podobnie jest w odniesieniu do danych o chorych z cukrzycą. Zgodnie z danymi tab. II, cukrzycę miało 31% chorych, natomiast w tabeli VII chorzy z cukrzycą i bez stanowili tworzyli dwie prawie równe grupy (41 vs. 39). Odsetek chorych z hipercholesterolemią wg. Tabeli II wynosił 56% badanych, ale w tabeli IX na str. 45 mniej niż połowa chorych, bo trzydziestu, ma hipercholesterolemię, natomiast 50 badanych ma prawidłowe stężenia cholesterolu. Rozbieżność danych w tabelach, z kolumnami na **tak** i na **nie** z tabeli, w której zebrane są wyjściowe informacje o grupie badanych chorych mogą budzić niepokój co do rzetelności przedstawionych wyników oraz dokonanych na ich podstawie obliczeń statystycznych i wyprowadzonych na tej podstawie wniosków.

Niepokój recenzenta budzi także stwierdzenie autorki pracy, że analizy AUC i ROC dokonano w „wyselekcjonowanej” grupie chorych. Nie ma mowy o tej grupie i metodzie selekcji w opisie metody badań. Czy analizy te przeprowadzono posługując się zbiorem danych tych chorych, którzy nie przeżyli? Konieczne byłoby tu wyjaśnienie zamieszczonego w tym rozdziale stwierdzenia. Z klinicznego punktu widzenia ciekawe i warte dalszego badania wydają się być dane zestawione w tabeli IX. Rozbieżność zmian stężeń suPAR i CRP wydaje się potwierdzać generalną odpowiedź organizmu, w której w stanach całościowego przesilenia organizmu maleje odczyn zapalny a narastają wykładniki krytycznego zmniejszenia odnowy energetycznej i przejawy rozpadu struktur komórkowych.

#### **5. Stosunek autorki badań do uzyskanych wyników**

Wyniki badań własnych autorka zestawiała z wynikami podobnych badań, przeprowadzonych w innych ośrodkach i przedstawionych w cytowanym przez autorkę w piśmiennictwie. Z przedstawionych wyników wyłania się obraz szybkiego nasilania się odpowiedzi obronnej na ostre niedokrwienne uszkodzenie części OUN, w której równolegle narastają stężenia mierzonych wykładników uszkodzenia (su PAR) oraz zapalnej odpowiedzi na to uszkodzenie (CRP, L) z jednej strony, a z drugiej strony, wyprzedzające zazwyczaj zmiany biochemiczne i strukturalne objawy

zaburzenia czynności układu nerwowego. Istotnym klinicznie jest stwierdzenie ciągłego zwiększania się stężenia we krwi suPAR w ciągu pierwszych siedmiu dni u chorych po niedokrwiennym udarze OUN. Ważnym jest też uwidocznienie równoległości narastania stężenia suPAR i pogarszania się uchwytne badania klinicznym, wyrażonym ilościowo w skali udarowej Narodowego Instytutu Zdrowia USA, stanu czynności układu nerwowego badanych chorych. Do podobnego jak autorka pracy wyniku doszli autorzy niedawno opublikowanej pracy, w której stwierdzono wyższe stężenia suPAR w surowicy krwi chorych po resuscytacji, u których większe było uszkodzenie OUN.<sup>4</sup> Dla doświadczonego klinicysty cennym wnioskiem z badań autorki pracy jest to, iż zmiany stężenia suPAR w surowicy chorych przebiegają równoległe do zmian czynnościowych, stwierdzanych badaniem klinicznym. Pozwala to przypomnieć o podstawowym znaczeniu starannego, często powtarzanego badania i oceniania stanu chorych, zwłaszcza w ostrych fazach zaburzeń homeostazy. Badanie w skali NHISS jest czasochłonne, ale czasochłonne jest też każde staranne badanie chorego. Dłuższy kontakt lekarza z chorym w stanie zagrożenia życia, pozwala na jego lepszą ocenę i ściślejsze wnioskowanie co do dynamiki zmian stanu chorego i możliwości dostosowanego do tych zmian leczenia. Badanie pracowniane jest tu cennym, obiektywizującym badaniem lekarskie uzupełnieniem. Zróznicowanie objawów uszkodzenia i stanu odpowiedzi zapalnej na to uszkodzenie wskazywać może na zachwianie równowagi energetycznej uszkodzenie-obrona. W uszkodzeniu OUN śmiertelny kryzys energetyczny nie dotyczy tylko części mózgu, w której odcięty został lub skrajnie zmniejszony dopływ utlenowanej krwi. Dotyczy on mózgowia i całego organizmu chorego ze względu na powstawanie i wpływ z obszaru niedokrwienia DAMP (damage associated molecular pattern) produktów rozpadu komórek powodujących mitochondropatie, podobną do wywołanej w sepsie. Nieswoiste zatrucie mitochondriów zmniejsza produkcję ATP i zwiększa, proporcjonalnie do zatrucia, odpowiedź zapalną.<sup>5</sup> Pani Dr Śmiłowska nawiązywała do dynamicznej odpowiedzi układu odpornościowego na ostre niedokrwienie OUN i wczesne zmiany po niedokrwienne, w tym na znaczenie układu limfocytarnego. Nie prowadziła jednak badań nad odpowiedzią limfocytarną na niedokrwienno-udarowy mózgu u badanych przez nią chorych a jedynie oceniała ilość krwinek białych we krwi chorych w 1, 3 i 7 dobie po udarze. Część dyskusji w omawianej pracy, poświęcona roli limfocytów u chorych w stanach ostrych niewydolności narządowych i układowych, choć interesująca, nie wiąże się ściśle z przeprowadzonymi i omawianymi badaniami. Ta część omówienia nie jest więc niezbędna. Można mieć tylko nadzieję, że autorka pracy znajdzie czas i energię na badanie zależności stan energetyczny – uogólniona odpowiedź zapalna chorych z ciężkimi obrażeniami mózgowia już w najbliższej przyszłości.

## **6. Zasadność wyprowadzonych wniosków**

Wnioski wyprowadzone z uzyskanych wyników badań, krytycznie odniesionych do wyników porównywalnych badań z innych ośrodków, przedstawionych w najnowszym

---

<sup>4</sup> Rana OR, Schröder JW, Koch A, Tacke F, Ralf i wsp. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR): Its relation to neurological outcome in patients with survived cardiac arrest, *IJC Metabolic & Endocrine* 2016, 12:8–13

<sup>5</sup> Singer M, The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure, *Virulence* 2014, 5:66–72

naukowym piśmiennictwie medycznym, są jasną odpowiedzią na postawione jako cel pracy pytania. Czterem pytaniom odpowiadają cztery wnioski, spójne z zasadniczą częścią wyników badań, przedstawionych w ocenianym tu opracowaniu.

## **7. Ogólna ocena pracy**

Praca Pani Lekarki Katarzyny Śmiłowskiej ***Wartość prognostyczna monitorowania osocznego stężenia rozpuszczalnego receptora urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR) u chorych z udarem niedokrwinnym mózgu,*** stanowiąca podstawę do postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych, stanowi zapis przejrzyście zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych. Badania nad wartością mierzenia w krwi chorych po udarze niedokrwinnym mózgu wykładnika uszkodzeń tkankowych i wczesnej odpowiedzi układu odpornościowego – suPAR, zostały odniesione do zmian w stanie klinicznym chorych i rutynowo mierzonych i ocenianych wskaźnikach uogólnionej odpowiedzi zapalnej. Postawionym czterem jasno celom badawczym odpowiadają cztery odnośne wnioski, uzasadnione wynikami badań, przedstawionymi w pracy. Praca napisana jest ładnym, zrozumiałym językiem polskim. Kilka bardzo drobnych usterek językowych ma charakter redakcyjny i nie wymaga omawiania, jako że nie zaburza istotnie zrozumiałości prowadzonego wywodu. Piśmiennictwo, do jakiego odnosiła się autorka jest nowe i właściwie dobrane. Wszystkie wykazane w spisie pozycje piśmiennicze są cytowane w pracy. Wartość zgrabnie zaplanowanego i zrealizowanego dzieła naukowego została zachwiana przez niezgodności danych, uzyskanych przez doktorantkę wyników badań. Ponieważ wartość każdej pracy naukowej zależy od jej wiarygodności, wyżej ocenianą pracę można będzie przyjąć jako pracę spełniającą warunki wymagane od prac naukowych, jeśli zostanie przedstawiony jednoznacznie czytelny, spójny, rzetelny zestaw wyników badań, uzasadniający wnioski końcowe. Jako recenzent i badacz w minionych latach, jestem świadom różnorodnych możliwości pomyłek i błędów, wynikających z pośpiechu redakcyjnego, technicznych błędów i zwykłego ludzkiego zmęczenia. W związku z powyższym w trybie warunkowym występuję o zgodę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego, pod warunkiem przedstawienia recenzentom i Wysokiej Komisji wiarygodnych wyjaśnień rozbieżności danych w opisie wyników badań i tak samo wiarygodnego przedstawienia ostatecznego zbioru danych i wyników obliczeń, potwierdzających końcowe wnioski pracy. Wyjaśnienia i sprostowania mogą być przedstawione najpóźniej w dniu obrony dysertacyjnej.

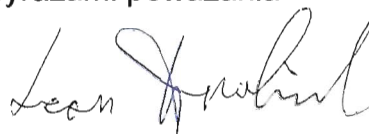
## **8. Wniosek recenzenta,**

Wyrażając moją wdzięczność Panu Dziekanowi i Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego z Wydziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, za powierzenie mi szacownej roli recenzenta pracy doktorskiej Pan Lek. Katarzyny Śmiłowskiej, stwierdzam, iż pod warunkiem wyjaśnienia i sprostowania przez autorkę pracy nieścisłości danych, wskazanych w recenzji, praca może być uznana za spełniającą wymagane od prac doktorskich kryteria.

Przy wymogu spełnienia wyżej przedstawionego warunku, stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w artykule 13 ustęp 1 ustawy z dnia 14 marca 2013 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595 późn.zm.).

W zawiązku z powyższym proszę Wysoką Radę Wydziału z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu medycznego w Katowicach wniosek o dopuszczenie Pani Koleżanki Lekarz Katarzyny Śmiłowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami poważania

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Leon Drobnik', written in a cursive style.

Prof. Dr Leon Drobnik