Ocena pracy doktorskiej mgr inż. Marty Stelmasiak

pt. 'Ocena zaburzeń wrodzonej odpowiedzi przeciwbakteryjnej u ciężko chorych z zakażeniami i niedożywieniem'

Przedstawiona do recenzji praca doktorska porusza ważne zagadnienie jakim jest diagnostyka i leczenia ciężko chorych pacjentów z ciężkim zakażeniem i/lub niedożywieniem w aspekcie wrodzonych zaburzeń odporności. Zagadnienie to jest bardzo aktualne, gdyż chorzy z sepsą to główna grupa pacjentów oddziałów intensywnej terapii, charakteryzująca się wysoką śmiertelnością. Precyzyjna diagnostyka tych chorych i szybka interwencja medyczna oparta na interwencji żywieniowej zwiększa szansę na ich wyleczenie.

Układ pracy jest typowy. Praca składa się z sześciu rozdziałów (wstępu, przeglądu piśmiennictwa, celu pracy, materiału i metody, omówienia wyników, dyskusji i wniosków), wykazu skrótów, piśmiennictwa, streszczenia w języku polskim i angielskim, spisu rycin i wykresów oraz załącznika (opinia KBET). Praca liczy 101 stron (główna część 79, załącznik, piśmiennictwo i aneks 22), 5 tabel i 19 rycin.

W rozdziale "Wstęp" Autorka omawia temat ciężkich zakażeń oraz zagrożenia z nimi związana. W rozdziale 'Przegląd piśmiennictwa' Autorka szczegółowo przedstawia obecnej stan wiedzy na temat ciężkich zakażeń, ich patomechanizmy, sposoby rozpoznawania. Bardzo dokładnie omawia wady i zalety poszczególnym metod diagnostycznych, w dodatku wiążąc je z patomechanizmami. Oba rozdział opracowane zostały przejrzyście i poprawnie.

Przedstawiając założenia i cel pracy Autorka podejmuje się zbadać związek pomiędzy zaburzeniami wrodzonej odpowiedzi przeciwbakteryjnej u ciężko chorych a zakażeniami i niedożywieniem, uważa zarazem, że dokładniejsze poznanie mechanizmów regulacji

wrodzonej odpowiedzi immunologicznej (pro- i przeciwzapalnej, przeciwbakteryjnej) w tej grupie chorych wymaga odpowiedzi na następujące pytania:

-czy w badanej grupie chorych występują istotne zaburzenia wrodzonej odpowiedzi immunologicznej?

-czy ciężkie zakażenia i niedożywienie mają istotny wpływ na badane parametry immunologiczne?

-czy badanie wybranych parametrów immunologicznych może mieć istotne znaczenie prognostyczne/diagnostyczne w ocenie ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań zwiększających śmiertelność?

Autorka podejmuje także próbę ustalenia praktycznej przydatności oceny stężenia niektórych białek we krwi obwodowej (IL-1Ra, TNF-α, sTNFR1, IL-6, IL-10, sTLR4, MyD88, A20, HSP70, HMGB1), jako potencjalnych wskaźników immunologicznych mogących mieć istotne znaczenie we wczesnej diagnostyce ciężkich zakażeń i niedożywienia.

W rozdziale Materiał i Metody Autorka prezentuje grupę chorych będącą przedmiotem jej pracy. Do grupy badanej włączono 163 chorych leczonych w OIT I i II Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii Warszawskiego Uniwersytety Medycznego (wiek średnio 57±18lat; 116M/47K) w latach 2014-2018. Spośród 163 chorych u 75 (46%) stwierdzono ciężkie zakażenia, u 51 (31%) zdiagnozowano sepsę, a u 24 (15%) wstrząs septyczny. Rozpoznanie ciężkich zakażeń oparto na kryteriach klinicznych z dodatkowym podejrzeniem lub potwierdzeniem zakażenia w przypadku sepsy i dodatkowym zaburzeniem czynności narządu w przypadku wstrząsu septycznego. Stan odżywienia oceniono z wykorzystaniem skali NRS 2002, zgodnie z którą podzielono chorych niedożywionych na 3 grupy (1-2 punkty w skali NRS 2002 – lekkie niedożywienie, 3-4 średnie nieodżywienie, 5-7 ciężkie niedożywienie). Grupę kontrolną stanowiło 48 zdrowych ochotników w podobnym przedziale wieku i płci, od których pobierano krew obwodową (osocze) do badań

immunologicznych. Zgodnie ze skalą NRS2002 stan odżywienia w grupie kontrolnej nie odbiegał od normy.

W dalszej części rozdziału Autorka dokładnie opisuje sposoby oznaczania białek (IL-1Ra, TNF-α, sTNFR1, IL-6, IL-10, sTLR4, MyD88, A20, HSP70, HMGB1) w osoczu krwi obwodowej oraz przedstawia założenia analizy statystycznej.

Projekt pracy badawczej należy ocenić wysoko. Założenia pracy zostały przygotowane prawidłowo, a odpowiedzi na zadawane pytania, przedstawione jako cele pracy, mają realne znaczenie kliniczne.

W rozdziale Omówienie Wyników Autorka przedstawia rezultaty swojej działalności. W grupie badanej odnotowano istotne odchylenia od normy. Najwyższe wartości notowano dla stężeń sTNFR1, IL-1Ra i IL-6 w osoczu. Istotnie podwyższone stężenia odnotowano także w badaniach TNF-α, sTLR4, natomiast wartości stężeń MyD88 i TNFAIP3/A20 były w porównaniu z normą, istotnie obniżone (dla wszystkich parametrów $p<0.05$). Stężenia pozostałych białek (IL-10, HSP70 i HMGB1) nie odbiegały od normy. Dla wszystkich oznaczanych białek nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą chorych z sepsą a chorymi ze wstrząsem septycznym. Istniały różnice pomiędzy grupą z ciężkimi zakażeniami a niedożywionymi. W celu oceny wartości prognostycznej oznaczanych białek porównano ich stężenia między grupą chorych, którzy przeżyli oraz zmarli w czasie leczenia w OIT (spośród całej grupy chorych). U chorych, którzy zmarli, stwierdzono istotnie wyższe stężenia (mediany w pg/ml) następujących białek: sTNFR1, IL-6, IL-10, HSP70 w porównaniu do chorych, którzy przeżyli. W celu oceny ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań i zgonu w oparciu o badane stężenia białek przeprowadzono analizy krzywych ROC dla wszystkich białek.

Podczas analizy zaburzeń stanu odżywienia a zmianami odporności stwierdzono istotne odchylenia od normy u wszystkich chorych niedożywionych w większości parametrów immunologicznych. Przeprowadzono również analizy w podgrupach.

Analizy własnych wyników autorka dokonała stosując prawidłowo dobrane testy statystyczne. Bardzo dokładnie i w sposób nie budzący wątpliwości przedstawione zostały porównania wyników poszczególnych badań; autorka przedstawiła je w formie rycin.

W swojej pracy Autorka udowodniła, że u chorych leczonych w OIT stwierdza się istotne zaburzenia wrodzonej odpowiedzi immunologicznej (pro- i przeciwzapalnej oraz przeciwbakteryjnej), ponadto, że ciężkie zakażenia oraz niedożywienie mają istotny wpływ na wybrane parametry immunologiczne. Zmiany stężeń badanych we krwi obwodowej białek mogą mieć istotne znaczenie diagnostyczne i prognostyczne w ocenie ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań oraz zgonu. Najbardziej skutecznym markerem w ocenie wczesnej odpowiedzi immunologicznej na ciężkie zakażenie i niedożywienie wydaje się być rozpuszczalny receptor typu 1 dla czynnika martwicy nowotworu (sTNFR1). Ocena stężenia białka sTNFR1 umożliwia także różnicowanie stopnia niedożywienia. Wyniki badań wskazują także, że zaburzenia stanu odżywienia mogą być niezależnym czynnikiem wpływającym na wyniki kliniczne.

Wczesna diagnostyka zaburzeń odporności i lepsze poznanie postępującego rozregulowania odpowiedzi immunologicznej, u chorych leczonych w OIT umożliwi postępowanie terapeutyczne wyprzedzające ciężkie powikłania i wpłynie na zmniejszanie śmiertelności.

W rozdziale 'Dyskusja ' Autorka dokonuje starannej analizy wyników własnych badań w świetle doniesień innych autorów. Podkreślenia wymaga fakt, że część zagadnień poddanych analizie w rozprawie doktorskiej mają charakter zupełnie pionierski, gdyż jak dotąd niewiele jest w piśmiennictwie podobnych opracowań. Godnym pochwały jest fakt, iż autorka nie poprzestaje jedynie na prostym opisaniu swoich wyników, ale próbuje również

znaleźć rozwiązania, które mogłyby przyczynić do poprawy wyników leczenia krytycznie chorych.

Na koniec pracy autorka formułuje wnioski. Wnioski sformułowane są poprawnie i wynikają z przeprowadzonej w pracy analizy i dyskusji.

Podsumowując przedstawioną do oceny rozprawę doktorską chciałbym zwrócić uwagę na kilka aspektów. Przede wszystkim przedmiot pracy dotyczy jednego z ważniejszych problemów współczesnej medycyny, jakim jest wczesna i precyzyjna diagnostyka sepsy i niedożywienia.. Po drugie, w pracy dokonano analizy metod diagnostycznych, które dotychczas na świecie były analizowane w niewielkim zakresie.

Praca napisana jest poprawnym zrozumiałym językiem, co świadczy o dojrzałości Doktorantki. W toku zaplanowanych i przeprowadzonych badań Autorka zrealizowała cele pracy i przedstawiła słuszne wnioski. Dobór literatury z uwzględnieniem pozycji najnowszego piśmiennictwa jest poprawny. Przeprowadzona dyskusja świadczy o znajomości i zrozumieniu poruszanych tematów. W całości praca doktorska stanowi obraz bardzo dobrej pracy i w pełni spełnia wymogi stawiane dla rozprawy doktorskiej.

Oceniając pozytywnie, tak pod względem formalnym jak i merytorycznym pracę doktorską mgr inż. Marty Stelmasiak pt. „Ocena zaburzeń wrodzonej odpowiedzi przeciwbakteryjnej u ciężko chorych z zakażeniami i niedożywieniem" mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Naukowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego Wydział Nauki o Zdrowiu o przyjęcie pracy i dopuszczenie Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnioskuję również o wyróżnienie niniejszej pracy doktorskiej.

prof. dr hab. n. med. Stanisław Klęk
specjalista chirurgii ogólnej i onkologicznej
Lekarz 3/60582

Skawina, 2019-10-11