

Toruń, 17 maja 2026 roku



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU

Prof. dr hab. n. med. Mateusz Jagielski

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej

Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika

Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera

ul. Św. Józefa 53-59

87-100 Toruń

**Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Natalii Emilii Olszewskiej
„Kolonizacja bakteryjna żółci jako potencjalnie modyfikowalny czynnik ryzyka
powikłań po pankreatoduodenektomii u chorych na raka głowy trzustki”**

Recenzja rozprawy doktorskiej została przygotowana na podstawie dostarczonej dokumentacji obejmującej zestaw załączników spełniających wymogi formalne zawarte w Ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018).

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska składa się z dwóch spójnych tematycznie publikacji:

1. Olszewska N, Guzel T, Śmigielska K, Paluszkiewicz P, Milner A, Podsiadły E, Słodkowski M. *Bile Bacterial Colonization Increases Risk of Postoperative Pancreatic Fistula and Worsens Overall Survival Following Pancreatoduodenectomy*. Journal of Clinical Medicine. 2026; 15(4):1566. <https://doi.org/10.3390/jcm15041566>
2. Olszewska N, Guzel T, Milner A, Paluszkiewicz P, Podsiadły E, Słodkowski M. *Should Preoperative Biliary Decontamination Be Considered to Minimize Morbidity and Mortality Following Pancreatoduodenectomy?* Antibiotics. 2026; 15(2):134. <https://doi.org/10.3390/antibiotics15020134>

Sumaryczny indeks oddziaływania (IF) publikacji będących przedmiotem rozprawy wynosi 7.5, przy punktacji ministerialnej równej 210. W obu publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem, a wkład Doktorantki w powstanie powyższych artykułów został oceniony wysoko przez pozostałych Współautorów.

Powyższe publikacje, będące podstawą rozprawy doktorskiej lekarz Natalii Olszewskiej stanowią załączniki wydrukowanej dysertacji. Całość rozprawy doktorskiej, oprócz wymienionych publikacji, zawiera wstęp, założenia i cel pracy, podsumowanie i wnioski oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

Główny temat doktoratu dotyczy nadal aktualnego zagadnienia, jakim jest próba określenia modyfikowalnych czynników ryzyka powikłań po pankreatoduodenektomii w grupie chorych z rakiem głowy trzustki. Każda próba identyfikacji modyfikowalnych czynników ryzyka powikłań jednej z najbardziej skomplikowanych operacji w chirurgii jamy brzusznej, jaką jest z całą pewnością pankreatoduodenektomia, może przyczynić się do poprawy wyników leczenia chirurgicznego, a w konsekwencji doprowadzić do poprawy wyników odległych chorych z gruczolakorakiem przewodowym trzustki. Rozprawa doktorska lekarz Natalii Olszewskiej ma olbrzymi walor praktyczny i jest idealną odpowiedzią potrzeby chirurgii pola żółciowo-trzustkowego. Tym bardziej cieszy fakt, że wyniki zawarte w rozprawie zostały już opublikowane w renomowanych czasopismach medycznych o zasięgu międzynarodowym.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że rozprawa doktorska lekarza Natalii Olszewskiej powstała w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, czyli w doskonałym ośrodku eksperckim zajmującym się chirurgią trzustki kierowanym przez Profesora Macieja Słodkowskiego, który jest Promotorem dysertacji lekarz Natalii Olszewskiej.

We wstępie Doktorantka w zwięzły i klarowny sposób wprowadza czytelnika w tematykę dysertacji wyjaśniając najważniejsze zagadnienia, które zostały szczegółowo omówione w kolejnych częściach rozprawy.

Cele i założenia pracy doktorskiej zostały przedstawione jasno i czytelnie. Głównym celem dysertacji była kompleksowa ocena znaczenia kolonizacji bakteryjnej żółci u chorych

z gruczolakorakiem przewodowym trzustki zlokalizowanym w głowie trzustki, poddanych pankreatoduodenektomii, ze szczególnym uwzględnieniem jej związku z występowaniem powikłań pooperacyjnych oraz przeżyciem odległym. Pozostałe cele to: charakterystyka profilu mikrobiologicznego żółci u chorych z rakiem głowy trzustki, określenie adekwatności stosowanej okołooperacyjnej profilaktyki antybiotykowej względem rzeczywistego profilu drobnoustrojów izolowanych z żółci oraz wskazanie potencjalnych kierunków optymalizacji postępowania okołooperacyjnego w zakresie okołooperacyjnej strategii antybiotykowej.

Powyższe cele znajdują odzwierciedlenie we wnioskach oraz zostały konsekwentnie zrealizowane w badaniach, których owocem są publikacje, będące podstawą rozprawy doktorskiej lekarz Natalii Olszewskiej. Zaprezentowane badania dostarczają nowych informacji w tematyce doktoratu. Osiągnięte rezultaty stanowią zestaw oryginalnych wyników naukowych, istotnie poszerzających obecną wiedzę dotyczącą kolonizacji bakteryjnej żółci jako potencjalnie modyfikowalnego czynnika ryzyka powikłań po pankreatoduodenektomii u chorych z rakiem głowy trzustki. Praca ma charakter poznawczy i została wykonana dużym nakładem pracy.

Realizacja cyklu publikacji wchodzących w skład rozprawy pozwoliła Doktorantce na sformułowanie szeregu wniosków stanowiących odpowiedź na pytania zawarte w celach dysertacji. Całość przeprowadzonych analiz pozwala sformułować wniosek, że bakteriobilia stanowi potencjalnie modyfikowalny czynnik ryzyka powikłań oraz niekorzystnego rokowania po pankreatoduodenektomii, a jej uwzględnienie w strategii postępowania okołooperacyjnego może potencjalnie prowadzić do poprawy zarówno wczesnych, jak i odległych wyników leczenia.

Nie znajduje żadnych uwag i uchybień, które mogłyby negatywnie wpłynąć na całościową ocenę rozprawy doktorskiej lekarz Natalii Olszewskiej. Jest to z całą pewnością wynikiem szczegółowych recenzji artykułów w procesie publikacji na łamach renomowanych czasopism medycznych. Badania przeprowadzone w ramach rozprawy są bardzo dobrze zaprojektowane. Cała rozprawa jest konsekwentnie przeprowadzonym projektem naukowym, który w logiczny i czytelny sposób analizuje zadany problem badawczy. Tym samym Doktorantka zaprezentowała się jako bardzo dobry naukowiec, który na podstawie dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych badań naukowych przedstawił oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a wyciągnięte wnioski można uznać za odkrywcze. Wszystko to stawia

Doktorantkę jako dojrzałego naukowca, który biegle porusza się w przedmiocie badań naukowych.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska stanowi cenny wkład do stanu obecnej wiedzy. Jest przykładem nowoczesnego przedstawiania wyników oryginalnych badań naukowych z uwzględnieniem współczesnego warsztatu badań klinicznych. Całość pracy może być przykładem rzetelnej rozprawy naukowej na stopień doktora nauk medycznych w nowoczesnym ujęciu. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Podsumowując, po zapoznaniu się z całą dokumentacją, z publikacjami stanowiącymi podstawę rozprawy doktorskiej, a także z pozostałym dorobkiem naukowym, zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarz Natalii Olszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska w formie cyklu oryginalnych doniesień naukowych opublikowanych w renomowanych czasopismach medycznych stanowi istotny wkład do stanu obecnej wiedzy i prezentuje wyjątkowo wysoki poziom naukowy. W związku z powyższym, w mojej opinii rozprawa doktorska lekarz Natalii Olszewskiej zatytułowana „Kolonizacja bakteryjna żółci jako potencjalnie modyfikowalny czynnik ryzyka powikłań po pankreatoduodenektomii u chorych na raka głowy trzustki” zasługuje na wyróżnienie. Wnioskuje do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lekarz Natalii Olszewskiej.

Z wyrazami szacunku,



Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc

Institute of Research on Tuberculosis and Lung Diseases

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Martusewicz-Boros,

Warszawa, 11.06.2026 r.

Kierownik III Kliniki Chorób Płuc
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc,

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Imię i nazwisko kandydata: **Lek. med. Natalia Przysucha**

Tytuł rozprawy doktorskiej: ***Ocena aktywności i stężenia chitynaz w różnych materiałach biologicznych u pacjentów z wybranymi chorobami układu oddechowego***

Promotor: **Prof. dr hab. n. med. Rafał Krenke**

Ocena formalna i struktura rozprawy

Przedstawiona do recenzji rozprawa ma typowy układ, składa się z 11 wyodrębnionych części (rozdziałów) zawartych na 88 stronach. W pracy zamieszczono kopie pozytywnych opinii Komisji Bioetycznej dotyczących przeprowadzonych badań oraz oświadczenia współautorów publikacji precyzujące ich wkład pracy.

Wykaz publikacji stanowiących fundament rozprawy doktorskiej obejmuje trzy pozycje (jedną pracę poglądową i dwie oryginalne):

1. **Przysucha N, Górka K, Krenke R.** *Chitinases and chitinase-like proteins in obstructive lung diseases - current concepts and potential applications.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020 Apr 23;15:885-899. (Praca poglądowa; Punktacja MEiN: 100; IF: 3,1).
2. **Przysucha N, Górka K, Maskey-Warzęchowska M, Proboszcz M, Nejman-Gryz P, Paplińska-Goryca M, Dymek B, Zagózdzon A, Krenke R.** *The role of chitinases in chronic airway inflammation associated with tobacco smoke exposure.* Cells. 2022 Nov 25;11(23):3765. (Praca oryginalna; Punktacja MEiN: 140; IF: 5,2).

3. **Przysucha N**, Paplińska-Goryca M, Górka K, Misiukiewicz-Stępień P, Młacki M, Cyran A, Krenke R. *Exploring CHIT1 and YKL-40 in tuberculous pleural effusion: Insights and implications*. Tuberculosis (Edinb). 2025 Dec;155:102692. (Praca oryginalna; Punkcja MEiN: 100; IF: 2,9).

Łączna punktacja MEiN cyklu wynosi 340 punktów, a sumaryczny wskaźnik Impact Factor (IF) to 11,2. Dorobek ten w pełni spełnia ustawowe wymogi formalne, jak i rygorystyczne rekomendacje Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. We wszystkich publikacjach Kandydatka jest pierwszym autorem. Analiza przedłożonych oświadczeń wskazuje na Jej kluczową i dominującą rolę w powstaniu tych prac, w szczególności w zakresie planowania badań, zbierania materiału klinicznego oraz opracowania manuskryptów.

Uzasadnienie podjęcia tematu i ocena warsztatu badawczego

Streszczenia w językach polskim i angielskim poprzedzone są spisem użytych skrótów. Wstęp zawiera rzeczowe wprowadzenie w tematykę oraz merytoryczne uzasadnienie podjęcia badań. Tematyka rozprawy jest niezwykle aktualna – poszukiwanie nowych biomarkerów w przewlekłych chorobach zapalnych układu oddechowego (POChP, astma, gruźlica) z wykorzystaniem chitynaz i białek chitynazopodobnych, co stanowi istotny kierunek współczesnej pulmonologii i immunologii klinicznej. Wybór tego obszaru świadczy o doskonałym rozeznaniu Kandydatki w nowoczesnych trendach diagnostycznych (m.in. remodeling dróg oddechowych, diagnostyka różnicowa wysięków opłucnowych).

Zastosowany warsztat badawczy zasługuje na wysoką ocenę. Doktorantka biegle i trafnie wykorzystwała techniki immunoenzymatyczne (ELISA) do oceny stężeń białek, badania immunohistochemiczne (IHC) do lokalizacji komórkowej białek w ziarniniakach oraz zaawansowane metody analizy danych. Grupy badawcze zostały dobrane rzetelnie, a włączenie adekwatnych grup kontrolnych (osoby palące i niepalące bez chorób płuc) podnosi wiarygodność uzyskanych wyników.

1. Cele pracy

Cele pracy zostały sformułowane precyzyjnie i znalazły bezpośrednie odzwierciedlenie w zastosowanej metodyce badawczej.

Główny cel rozprawy obejmował realizację następujących celów szczegółowych:

„1. Przegląd światowej literatury dotyczącej roli chitynaz w patogenezie i diagnostyce wybranych chorób układu oddechowego (m.in. astma i POChP) i określenie braków w aktualnej wiedzy dotyczącej powyższych biomarkerów.

2. Porównanie stężeń CHIT1 i YKL-40 oraz aktywności CHIT1 w płwocinie indukowanej u zdrowych ochotników, osób palących papierosy, bez stwierdzonej choroby układu oddechowego oraz pacjentów z POChP.
3. Ocena związków między stężeniem i aktywnością chitynaz, a wybranymi markerami stanu zapalnego (tj. całkowitej liczby komórek w płwocinie, liczby neutrofili, makrofagów, stężenia interleukiny 6 (IL-6), IL-8, IL-18 oraz MMP-9).
4. Analiza klasterowa pacjentów pozwalająca na wyznaczenie profili klinicznych badanych grup w kontekście ekspozycji na dym tytoniowy.
5. Ocena stężenia YKL-40 oraz CHIT1 w płynach z opłucnej o różnej etiologii, ze szczególnym uwzględnieniem gruźliczego wysięku.
6. Ocena ekspresji komórkowej chitynaz w bioptatach z opłucnej pacjentów ze zdiagnozowanym gruźliczym wysiękiem.
7. Oszacowanie wartości diagnostycznej CHIT1 i YKL-40 jako potencjalnych biomarkerów wysięku gruźliczego."

2. Omówienie i ocena wyników badań

- **Publikacja 1** stanowi gruntowny przegląd piśmiennictwa, systematyzujący wiedzę o ssaczach chitynazach i białkach chitynazopodobnych w kontekście chorób obturacyjnych, identyfikując jednocześnie luki w wiedzy, które stały się punktem wyjścia do badań własnych.
- **Publikacja 2** dowodzi, że dym tytoniowy indukuje wydzielanie chitynaz promujących przewlekły stan zapalny. Wykazano istotnie wyższe stężenia YKL-40 u chorych na POChP, korelujące z parametrami obturacji oskrzeli (FEV1) oraz nasileniem zapalenia neutrofilowego (IL-8, MMP-9).
- **Publikacja 3** przynosi niezwykle wartościowe dane z punktu widzenia diagnostyki klinicznej. Udowodniono, że stężenia YKL-40 i CHIT1 są istotnie wyższe w przebiegu gruźliczego zapalenia opłucnej (TPE), wykazując silną korelację z aktywnością deaminazy adenozy (ADA). Nowatorskim osiągnięciem jest stwierdzenie specyficznego profilu ekspresji w ziarniniakach gruźliczych (obecność YKL-40 przy braku CHIT1), co może stanowić istotne narzędzie w diagnostyce różnicowej z sarkoidozą.

3. Wnioski i piśmiennictwo

Wnioski końcowe zostały sformułowane w sposób zwięzły, odpowiadają celom pracy i domykają strukturę badawczą całego cyklu.

„1. Chitynazy wydają się uczestniczyć w patofizjologii chorób układu oddechowego, biorąc udział w procesach remodelingu, aktywacji procesu zapalnego i destrukcji miąższu płucnego. Nie ma, jednakże jednoznacznych i mocno udokumentowanych danych o ich dokładnej roli w powyższych procesach. Dostępne informacje uzasadniają prowadzenie dalszych badań nad skutecznością inhibitorów chitynaz w chorobach układu oddechowego.

2. Stężenie YKL-40 w płwocinie indukowanej jest istotnie wyższe u pacjentów z POChP w porównaniu z palaczami bez stwierdzonej choroby układu oddechowego i zdrowymi, niepalącymi ochotnikami. Co więcej, podwyższona wartość tego biomarkera jest związana ze zwiększonym stopniem utraty czynnościowej funkcji płuc (mierzonej jako FEV1% w.nal.).

3. Aktywność zapalna w drogach oddechowych w przebiegu ekspozycji na dym tytoniowy manifestuje się nie tylko wzrostem całkowitej liczby komórek w indukowanej płwocinie, liczbie neutrofili, makrofagów, ale również wzrostem stężeń i aktywności chitynolitycznej. Wniosek ten potwierdza pozytywna korelacja między stężeniem i aktywnością CHIT1 oraz stężeniem YKL-40 a stężeniem prozapalnych cytokin- IL-8 oraz MMP-9.

4. Pacjenci z POChP stanowią heterogenną grupę. Jedynie część z nich charakteryzuje się zwiększonym stanem zapalnym w drogach oddechowych, z podwyższonym jednocześnie stężeniem CHIT1 oraz YKL-40 oraz zwiększoną aktywnością chitynolityczną. Należy brać to pod uwagę przy ocenie rokowania oraz indywidualizacji terapii wobec określonego pacjenta w przyszłości.

5. Stężenie YKL-40 jest istotnie wyższe w płynie wysiękowym w stosunku do przesięku. Szczegółowa analiza pozwoliła stwierdzić, że stężenie YKL-40 jest istotnie wyższe w grupie płynów o etiologii gruźliczej, w stosunku do wysięków parapneumonicznych. Stężenie CHIT1 istotnie różniło się natomiast między pacjentami z wysiękiem gruźliczym a nowotworowym.

6. Analiza wzorca ekspresji chitynaz pozwoliła wykazać, że w ziarniniakach gruźliczych wykrywa się YKL-40 w cytoplazmie komórek nabłonkowych oraz komórek wielojądrzastych. Nie wykryto ekspresji CHIT1. Powyższy wzorec pozwala różnicować ziarniniaki gruźlicze od ziarniniaków sarkoidalnych.

7. Stężenie YKL-40 w płynie opłucnowym wykazuje stosunkowo wysoką wartość diagnostyczną w różnicowaniu gruźliczego zapalenia opłucnej od zapaleń opłucnej

o innej etiologii oraz koreluje z aktywnością deaminazy adenozynowej (ADA) w płynie opłucnowym.”

Zestawienie piśmiennictwa (62 pozycje w języku polskim) jest aktualne, adekwatne do tematyki i przygotowane wzorowo pod względem edytorskim (styl vancouver, numery DOI/PMID).

Uwagi redakcyjne i edytorskie

Z kronikarskiego obowiązku recenzenta muszę wskazać na pewne uchybienia edytorskie i nieścisłości, które rzutują na estetykę pracy, choć nie obniżają jej wysokiej oceny merytorycznej:

- Brak pełnego wykazu dorobku naukowego Kandydatki oraz brak określenia procentowego udziału w oświadczeniach współautorów (co pozwoliłoby jeszcze precyzyjniej określić Jej wkład naukowy).
- **Wykaz skrótów (str. 6-8):** Nadmiarowo użyto dwukrotnie tego samego rozwinięcia dla skrótów polskiego (POChP) i angielskiego (COPD). Należało również uzupełnić spis o brakujący skrót CHI3L1 (pojawiający się np. na str. 9 i 15). Niezrozumiałe jest umieszczenie skrótu CHIT1 na końcu spisu, poza kolejnością alfabetyczną.
- Zauważalna jest **niekonsekwencja w stosowaniu małych i wielkich liter** w skrótach medycznych, w szczególności powtarzający się błąd w zapisie interleukiny: stosowanie "il" (zamiast prawidłowego wielkiego "IL") – błąd obecny m.in. na str. 6, 10, 17, 19, 20, 21, 25, 62, 63, 67.
- **Błędy składniowe i językowe:** Niewłaściwa odmiana rzeczownika na str. 9 ("cykl [...] dwóch pracach oryginalnych" zamiast *prac oryginalnych*); brak symetrii w konstrukcji na str. 9 ("zarówno dane in vitro, dane z modeli..."); błędy w zapisie przedrostków i nawiasów (np. str. 9: "płuc- POChP" zamiast *płuc – POChP*). Literówki (np. str. 11: "steżeniem"; str. 14: "o roli i chitynaz w obturacyjnych chorób").
- **Jednostki:** Brak spójności w zapisie jednostek stężeń (ng/mL vs ng/ml vs ng mL na różnych stronach rozprawy).
- **Uwaga do tytułu podrozdziału (str. 14):** Doktorantka deklaruje we wstępie brak obszernego omówienia chitynaz w diagnostyce płynu z opłucnej z powodu mniejszej liczby danych. Warto jednak zaznaczyć, że rola tych białek jest szeroko badana w chorobach śródmiąższowych czy nowotworowych. Zdaniem recenzenta, tytuł rozdziału 4.2. zyskałby na precyzji, gdyby brzmiał: *Rola chitynaz w wybranych chorobach układu oddechowego*.

Uwagi metodologiczne i pytania do obrony

Lektura przedłożonej rozprawy, obok bezspornych walorów poznawczych, nasunęła mi również pytania i wątpliwości natury metodologicznej, do których proszę o odniesienie się przez Kandydatkę w trakcie publicznej obrony:

I. Metodyka i analiza statystyczna w Publikacji 2:

1. **Raportowanie modelu regresji:** Zastrzeżenia budzi model wielowymiarowej regresji logistycznej (Tabela 3). Zastosowano w nim niewłaściwe nazewnictwo, określając uzyskane wartości jako współczynniki korelacji (*r-Coefficient*), podczas gdy modele te szacują współczynniki beta. Co więcej, standardem jest prezentacja ilorazów szans (OR – *Odds Ratio*) wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności (95% CI). Brak tych parametrów utrudnia ocenę precyzji wpływu poszczególnych zmiennych.
2. **Ryzyko przeuczenia modelu (*overfitting*):** Całkowita próba w omawianym modelu wynosiła 43 osoby. Wprowadzenie aż sześciu zmiennych niezależnych przy tak małej liczebności prowadzi do zjawiska przeuczenia modelu. Może to skutkować sytuacją, w której uzyskane poziomy istotności stanowią artefakt matematyczny, a nie rzeczywistą zależność. Zaskakuje również całkowite pominięcie w modelu predykcyjnym zmiennych zakłócających, tak elementarnych jak wiek i płeć pacjentów. Proszę o komentarz do tych decyzji analitycznych.
3. **Analiza skupień (*double dipping*):** Oprócz zastrzeżeń do modelu regresji logistycznej, moje wątpliwości budzi również metodologia i interpretacja wyników analizy skupień (klasteryzacji hierarchicznej). Choć zastosowanie analizy klastrowej na próbie $N=43$ ma dużą wartość eksploracyjną, warto zauważyć, że obliczanie istotności statystycznej (wartości p w Tabelach 4–7) dla zmiennych, które wcześniej posłużyły do wyodrębnienia tych klastrów, niesie ze sobą ryzyko tzw. analizy cyrkularnej. Wyniki te należy zatem interpretować z ostrożnością, głównie w charakterze opisu wygenerowanych podgrup, a nie niezależnego testowania hipotez. Ponadto, wizualna analiza zaprezentowanego dendrogramu (Rycina 3) sugeruje możliwość wyodrębnienia trzech, a nie dwóch, głównych klastrów, stąd pytanie o zastosowane przez Autorów obiektywne kryteria odcięcia drzewa hierarchicznego. Wyłonienie Klastra 2, liczącego zaledwie 9 pacjentów nakazuje dużą ostrożność w uogólnianiu tego zjawiska jako odrębnego fenotypu zapalnego POChP populacji ogólnej.
4. **Kategoryczność wniosków:** W dyskusji stwierdzono, że model regresji "potwierdził" rolę YKL-40 jako czynnika ryzyka POChP. Zważywszy na wyżej wymienione ograniczenia statystyczne (stosunek wielkości grupy do liczby predyktorów), w opinii recenzenta zaprezentowane modele mają charakter

Konkluzje

Wszystkie wymienione powyżej uwagi, wynikające z obowiązku i życzliwości recenzenckiej, służą naukowej polemice i w niczym nie umniejszają znaczącego wkładu pracy własnej Kandydatki. Rozprawa doktorska, stanowiąca cykl trzech powiązanych tematycznie publikacji, skutecznie i oryginalnie rozwiązuje postawiony problem naukowy. Badania rzucają nowe światło na diagnostykę różnicową schorzeń układu oddechowego, oferując istotne implikacje kliniczne.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji praca dowodzi, iż Doktorantka posiada dojrzałość naukową, warsztat badawczy oraz wiedzę teoretyczną niezbędną do samodzielnego rozwiązywania złożonych problemów z zakresu medycyny klinicznej.

Ja, niżej podpisana stwierdzam, że recenzowana **Rozprawa doktorska lek. med. Natalii Przysuchy w pełni spełnia ustawowe warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2018 r. poz. 1668).**

W związku z powyższym składam wniosek do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Natalii Przysuchy do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

data sporządzenia recenzji

podpis recenzenta

11.czerwca 2026r

Katowice dnia 29.05.2026r.

Prof. dr hab. n. med. Sławomir Mrowiec
Kierownik Katedry i Kliniki Chirurgii Przewodu Pokarmowego
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Ocena rozprawy doktorskiej

lek. Natalii Emilii Olszewskiej

pt. *„Kolonizacja bakteryjna żółci jako potencjalnie modyfikowalny czynnik ryzyka powikłań po pankreatoduodenektomii u chorych na raka głowy trzustki.”*

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Natalii Olszewskiej jest cyklem dwóch prac powiązanych tematycznie i opublikowanych w recenzowanych czasopismach w 2026r., o łącznym współczynniku oddziaływania IF=7.50 i punktacji MNiSW=210,00. Doktorantka jest pierwszym autorem obu prac.

Przedstawiona rozprawa podzielona jest na 13 części: słowa kluczowe w języku polskim, słowa kluczowe w języku angielskim, podziękowania, wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, założenia i cel pracy, kopie opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski, opinia Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia wszystkich współautorów cyklu publikacji.

Rozprawa nie zawiera autoreferatu prezentującego osiągnięcia i zainteresowania naukowe doktorantki, informacji na temat aktywności w towarzystwach naukowych czy o udziale w konferencjach i stażach naukowych.

Recenzja rozprawy doktorskiej

pt. *„Kolonizacja bakteryjna żółci jako potencjalnie modyfikowalny czynnik ryzyka powikłań po pankreatoduodenektomii u chorych na raka głowy trzustki.”* obejmującej cykl dwóch publikacji oryginalnych:

1. Olszewska N, Guzel T, Śmigielska K, Paluszkiewicz P, Milner A, Podsiadły E, Słodkowski M. Bile Bacterial Colonization Increases Risk of Postoperative Pancreatic Fistula and Worsens Overall Survival Following Pancreatoduodenectomy. *J Clin Med*. 2026 Feb 16;15(4):1566. doi: 10.3390/jcm15041566. PMID: 41753253; PMCID: PMC12942132.
2. Olszewska N, Guzel T, Milner A, Paluszkiewicz P, Podsiadły E, Słodkowski M. Should Preoperative Biliary Decontamination Be Considered to Minimize Morbidity and Mortality Following Pancreatoduodenectomy? *Antibiotics (Basel)*. 2026 Jan 29;15(2):134. doi: 10.3390/antibiotics15020134. PMID: 41750432; PMCID: PMC12937456.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi cykl dwóch oryginalnych publikacji naukowych dotyczących kolonizacji bakteryjnej żółci jako czynnika ryzyka powikłań po pankreatoduodenektomii. Tematyka pracy ma istotne znaczenie kliniczne - odsetek ryzyka powikłań po pankreatoduodenektomii jest stale wysoki, a analiza potencjalnie modyfikowalnego czynnika ryzyka powikłań może przyczynić się do zmniejszenia częstości ich występowania oraz poprawy wyników leczenia pacjentów. Wartość naukową rozprawy doktorskiej podnosi fakt doboru jednolitej grupy obejmującej wyłącznie pacjentów z rozpoznaniem gruczolaka przewodowego trzustki poddanych pankreatoduodenektomii.

Publikacja 1

W pierwszej pracy autorzy ocenili wpływ bakteriobalii na ryzyko wystąpienia przetoki trzustkowej oraz przeżycie całkowite pacjentów z PDAC poddawanych pankreatoduodenektomii. Dobór analizowanych punktów końcowych należy uznać za trafny z klinicznego punktu widzenia.

Szczególnie wartościowa jest analiza związku kolonizacji bakteryjnej żółci z POPF, która pozostaje jednym z najczęstszych i najpoważniejszych powikłań po pankreatoduodenektomii. Ze względu na istotne trudności terapeutyczne związane z leczeniem tego powikłania, poszukiwanie jego potencjalnie modyfikowalnych czynników ryzyka ma istotne znaczenie kliniczne i może przyczynić się do poprawy wyników leczenia chirurgicznego.

Cenną część badania stanowi analiza bakteriologiczna, ponieważ jest istotnym źródłem danych epidemiologicznych dotyczących częstości kolonizacji żółci przez poszczególne drobnoustroje. Na szczególną uwagę zasługują również przeprowadzone analizy lekooporności, które mogą stanowić podstawę do dalszych rozważań nad optymalizacją i indywidualizacją

antybiotykoterapii okołooperacyjnej.

W przytoczonej pracy autorzy wykazują zależność pomiędzy kolonizacją bakteryjną żółci a występowaniem przetoki trzustkowej. W interpretacji analizy jednoczynnikowej zwracają uwagę na wyższy odsetek przetok trzustkowych typu B w grupie pacjentów z bakteriobią oraz dużą wielkość efektu, zaznaczając, że estymacja jest nieprecyzyjna. Takie sformułowanie, chociaż metodologicznie i statystycznie jest zasadniczo poprawne, niesie ryzyko nadinterpretacji - czytelnik może odnieść wrażenie, że istnieje rzeczywisty efekt, mimo że analiza nie wykazała istotności statystycznej. Przy przedstawionym wyniku ($OR = 5.11$, $95\% CI = 0.65-40.30$, $p=0.088$) estymacja punktowa rzeczywiście wskazuje na dużą wielkość efektu, jednak bardzo szeroki przedział ufności obejmuje zarówno brak związku, jak i bardzo silny efekt. W tej sytuacji interpretacja wyniku powinna być bardziej ostrożna i akcentować przede wszystkim niską precyzję estymacji oraz brak osiągnięcia istotności statystycznej, a nie wielkość efektu - istnieje jedynie sygnał możliwej asocjacji.

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że pacjenci skolonizowani przez bakterie oporne (BRM) charakteryzowali się istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia przetoki trzustkowej typu C. Wykazana zależność może stanowić podstawę do dalszych badań nad śródoperacyjną oceną żółci jako narzędziem stratyfikacji ryzyka oraz skłaniać do rozważań nad modyfikacją i koniecznością indywidualizacji postępowania okołooperacyjnego u chorych skolonizowanych przez bakterie oporne.

W analizie wieloczynnikowej autorzy wykazali związek bakteriobii z wystąpieniem klinicznie istotnej przetoki trzustkowej oraz kolonizacji żółci przez bakterie oporne z wystąpieniem przetoki typu C. W części metodologicznej brakuje informacji dotyczących strategii budowy modelu regresji wieloczynnikowej, w tym kryteriów wyboru zmiennych uwzględnionych w analizie. Poważnym ograniczeniem analizy jest nieuwzględnienie części klasycznych, dobrze zwalidowanych czynników ryzyka POPF, takich jak miękka konsystencja mięszu trzustki, mała średnica przewodu trzustkowego, czy śródoperacyjna utrata krwi. Parametry te są uznawane za jedne z najsilniejszych predyktorów POPF, dlatego ich nieuwzględnienie może ograniczać wiarygodność wniosków dotyczących wpływu bakteriożółci. Autorzy słusznie ograniczyli liczbę zmiennych uwzględnionych w modelu ze względu na niewielką liczbę zdarzeń i ryzyko overfittingu. Jednak lepszym rozwiązaniem mogłoby być użycie walidowanego narzędzia złożonego, takiego jak fistula risk score (FRS), co pozwoliłoby poprawić kontrolę czynników zakłócających bez nadmiernego obciążania modelu.

Kolejnym wnioskiem z pracy jest istotnie gorsze przeżycie całkowite u pacjentów z dodatnimi

posiewami żółci w porównaniu z pacjentami z ujemnymi posiewami. Badanie potencjalnego wpływu kolonizacji bakteryjnej żółci na przeżycie całkowite pacjentów stanowi interesujący kierunek badań, wykraczający poza standardowo analizowane czynniki prognostyczne. Konieczna jest jednak pogłębiona analiza uwzględniająca wpływ wystąpienia powikłań pooperacyjnych - w tym związanych z bakteryjną kolonizacją żółci - na możliwość wdrożenia oraz czas rozpoczęcia leczenia uzupełniającego.

Publikacja 2

Druga praca wchodząca w skład cyklu stanowi rozwinięcie wcześniej przeprowadzonych badań. Opiera się na tej samej kohorcie pacjentów co Publikacja 1, jednak poszerza analizę o praktyczne implikacje wynikające z uzyskanych wcześniej obserwacji, koncentrując się na analizie lekooporności oraz optymalizacji okołoperacyjnej antybiotykoterapii. Autorzy pracy ponownie wskazują, że dodatnie posiewy żółci pobrane śródoperacyjnie wiążą się z gorszym przebiegiem pooperacyjnym (większa częstość POPF, zakażeń miejsca operowanego) oraz wyższą śmiertelnością długoterminową. Analizę pogłębiają o stratyfikację wyników według rodzaju izolowanych drobnoustrojów. Na uwagę zasługuje fakt, że w analizie podgrup istotny związek z występowaniem CR-POPF stwierdzono jedynie dla bakterii beztlenowych. Kolejnym istotnym elementem pracy jest analiza przeżycia uwzględniająca potencjalny efekt modyfikujący ciężkości powikłań pooperacyjnych. Wykazano, że bakteriobilia niekorzystnie wpływa na przeżycie całkowite, przy czym zależność ta dotyczy wyłącznie chorych z ciężkimi powikłaniami pooperacyjnymi. Wyniki te wskazują na istotną współzależność między obecnością bakteriobilii a nasileniem powikłań pooperacyjnych w kształtowaniu rokowania po pankreatoduodenektomii, co podkreśla potencjalną rolę kolonizacji bakteryjnej żółci jako czynnika pogarszającego wyniki leczenia u pacjentów z ciężkimi powikłaniami.

W dalszej części publikacji autorzy przedstawiają szczegółową analizę profilu antybiooporności izolowanych z żółci drobnoustrojów. Wykazano, że bakterie kolonizujące żółć często charakteryzują się opornością na cefalosporyny, przy najwyższej wrażliwości na piperacylinę z tazobaktamem. Choć podobne obserwacje były już wcześniej sygnalizowane w piśmiennictwie, wartością pracy pozostaje przedstawienie rzeczywistego profilu antybiooporności bakterii żółciowych w lokalnej populacji pacjentów, co zwiększa jej potencjalną użyteczność kliniczną. W kolejnym etapie autorzy przeprowadzili analizę empirycznego pokrycia antybiotykowego, oceniając potencjalną skuteczność różnych kombinacji dwóch antybiotyków wobec wyizolowanych

drobnoustrojów. Wykazano, że schematy oparte na amoksycylinie z kwasem klawulanowym w skojarzeniu z gentamycyną lub meropenemem charakteryzują się istotnie szerszym spektrum działania w porównaniu z modelem odzwierciedlającym standardową profilaktykę okołoperacyjną. Wynik ten ma istotne znaczenie praktyczne i może wskazywać na potrzebę indywidualizacji antybiotykoterapii u chorych z kolonizacją bakteryjną żółci. Jednocześnie należy podkreślić, że są to dane modelowe, które wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach.

Podsumowanie

Przedstawione publikacje są spójne i pozostają zgodne z tematyką rozprawy doktorskiej. Publikacja 1 koncentruje się na wykazaniu związku pomiędzy kolonizacją żółci a ryzykiem powikłań pooperacyjnych oraz przeżyciem odległym, natomiast Publikacja 2 rozwija te obserwacje poszerzając analizę mikrobiologiczną i analizując potencjalne implikacje kliniczne dotyczące optymalizacji antybiotykoterapii okołoperacyjnej.

Ograniczenia pracy wynikają z jej jednośrodkowości, a tym samym relatywnie niewielkiej liczebności próby oraz retrospektywnego modelu analizy, co stanowi typowe limitacje w tego typu badaniach. Jednocześnie taka konstrukcja badania sprzyja większej homogenności analizowanej populacji. Najistotniejszym aspektem, który znacząco wpływa na możliwość interpretacji części uzyskanych wyników, jest brak opisu strategii doboru zmiennych do analizy wieloczynnikowej oraz nieuwzględnienie niektórych klasycznych czynników ryzyka POPF.

Moim zdaniem pomimo tych uwag praca doktorska stanowi istotny wkład w rozwój wiedzy dotyczącej roli kolonizacji bakteryjnej żółci u pacjentów poddawanych pankreatoduodenektomii, poruszając problem stosunkowo nowy i nadal nie w pełni ugruntowany w piśmiennictwie dotyczącym tego zagadnienia.

Wartościowymi aspektami pracy są szczegółowa analiza bakteriologiczna wraz z oceną empirycznego pokrycia antybiotykowego, a także analiza powikłań i przeżycia w podgrupach pacjentów skolonizowanych przez bakterie oporne oraz w zależności od rodzaju izolowanych drobnoustrojów. Na szczególną uwagę zasługuje również ocena wpływu dodatnich posiewów żółci nie tylko na wyniki krótkoterminowe, ale także na przeżycie całkowite. Prace generują istotne hipotezy badawcze wymagające dalszej weryfikacji w badaniach prospektywnych.

Wniosek końcowy

Rozprawa pt. *„Kolonizacja bakteryjna żółci jako potencjalnie modyfikowalny czynnik ryzyka powikłań po pankreatoduodenektomii u chorych na raka głowy trzustki.”* przygotowana pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Macieja Słodkowskiego oraz dr n. med. Tomasza Guzela jako promotora pomocniczego zawiera oryginalne wnioski dotyczące nowego obszaru w chirurgii ogólnej i onkologicznej oraz bakteriologii. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r., poz. 1668), w związku z czym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Natalii Emilii Olszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.