



## KLINIKA MEDYCYNY RATUNKOWEJ UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W BIAŁYMSTOKU

ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok

Tel. 85-686-50-20 - Kierownik,

tel/fax 85-686-50-18 – Sekretariat

e-mail: [medrat@umb.edu.pl](mailto:medrat@umb.edu.pl)

<http://www.medycyna-ratunkowa.com/>



Białystok, 2018-07-16

Ocena rozprawy doktorskiej mgr inż. Anety Małgorzaty Binkowskiej pt.: „ Znaczenie wybranych wskaźników immunologicznych w ocenie ryzyka ciężkich powikłań septycznych u chorych po rozległych urazach.”

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia wskaźniki śmiertelności pourazowej są nadal bardzo wysokie i mają tendencję wzrostową. Kluczową rolę w reakcji układu odpornościowego na uraz i zakażenie mają zaburzenia wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, które mogą zwiększać ryzyko ciężkich powikłań. Mechanizm tych zaburzeń jest wieloczynnikowy i nadal mało poznany. Zmieniające się koncepcje wczesnej odpowiedzi zapalnej SIRS i CARS, poszerzone o badania genetyczne wskazują, że nadmierna ekspresja genów i zwiększona produkcja mediatorów odpowiedzi immunologicznej są jedną z podstawowych przyczyn pourazowego zespołu MODS i wzrostu śmiertelności. Towarzyszące zwiększonej produkcji cytokin wyczerpanie zasobów energetycznych prowadzi do immunosupresji i zespołu PICS. Wczesna diagnostyka zaburzeń odporności oraz lepsze poznanie wczesnej odpowiedzi odpornościowej na uraz, mogą istotnie obniżyć częstość powikłań, czas hospitalizacji i śmiertelność. Dlatego też podjęcie badań mających na celu lepsze poznanie mechanizmów wczesnej odpowiedzi odpornościowej na uraz, w tym ustalenie przebiegu reakcji pro- i przeciwzapalnej oraz odróżnienie odpowiedzi fizjologicznej od patologicznej, tj. tej zwiększającej ryzyko powikłań, uważam za niezwykle cenną inicjatywę badawczą, mogącą mieć istotne walory naukowo-poznawcze oraz jeszcze większą wartość praktyczną.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska składa się z części zasadniczej, stanowiącej dysertację, uzupełnionej o pełne teksty 3 publikacji prezentujących przegląd piśmiennictwa dotyczącego tematu pracy oraz metodykę i uzyskane wyniki badań. Całość obejmuje 67 stron edycji komputerowej (bez załączników), w której zawarte są wszelkie elementy niezbędne do analizy osiągnięcia naukowego, jakim jest niewątpliwie recenzowana



## KLINIKA MEDYCYNY RATUNKOWEJ UNIwersytetu Medycznego w Białymstoku

ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok

Tel. 85-686-50-20 - Kierownik,

tel/fax 85-686-50-18 – Sekretariat

e-mail: [medrat@umb.edu.pl](mailto:medrat@umb.edu.pl)

<http://www.medycyna-ratunkowa.com/>



dysertacja, tj. Streszczenie pracy w języku polskim i angielskim, Przegląd aktualnego piśmiennictwa, określenie Celu pracy, omówienie Materiału i metodyki, przedstawienie uzyskanych Wyników, ich Dyskusję wraz z Wnioskami oraz cytowane w pracy Piśmiennictwo. W formie załączników Autorka uzupełniła rozprawę o 3 wspomniane powyżej publikacje w pełnym brzmieniu. Jest to dość nowatorska forma przedstawienia rozprawy doktorskiej, ale w mojej ocenie znacząco podnosząca wartość naukową dysertacji.

W rozdziale Przegląd aktualnego piśmiennictwa Autorka w sposób wyczerpujący opisuje hipotetyczny model odpowiedzi prozapalnej (SIRS) i przeciwzapalnej (CARS) na uraz i zakażenie, które prowadzić mogą do niewydolności wielonarządowej (MODS). Doktorantka wykazała się znajomością piśmiennictwa krajowego i światowego, umiejętnie wydobywając te momenty, które były niezbędne do uzasadnienia podstaw teoretycznych Jej pracy i wyboru metod badawczych.

Powyższe dane stały się przesłanką do podjęcia badań mających na celu lepsze poznanie mechanizmów wczesnej odpowiedzi odpornościowej na uraz, w tym ustalenie przebiegu reakcji pro- i przeciwzapalnej oraz odróżnienie odpowiedzi fizjologicznej od patologicznej zwiększającej ryzyko powikłań. W oparciu o badane parametry (ocena stężeń wybranych cytokin pro- i przeciwzapalnych we krwi obwodowej: IL-6, IL1Ra, TNF-alfa i sTNFR1), podjęto próbę wyznaczenia wskaźników immunologicznych, które mogą mieć praktyczne znaczenie w ocenie ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań pourazowych. Cele pracy zostały przedstawione precyzyjnie.

Z rozdziału Materiał i metodyka wynika, że badaniami objęto grupę 51 chorych, w tym 39 mężczyzn i 12 kobiet, w wieku 18-80lat, średnio  $41,40 \pm 16,53$ , przyjmowanych do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego (SOR) Szpitala Bielańskiego i Praskiego z powodu urazu. Całą grupę chorych, w zależności od ciężkości stanu i rozległości urazu, podzielono na dwie podgrupy. Do grupy A (n=23) włączono chorych z  $ISS \geq 20$  punktów, a do grupy 8 (n=28) chorych z  $ISS < 20$  punktów. Spośród badanej grupy chorych kryteria włączenia do badań immunologicznych spełniało 32 chorych, w tym z grupy A n=20 ( $ISS \geq 20$ ) i z grupy 8 n=12 ( $ISS < 20$ ), u których za pomocą testów ELISA, wykonano oznaczenia stężeń cytokin pro-i przeciwzapalnych (IL-6, IL-1Ra, TNF-alfa i sTNFR-1) w momencie



## KLINIKA MEDYCYNY RATUNKOWEJ UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W BIAŁYMSTOKU

ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok

Tel. 85-686-50-20 - Kierownik,

tel/fax 85-686-50-18 – Sekretariat

e-mail: [medrat@umb.edu.pl](mailto:medrat@umb.edu.pl)

<http://www.medycyna-ratunkowa.com/>



przyjęcia na SOR, a następnie w 3, 6, 12 i 24 godzinie hospitalizacji. Grupę kontrolną dla badań immunologicznych stanowiło 20 zdrowych ochotników w podobnym przedziale wieku i płci. Monitorowanie kliniczne obejmowało następujące parametry: rodzaj urazu i leczenia, w tym liczbę operacji/reoperacji, rodzaj i liczbę powikłań, czas hospitalizacji, czas leczenia respiratorem oraz śmiertelność. U wszystkich chorych wykonywano rutynowe badania laboratoryjne. Wyniki badań opracowano statystycznie z wykorzystaniem techniki komputerowej.

Przeprowadzone badania wykazały, że główną przyczyną wystąpienia urazów wielonarządowych były wypadki komunikacyjne i upadki z wysokości. Spośród 51 chorych - 33 wymagało hospitalizacji powyżej 24 godzin, w tym 6 chorych leczono w oddziale intensywnej terapii (OIT). Natomiast spośród 32 chorych, z badaniami immunologicznymi, 22 wymagało hospitalizacji powyżej 24 godzin. W grupie A ( $ISS \geq 20$ ) u 13 chorych wystąpiły ciężkie powikłania, w tym 5 pacjentów zmarło. W grupie B ( $ISS < 20$ ) powikłania wystąpiły jedynie u 3 chorych. Najczęściej notowano niewydolność oddechową oraz powikłania infekcyjne. Chorzy, u których wystąpiły powikłania mieli istotnie wyższą wartość punktacyjną ISS niż osoby, u których powikłań nie stwierdzono. W porównywalnych grupach chorych stwierdzono istotne różnice w stężeniach cytokin oraz zaburzenia dynamiki wczesnej odpowiedzi immunologicznej na uraz i powikłania w badanych przedziałach czasowych. W grupie A u chorych z ciężkimi urazami wyjściowe stężenia IL-6, sTNFR1, IL-1Ra w momencie przyjęcia na SOR były, w porównaniu z normą, istotnie podwyższone i utrzymywały się na istotnie podwyższonym poziomie do 6h obserwacji. Natomiast w grupie B wyjściowe stężenia tych cytokin w porównaniu z normą nie były istotnie podwyższone. Obserwacja dynamiki zmian odpowiedzi na uraz i towarzyszące zakażenie oraz powikłania wykazała, że najwyższe wartości IL-6 w grupie A występują w 3 godzinie hospitalizacji i są one istotnie wyższe w porównaniu ze stężeniem tej cytokiny w grupie B mierzonym w tym samym punkcie czasowym. Najwyższe wartości sTNFR1 w grupie A występowały w czasie pierwszego badania po przyjęciu na SOR. Natomiast w grupie B, u chorych z lżejszym urazem, wartość stężenia sTNFR1 we wszystkich pomiarach czasowych, nie różniła się istotnie w porównaniu z normą a najwyższe stężenie w tej grupie notowano w 3 godzinie



## KLINIKA MEDYCYNY RATUNKOWEJ UNIwersytetu Medycznego w Białymstoku

ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok  
Tel. 85-686-50-20 - Kierownik,  
tel/fax 85-686-50-18 – Sekretariat  
e-mail: [medrat@umb.edu.pl](mailto:medrat@umb.edu.pl)

<http://www.medycyna-ratunkowa.com/>



hospitalizacji. Dalsza obserwacja dynamiki odpowiedzi na uraz i powikłania wykazała, że najwyższe stężenia IL-1Ra w obu grupach chorych występują w 3 godzinie hospitalizacji. Ocena stężeń TNF-alfa w porównywalnych grupach chorych (A vs. B) wykazała, że wyjściowe wartości stężeń tej cytokiny w obu grupach chorych nie były istotnie podwyższone w porównaniu z normą. Najwyższe stężenia TNF-u występują w 3 godzinie hospitalizacji dla grupy A, a dla grupy B, nieco później, w 6 godzinie hospitalizacji. Analiza statystyczna wykazała, że u chorych z powikłaniami p̄urazowymi (C+) stężenie IL-6 było istotnie wyższe w porównaniu z osobami bez powikłań (C-) w 3 godzinie obserwacji, podczas gdy wyjściowe wartości nie różniły się istotnie. W grupie chorych z powikłaniami stężenie sTNFR1 i IL-1Ra było istotnie wyższe w porównaniu z osobami bez powikłań (C-) w 0 i 3 godzinie obserwacji. Stężenie TNF-alfa w grupie chorych z powikłaniami nie różniło się istotnie w porównaniu z grupą bez powikłań. U osób, które zmarły stwierdzono gwałtowny wzrost wszystkich badanych parametrów w 3 godzinie obserwacji. Korelacja rho-Spearmana wykazała istotną statystycznie dodatnią zależność pomiędzy wyjściowymi stężeniami badanych parametrów a wartościami skali ISS: IL-6, sTNFR1, i IL-1Ra i TNF-alfa. Wysoką czułość diagnostyczną obliczoną z krzywych ROC stwierdzono dla stężeń badanych cytokin: IL-6, IL-1Ra, TNF-alfa i sTNFR1. W porównywalnych grupach chorych z badaniami immunologicznymi (A vs. B oraz C+ vs. C-) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla wieku i płci chorych. Jedynie w grupie najciężej chorych (grupa A) poziom ISS istotnie korelował z wybranymi wynikami badań laboratoryjnych: hematokrytem, stężeniem hemoglobiny, liczbą erytrocytów, poziomem glikemii oraz wartością pH krwi, ale tylko w pierwszych godzinach hospitalizacji. Zmiany wybranych parametrów były na zbliżonych poziomach w różnych odstępach czasu, niezależnie od badanej grupy.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka sformułowała 5 wniosków, które są odpowiedzią na zadania postawione w celu rozprawy, a mianowicie, że w grupie chorych po rozległych urazach z powikłaniami i z patologiczną reakcją zapalną, najwyższe stężenia cytokin pro- i przeciwzapalnych występują w czasie pierwszych 3 godzinach hospitalizacji. Natomiast reakcje pro-i przeciwzapalne przebiegają równolegle. Ponadto monitorowanie stężeń wybranych cytokin po urazie w krótkich odstępach czasu jest pomocne w odróżnieniu



## KLINIKA MEDYCYNY RATUNKOWEJ UNIwersytetu Medycznego w Białymstoku

ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok

Tel. 85-686-50-20 - Kierownik,

tel/fax 85-686-50-18 – Sekretariat

e-mail: [medrat@umb.edu.pl](mailto:medrat@umb.edu.pl)

<http://www.medycyna-ratunkowa.com/>



ogólnoustrojowej patologicznej reakcji SIRS od odpowiedzi fizjologicznej. „Złote okno diagnostyczne” jest krótkotrwałe i w prezentowanych badaniach „zamyka się” już we wczesnych godzinach od przyjęcia do SOR. Ocena stężenia wybranych cytokin pro- i przeciwzapalnych w surowicy u chorych pourazowych może być przydatnym wskaźnikiem ułatwiającym wyodrębnienie osób obciążonych zwiększonym ryzykiem powikłań. Korelacje stężeń cytokin z wartościami skali ISS oraz wyniki analizy krzywych ROC wskazują na dużą wartość prognostyczną badanych parametrów oznaczanych w pierwszych godzinach hospitalizacji. W końcu w odniesieniu do pacjentów leczonych w SOR i obciążonych najwyższym ryzykiem zgonu potencjalnym celem interwencji terapeutycznej powinna być wczesna odpowiedź cytokinowa oznaczana w ciągu pierwszych 3 godzin hospitalizacji. Jednak ocena skuteczności takiego postępowania wymaga dalszych badań.

Pracę uzupełniają słowa kluczowe (właściwie dobrane), informacja o działalności Doktorantki popularyzującej naukę, wykaz Jej publikacji stanowiących pracę doktorską, spis rysunków, tabel i załączników, Piśmiennictwo zawierające 54 pozycje. Piśmiennictwo to jest trafnie dobrane, obszerne i ujmuje zarówno pozycje rodzime, jak i obce. Autorka wykazała się jego znajomością i umiejętnie wykorzystwała w swojej pracy. Całość kończy Certyfikat potwierdzający sukces prezentacji części dysertacji podczas Międzynarodowej Konferencji ICEMHS w Tokio w 2018 roku. Podkreślenia wymaga strona graficzna pracy i jej układ ułatwiający śledzenie toku myśli Doktorantki. Język jest prosty i jasny, nie ma w rozprawie błędów literowych, interpunkcyjnych czy redakcyjnych. Uwagę Recenzenta zwróciło jedynie użycie popularnego określenia „poziom” w odniesieniu do prawidłowego określenia stężenie np. hemoglobiny (str. 14 i inne).

Podsumowując uważam, że Doktorantka wykazała bardzo dobre przygotowanie, znajomość piśmiennictwa dotyczącego omawianego zagadnienia, umiejętność samodzielnego myślenia i rozwiązywania zagadnień oraz krytyczny, rzeczowy stosunek do omawianego tematu. Model badań jest jasny i logiczny, a wytknięte cele zostały konsekwentnie zrealizowane i zapisane we wnioskach. Największym osiągnięciem pracy jest jej wartość praktyczna wskazująca na to, że ocena stężenia wybranych cytokin pro- i



## KLINIKA MEDYCZYNY RATUNKOWEJ UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W BIAŁYMSTOKU

ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok

Tel. 85-686-50-20 - Kierownik,

tel/fax 85-686-50-18 – Sekretariat

e-mail: [medrat@umb.edu.pl](mailto:medrat@umb.edu.pl)


<http://www.medycyna-ratunkowa.com/>



przeciwzapalnych w surowicy u chorych pourazowych może być przydatnym wskaźnikiem ułatwiającym wyodrębnienie osób obarczonych zwiększonym ryzykiem powikłań

Uważam, że dysertacja mgr inż. Anety Małgorzaty Binkowskiej pt.: „Znaczenie wybranych wskaźników immunologicznych w ocenie ryzyka ciężkich powikłań septycznych u chorych po rozległych urazach” jest oryginalnym i samodzielnym dorobkiem, prezentuje wartość naukową i praktyczną. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595, z późniejszymi zmianami), przeto stawiam Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej mgr inż. Anety Małgorzaty Binkowskiej. Wniosek ten uzasadniam faktem, iż wyniki badań będących przedmiotem rozprawy zostały już ogłoszone lub przyjęte do druku w formie cyklu publikacji w czasopiśmie o łącznej punktacji wynoszącej 71 punktów MNiSW (IF: 4,182), kandydatka zawarła w swojej rozprawie kopie powyższych publikacji, są one integralną częścią pracy doktorskiej i jak wspomniano powyżej posiadają wysoką punktację MNiSW. Drugim powodem wnioskowania o wyróżnienie jest wartość praktyczna, trzecim zaś perfekcyjna forma dysertacji, staranne jej przygotowanie, brak błędów językowych, redakcyjnych czy edytorskich, w końcu brak krytycznych uwag Recenzenta.

  
Prof. dr hab. med. Jerzy Robert Ladny  
Specjalista chirurgii ogólnej,  
medycyny ratunkowej  
i zdrowia publicznego  
5042596