

Białystok, 18.02.2019

Prof. dr hab. Anatol Panasiuk  
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
Białystok, ul. Żurawia 14

**Ocena dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej doktor nauk medycznych Piotra Czypryny pt. „Kleszczowe zapalenie mózgu – analiza czynników ryzyka, patomechanizmu, przebiegu klinicznego i powikłań ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń gospodarki-wodno-elektrolitowej”, na wniosek Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów Naukowych**

Doktor nauk medycznych Piotr Czupryna jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej (2005), obecnie Uniwersytet Medyczny w Białymstoku. Rozpoczął studia doktoranckie w 2006 r. w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii Nauczania w Języku Angielskim. Następnie był zatrudniony jako asystent (2011-2017), a obecnie (od 2017) jako adiunkt. Stopień doktora nauk medycznych z zakresu medycyny uzyskał w roku 2011 przedstawiając rozprawę pt. *„Ocena wpływu zmieniających się warunków klimatycznych na wzrost zachorowań na choroby odkleszczowe na terenie województwa podlaskiego”*. Specjalizację z dziedziny chorób wewnętrznych uzyskał w roku 2012, a z chorób zakaźnych w 2016 roku.

**Dorobek naukowy**

Dorobek naukowy dr Piotra Czupryny jest imponujący, łączny wskaźnik IF prac oryginalnych i poglądowych wynosi 88,369 a łączna punktacja MNiSW 1003. Dr Piotr Czupryna jest autorem lub współautorem 28 prac oryginalnych posiadających „impact factor” o łącznej punktacji IF 63,128 i 645 MNiSW z tego 5 prac wchodzi w skład rozprawy habilitacyjnej (IF 9,98, MNiSW 110). Jest współautorem 4 opisów przypadków w czasopismach indeksowanych IF 25,241, MNiSW 105. Spośród 73 prac naukowych (39 prac oryginalnych, 16 poglądowych) 65 opublikowano w

czasopismach indeksowanych w Medline. Jest współautorem 50 doniesień na zjazdach krajowych (10) i zagranicznych (40).

Dr P. Czupryna jest również aktywnym członkiem życia naukowego w świecie czasopism specjalistycznych o wysokim współczynniku oddziaływania, zabierając głos w postaci listów do Redakcji. Będąc współautorem dwu listów opublikował je w czasopismach o łącznej punktacji IF 22,714, MNiSW 65.

Odzwierciedleniem jakości dorobku naukowego jest liczba cytowań w Web of Science sięgająca 177, a index Hirsha (h-index) wynosi 7.

### **Osiągnięcia dydaktyczne i wychowawcze**

Dr Piotr Czupryna prowadzi ćwiczenia, seminaria i wykłady dla studentów Wydziału Lekarskiego, Wydziału Nauk o Zdrowiu oraz English Division. Wykazuje dużą aktywność naukową biorąc udział w pracach badawczych realizowanych w ramach działalności statutowej Kliniki. Uczestniczył w realizacji 29 projektów naukowych, z tego był kierownikiem 5 prac badawczych. Nagradzany za osiągnięcia naukowe 3-krotnie Indywidualną Nagrodą Naukową I stopnia, 1-krotnie Indywidualną Nagrodą Naukową II stopnia oraz 3-krotnie Zespołową Nagrodą II i III przez Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Dr Piotr Czupryna jest wartościowym specjalistą w dziedzinie chorób zakaźnych, pracując przez wiele lat w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji nabył dużego doświadczenia zawodowego. Posiada doświadczenie w organizowaniu konferencji naukowych dla specjalistów. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych.

Habilitant jest cenionym recenzentem prac naukowych w prestiżowych, międzynarodowych czasopismach naukowych, zapraszany jest przez *Redakcje takich czasopism jak: European Journal of Immunology, Expert Review of Vaccines, Infection, Expert Review of Anti-Infective Therapy oraz Expert Review of Neurotherapies.*

## **Główne kierunki naukowo-badawcze**

Głównym zainteresowaniem naukowym habilitanta są choroby odkleszczowe w aspekcie epidemiologicznym, diagnostycznym oraz klinicznym. Zasadnicze kierunki naukowo-badawcze Dr Piotra Czupryny są skoncentrowane na problemach:

### **1. Epidemiologia chorób przenoszonych przez wektory**

Dr Piotr Czupryna, pracując z doświadczonym zespołem w zakresie neuroinfekcji nabył umiejętności analizy epidemiologicznej chorób odkleszczowych. Badania epidemiologiczne prowadzone na dużej liczbie osób wykazały częstsze występowanie kleszczowego zapalenia mózgu w wśród mieszkańców miast, a tylko u ok. 10% wśród leśników (badania prowadzono przed erą wprowadzenia szczepień ochronnych w tej grupie zawodowej). Najczęstszą postacią kliniczną kzm jest zajęcie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych (51,3%), opon (41%) a pan-encephalitis u 7,6% osób. Śmiertelność wynosiła 0,6%, przetrwałe powikłania neurologiczne u 23%, 43,8% chorych wymagało dalszego leczenia psychiatrycznego. Wśród objawów neurologicznych kzm w trakcie hospitalizacji obserwowano ataksję – 14,2% oraz niedowład kończyn górnych i dolnych – 8,5% chorych.

W rozprawie doktorskiej pt. *„Ocena wpływu zmieniających się warunków klimatycznych na wzrost zachorowań na choroby odkleszczowe na terenie województwa podlaskiego”* autor analizował czynniki klimatyczne: temperaturę powietrza, wilgotność względną, sumę opadów, długość zalegania pokrywy śnieżnej w sześciu powiatach woj. Podlaskiego. Wykazał, że wzrost zapadalności na kzm w ostatnich dwudziestu latach nie może być tłumaczony jedynie poprawą diagnostyki i wykrywalności tej choroby. Autor wskazuje, że najistotniejszym czynnikiem wpływającym na wzrost zachorowań na kzm jest temperatura powietrza w okresie wiosennym (zwłaszcza w III dekadzie kwietnia), ponieważ umożliwia synchronizację aktywności larw i nimf oraz współżerowanie. Autor sugeruje, że inne czynniki klimatyczne jak wilgotność względna powietrza, czas zalegania pokrywy śnieżnej, liczba dni z opadem śniegu, grubość pokrywy śnieżnej ma niewielki wpływ na zapadalność na kzm. W innych badaniach habilitant wykazał korelację (publikacja 2.1.9) między zapadalnością na kzm a średnimi temperaturami powietrza w kwietniu i lipcu oraz korelację między częstością występowania kzm i sumą opadów w kwietniu.

Habilitant poszukiwał odpowiedzi, dlaczego wzrasta liczba zachorowań na boreliozę, przy zmniejszeniu się liczby zachorowań na kzm (kzm jest chorobą wskaźnikową w epidemiologii chorób odkleszczowych). Wykazał, że ok. 90% wszystkich zgłoszeń do Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej nie spełniało kryterium rozpoznania boreliozy stawowej. Stąd też autor postawił tezę, że jest to efekt nadrozpoznawalności i zgłaszania przypadków nie spełniających kryteriów rozpoznania boreliozy (publikacja 2.1.6).

Habilitant pracował w zespole badaczy zajmujących się problemem koinfekcji różnymi patogenami przenoszonymi przez kleszcze. Wykazano obecność przeciwciał anti-*Babesia microti* IgG u 4,4% leśników sugerując, że zakażenie *Babesia microti* należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej, po ekspozycji na kleszcze (publikacja 2.1.27). W innym badaniu, metodą PCR wykryto materiał genetyczny (DNA) *Anaplasma phagocytophilum* u 10,8% chorych (publikacja 2.1.16).

## 2. Patogeneza chorób przenoszonych przez kleszcze

Bardzo interesującym cyklem prac są badania nad rolą chemokin oraz cytokin w chorobach odkleszczowych. Habilitant wykazał, że chemokiny CXCL8, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13 odgrywają rolę w zapaleniu w kzm i neuroboreliozie (publikacje 2.1.18, 2.1.26) zaś CXCL13 może być biomarkerem neuroboreliozy. Autor sugeruje, że stężenie CXCL10 w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz CXCL13 w surowicy może być przydatne do monitorowania leczenia kzm. Należy podkreślić, że badania te wzbogaciły wiedzę o roli chemokin w patogenezie chorób odkleszczowych.

Habilitant prowadził badania u chorych z kzm nad polimorfizmem rs3775291, rs5743305 (związane z ekspresją TLR3) i rs755622 (związane z ekspresją MIF). Wykazał, że osoby z wysoką ekspresją genotypu TT rs5743305 miały wyższe stężenia TNF $\alpha$  oraz zwiększone ryzyko rozwoju kzm. Niska ekspresja genotypu TT rs3775291 związana jest z utrzymywaniem się podwyższonego stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, zaś wysoka ekspresja genotypu CC w MIF rs755622 korelowała ze zwiększonym ryzykiem rozwoju oraz z łagodniejszym przebiegiem kzm (publikacja 2.1.3).

Interesującym badaniem była ocena przy pomocy TK oraz MRI zmian w mózgu po przebytych kzm. Wykazano, że zmiany w przebiegu kzm są niespecyficzne i mogą utrzymywać się długostrwale. Najczęściej notowano nasilony zanik korowopodkorowe z poszerzeniem rogów przednich komór bocznych mózgu (nieadekwatny do wieku chorych) oraz zmiany o charakterze naczyniopochodnym. Wykluczono związek między leczeniem kortykosteroidami a zmianami w OUN (publikacja 2.1.5). W innym badaniu Dr Piotr Czupryna wykluczył związek między zakażeniem *B. burgdorferi* a występowaniem twardziny układowej (publikacja 2.1.24).

### 3. Różnorodność obrazu klinicznego wybranych chorób zakaźnych

Dr Piotr Czupryna jest autorem i współautorem opisu wielu interesujących przypadków klinicznych publikowanych w wielu renomowanych czasopismach naukowych polskich i zagranicznych, w tym w *Lancet Infectious Diseases* (publikacja 4.2.12). Opisy przypadków są dowodem nabycia bogatego doświadczenia klinicznego oraz szlachetną chęcią dzielenia się z innymi poprzez publikacje naukowe.

#### Ocena pracy habilitacyjnej

Rozprawa habilitacyjna jest logiczną konsekwencją zainteresowań naukowych kandydata. Na pracę habilitacyjną składa się cykl 5 prac oryginalnych, publikowanych w prestiżowych czasopismach naukowych. Łączna punktacja tych publikacji wynosi **IF 9,98, punktacja MNiSW: 110**. Dr Piotr Czupryna jest pierwszym autorem 4 prac.

Dr P. Czupryna zajął się problematyką zaburzeń elektrolitowych w kzm. Zwrócił uwagę, że przyczyną hiponotremii mogą być zaburzenia hormonalne związane z zatrzymaniem płynów w organizmie (*Czupryna P i wsp. Ticks and Tick-Borne Diseases 2014; 5: 284–286*). W badaniu tym stwierdził, że u ok. 5% pacjentów hiponatremia spełnia definicję SIADH, byli to chorzy w starszym wieku (po 70rż), choroba przebiegała pod postacią zajęcia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych, a zaburzenia elektrolitowe utrzymywały się dłużej. Nie stwierdzono korelacji ciężkości hiponatremii z płcią, postacią kliniczną kzm oraz rodzajem terapii. Uwzględniając etiologię zapalenia OUN (*Czupryna P i wsp. Scand J Clin Lab Invest. 2016; 76,*


2:159-164) hiponatremię stwierdzono u 44,4% chorych z kzm, u 9,7% z wirusowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i 37,5% z bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. Habilitant wykazał, że najczęstszą przyczyną hiponatremii w przebiegu kzm jest odwodnienie. Dr P. Czupryna prowadził badania nad przydatnością kopeptyny, jako markera do różnicowania przyczyn hiponatremii u chorych z kzm (Czupryna P i wsp. *Biomarkers* 2016; 22, 3-4:321-325). Kopeptyna może być wykładnikiem objętości płynów w organizmie, osmoregulacji jak też zapalenia. Ponadto u chorych z hiponatremią było oznaczane wydalanie sodu z moczem (UNa) oraz wskaźnik kopeptyna/UNa. Badania wykazały, że wskaźnik kopeptyna/UNa w grupie kzm był istotnie niższy u chorych z SIADH niż u pacjentów z hiponatremią o innej etiologii. Nie jest on czułym wskaźnikiem różnicującym ciężkość przebiegu klinicznego kzm. Stężenie kopeptyny nie różnicuje chorych z hiponatremią chorych z SIADH, jednakże jest statystycznie wyższe w kzm niż w enterowirusowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych. Podsumowując, autor wykazał że iponatremia jest częstym powikłaniem kzm i występuje częściej niż w zakażeniu enterowirusowym. U chorych z kzm z zajęciem mózgu w diagnostyce różnicowej hiponatremii należy uwzględnić SIADH, który występuje u 16,9% chorych. Jest to bardzo ważne stwierdzenie, ponieważ ci chorzy wymagają restrykcji płynów i leczenia wlewem stężonej soli.

W bardzo interesującej, kolejnej z cyklu pracy, dr Piotr Czupryna poszukiwał czynników genetycznych mających wpływ na rozwój i ciężkość przebiegu kzm (Czupryna P i wsp. *Advances in Hygiene and Experimental Medicine* 2017; 71:788-796). Habilitant analizował (przy użyciu RT-PCR), czy polimorfizmy genów kodujących IL10 (rs1800872 i rs1800896), CD 209 (rs4804803 i rs2287886), IL28B (rs12979860), CCR5  $\Delta$ 32 (rs 333) ma wpływ na przebieg kzm. Wykazał, że u chorych z kzm częściej (istotność statystyczna) występuje polimorfizm genu rs2287886 CD 209 heterozygoty AG niż u zdrowych, sugerując że polimorfizm CD209 predysponuje do wystąpienia kzm. Wykluczył, by polimorfizm CD209, IL-10, IL-28 i CCR5  $\Delta$  32 miał wpływ na ciężkość przebiegu kzm.

Innym problemem, nad którym habilitant pracował to rola czynnika jądrowego kappa B (NF-  $\kappa$ B) w patogenezie kzm oraz koinfekcji (Moniuszko-Malinowska A, Czupryna P i wsp. *Cytokine* 2017; 90: 155-160). Oceniano dynamikę stężeń NF-  $\kappa$ B w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z kzm, neuroboreliozą, anaplazmozy oraz z koinfekcją kzm i anaplazmozą. Wykazano, że oznaczanie

stężenia NF – κB w surowicy może być pomocne w różnicowaniu koinfekcji kzm i anaplazmozą a kzm i neuroboreliozą. Ponadto autor wskazuje na przydatność monitorowania stężenia NF – κB w ocenie skuteczności leczenia kzm i neuroboreliozy.

Podsumowując – dorobek naukowy, osiągnięcia dydaktyczno-wychowawcze oraz praca habilitacyjna dr Piotra Czupryny upoważnia mnie do wystąpienia z wnioskiem do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.



8362408 Prof. dr hab. med. ANATOL PANASIUK  
specjalista chorób zakaźnych,  
medycyny morskiej i tropikalnej,  
zdz. ośw. publicznego  
choroby wenerealne, ostre i przewlekłe

