

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Figlerowicz

Poznań, 08.11.2018

Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Szpitalna 27/33

60-572 Poznań

Ocena osiągnięcia naukowego, pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych, istotnej aktywności naukowej, dorobku dydaktycznego, popularyzatorskiego oraz współpracy z naukowymi instytucjami krajowymi i międzynarodowymi

dr. n. med. Piotra Czupryny

w związku z ubieganiem się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie medycyna

Ocena dorobku Pana dr. Piotra Czupryny została przygotowana na podstawie wymienionych poniżej materiałów nadesłanych przez reprezentującą jednostkę prowadzącą postępowanie habilitacyjne Dziekan Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Lista dokumentów:

1. Pismo przewodnie Dziekan Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku informujące o decyzji Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów o powołaniu do pełnienia funkcji recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym dr. Piotra Czupryny
2. Kopia pisma Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów informującego o powołaniu w dniu 10 września 2018 roku komisji habilitacyjnej w celu przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego dr. Piotra Czupryny
3. Kopia dokumentu potwierdzającego nadanie dr. Piotrowi Czuprynie tytułu doktora nauk medycznych
4. Autoreferat w języku polskim i angielskim (tytuł wersji angielskiej: *Summary of professional accomplishments*)
5. *Szczególne osiągnięcia* - kopie prac wchodzących w skład cyklu publikacji stanowiącego osiągnięcie naukowe
6. Wykaz osiągnięć w pracy naukowo-badawczej w języku polskim i angielskim (tytuł wersji angielskiej: *Specification of achievements in scientific work*)
7. Analiza biometryczna publikacji przygotowana przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
8. Kopie prac oryginalnych, których współautorem jest dr Piotr Czupryna
9. Kopie prac poglądowych, kazuistycznych, monografii i komunikatów zjazdowych, których współautorem jest dr Piotr Czupryna
10. Oświadczenia wszystkich współautorów prac określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe

Uwagi ogólne

Pan dr Piotr Czupryna jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku. Podczas studiów był członkiem Studenckiego Koła Naukowego. Dyplom lekarza uzyskał w 2005 roku. Pracę zawodową rozpoczął w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji zatrudniony początkowo w ramach studium doktoranckiego, następnie na etacie asystenta, a obecnie adiunkta. W 2011 roku obronił rozprawę doktorską, przygotowaną pod kierunkiem Prof. dr hab. Sławomira Pancewicza, zatytułowaną *Ocena wpływu zmieniających się warunków klimatycznych na wzrost zachorowań na choroby odkleszczowe na terenie województwa podlaskiego* i otrzymał stopień doktora nauk medycznych. Ponadto od 2006 roku do chwili obecnej dr Piotr Czupryna jest pracownikiem Oddziału Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Wojewódzkiego Szpitala Zespołonego im. Dłuskiego w Białymstoku, przekształconego w 2013 roku w Uniwersytecki Szpital Kliniczny. Równolegle do działalności naukowej dr Piotr Czupryna zdobywał doświadczenie i wykształcenie zawodowe, uzyskując specjalizację z chorób wewnętrznych (w 2012 roku) oraz z chorób zakaźnych (w 2016 roku).

Nadesłana dokumentacja wniosku jest kompletna, tak więc spełnione zostały wszystkie wymogi formalne niezbędne do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie medycyna.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę złożonego wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego zatytułowane zostało: *Kleszczowe zapalenie mózgu - analiza czynników ryzyka, patomechanizmu, przebiegu klinicznego i powikłań ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej*. Na całość osiągnięcia składa się pięć prac opublikowanych w dobrych czasopismach naukowych o istotnym współczynniku oddziaływania (IF). W 2014 roku ukazała się publikacja na łamach *Ticks and Tick-Borne Diseases* (IF 2,718). Dwie prace zostały opublikowane w 2016 roku: w *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* (IF 1,446) i w *Biomarkers* (IF 2,006), kolejne dwie prace w 2017 roku w *Advances in Hygiene and Experimental Medicine* (IF 0,69) i w *Cytokine* (IF 3,488).

W nadesłanej dokumentacji jest nieścisłość w informacji dotyczącej współczynnika oddziaływania i punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego czasopisma *Ticks and Tick-Borne Diseases*. Habilitant podaje IF 2,35, punktację MNiSW 25, podczas gdy

Biblioteka Główna Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku IF 2,718, a punktację MNiSW 30. Sumaryczny IF cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe wyniósł zatem wg Biblioteki Główniej 10,348, wg Habilitanta 9,98, a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego odpowiednio 115 i 110.

Wkład dr. Piotry Czupryny w powstanie każdej z prac zaliczonych do osiągnięcia naukowego jest znaczący, o czym świadczą zajmowane miejsce na liście autorów: pierwsze w czterech publikacjach i drugie w jednej.

Podstawowym zagadnieniem interesującym Pana dr. Piotra Czuprynę są choroby odkleszczowe, w tym szczególnie kleszczowe zapalenie mózgu, jego patogeneza, obraz kliniczny, powikłania. Badania stanowiące osiągnięcie naukowe są kontynuacją i rozwinięciem dotychczasowych prac Habilitanta. Dr Piotr Czupryna poszukuje w nich przede wszystkim markerów klinicznych, laboratoryjnych i genetycznych ciężkiego przebiegu tej choroby.

Pierwsza praca cyklu stanowiącego osiągnięcie naukowe, która ukazała się w *Ticks and Tick-Borne Diseases* dotyczyła istotnego problemu hiponatremii, która towarzyszy często neuroinfekcjom, w tym także kleszczowemu zapaleniu mózgu. Hiponatremia jest stanem wymagającym szybkiej interwencji, gdyż przedłużanie i pogłębianie niedoboru sodu prowadzi może do obrzęku mózgu, trwałych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, a nawet śmierci chorego. Postępowanie terapeutyczne zależy od ustalenia właściwej przyczyny, a także stopnia hiponatremii. Obniżone stężenie sodu najczęściej wynika bowiem ze zmniejszonej objętości płynu zewnątrzkomórkowego i elektrolitów w związku z występującymi u pacjentów gorączką, wymiotami. Wówczas najwłaściwszym jest podawanie pacjentowi izotonicznego roztworu chlorku sodu. W niektórych przypadkach jednak hiponatremii nie towarzyszy hipowolemia, objętość płynu pozakomórkowego jest właściwa, a przyczyną zaburzeń jest zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH), którego leczenie wymaga zupełnie odmiennego postępowania, ograniczenia podaży płynów i bardzo powolnego wyrównywania niedoboru sodu. Habilitant przeanalizował częstość i przyczyny występowania hiponatremii u dużej grupy, 61 pacjentów z kleszczowym zapaleniem mózgu. Wykazał, że obniżone stężenie sodu występowało u tych chorych często (41%), a jego poziom korelował z wiekiem. Hiponatremia występowała częściej i była znaczniejsza u osób starszych. Przyczyną była zarówno utrata płynów i elektrolitów, jak i w kilku przypadkach zaburzone wydzielanie hormonu antydiuretycznego. Habilitant wykazał, że w przebiegu kleszczowego zapalenia mózgu niedobory sodu są częstym problemem, mogą wpływać na przebieg choroby, jak i ostateczny wynik prowadzonego leczenia.

W kolejnej pracy, która ukazała się w *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, Habilitant kontynuuje badanie zaburzeń elektrolitowych w przebiegu neuroinfekcji, porównując częstość i stopień hiponatremii w kleszczowym zapaleniu mózgu z hiponatremią w zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych o różnej etiologii zarówno wirusowej, jak i bakteryjnej. Wyniki tych analiz wykazały częstsze występowanie niedoboru sodu w kleszczowym zapaleniu mózgu niż w wirusowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych. W ocenie wartości naukowej i klinicznej pracy nasuwa się wątpliwość co do słuszności jej założeń metodycznych. Wydaje się bowiem niewłaściwym porównywanie zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych z zapaleniami mózgu. Analizując wszystkie prace dotyczące kleszczowego zapalenia mózgu wchodzące w skład osiągnięcia naukowego można odnieść wrażenie, że Habilitant nie precyzuje rozpoznania choroby, nie wyodrębnia postaci oponowej, oponowo-mózgowej, mózgowej, czy oponowo-mózgowo-rdzeniowej. Prawdopodobnie wszystkie postaci kliniczne omawiane są łącznie, nazywane kleszczowym zapaleniem mózgu, co może być źródłem błędów w interpretacji wyników. Tymczasem prawdopodobnie pacjentów z zapaleniem mózgu cechuje cięższy przebieg kliniczny choroby, poważniejsze zaburzenia elektrolitowe i częstsze występowanie zespołu nieadekwatnego wydzielania wazopresyny, aniżeli chorych z postacią oponową.

W pracy, która ukazała się w *Biomarkers* dr Piotr Czupryna proponuje zastosowanie kopeptyny oraz wskaźnika kopeptyna/UNa (wydalanie sodu z moczem) jako markerów pozwalających na zróżnicowanie przyczyn hiponatremii w neuroinfekcjach o różnej etiologii. Habilitant wykazał, że stężenie kopeptyny jest istotnie wyższe w surowicy chorych z kleszczowym zapaleniem mózgu niż u chorych z enterowirusowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. Natomiast wartość wskaźnika kopeptyna/UNa u pacjentów z kleszczowym zapaleniem mózgu jest istotnie niższa, gdy przyczyną hiponatremii jest zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny. Wyniki pracy mają wartość kliniczną, zastosowanie prostych metod pozwalających na zróżnicowanie przyczyn hiponatremii może przyczynić się do szybszego i adekwatnego do rozpoznania wyrównania groźnych dla zdrowia chorego zaburzeń elektrolitowych.

Dalsze badania Dr Piotra Czupryny miały na celu ustalenie czy polimorfizm genów kodujących IL-28B, CD 209, CCR5 ma wpływ na rozwój i ciężkość kleszczowego zapalenia mózgu. Rezultaty zostały przedstawione w *Advances in Hygiene and Experimental Medicine*. Analiza wykazała, że osoby będące heterozygotami AG rs2287886 CD 209 mogą mieć większe predyspozycje do rozwoju kleszczowego zapalenia mózgu, podczas gdy polimorfizm CD209, IL-10, IL-28 oraz CCR5 nie ma wpływu na ciężkość przebiegu choroby.

Ostatnia praca z cyklu opublikowana w *Cytokine*, miała na celu ocenę roli czynnika jądrowego kappa B w patogenezie kleszczowego zapalenia mózgu oraz wpływu koinfekcji innymi patogenami na odpowiedź zapalną i przebieg choroby. Czynniki oznaczano w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z kleszczowym zapaleniem mózgu, neuroboreliozą, anaplazmozą. Wyniki wykazały, iż oznaczenie stężenia czynnika jądrowego kappa B może być pomocne w różnicowaniu koinfekcji i w ocenie skuteczności leczenia kleszczowego zapalenia mózgu.

Wszystkie prace zaliczone do osiągnięcia naukowego stanowią zwartą całość. Habilitant prezentuje w nich wyniki swoich badań zmierzając konsekwentnie do rozwiązania postawionego problemu badawczego.

Osiągnięcie naukowe wnosi nowe istotne elementy do całokształtu naszej wiedzy na temat kleszczowego zapalenia mózgu. Nie mam zatem wątpliwości, że stanowi ono bardzo dobre uzasadnienie dla złożonego wniosku o przyznanie dr. Piotrowi Czuprynie stopnia doktora habilitowanego.

Ocena osiągnięć naukowo-badawczych i istotnej aktywności naukowej niewchodzącej w skład ocenionego powyżej osiągnięcia naukowego

Pan dr Piotr Czupryna jest autorem i współautorem 73 prac naukowych, w tym 39 pełnotekstowych prac oryginalnych, 16 prac poglądowych, 15 opisów przypadków, 3 rozdziałów w podręcznikach, z których 31 opublikowanych zostało w czasopiśmie znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports*. Ponadto habilitant jest autorem 2 listów do redakcji, jeden opublikowany został w *Lancet Infectious Diseases* (IF 21,372). Brał aktywny udział w licznych krajowych i międzynarodowych zjazdach, konferencjach, sympozjach naukowych (autor 50 komunikatów zjazdowych), był recenzentem w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym.

Sumaryczny IF wszystkich opublikowanych prac wynosi 88,369 (dodatkowo IF listów do redakcji wynosi 22,714), punktacja MNiSW 1003 (dodatkowo punktacja MNiSW listów do redakcji 65). Według Web of Science prace Habilitanta były cytowane 177 razy, a wyznaczony na tej podstawie indeks Hirscha wynosi 7.

Ocena parametryczna dorobku jest wysoka, a wartość opublikowanych prac znacząca. W *Wykazie osiągnięć w pracy naukowo-badawczej* Habilitant podaje przy każdej z prac swój udział procentowy w przygotowaniu publikacji. W opinii recenzenta nie było to potrzebne. Podane przez dr Czuprynę udziały są znacznie zawyżone i niewiarygodne. W pracach stanowiących osiągnięcie naukowe wynoszą według Habilitanta od 45 do 75%, podczas gdy

w żadnej z tych prac nie jest on autorem do korespondencji, a liczba współautorów jest liczna, od 5 do 10. Na przykład w pracy opublikowanej w *Advances in Hygiene and Experimental Medicine*, dr Piotr Czupryna określił swój udział na 60% mimo, że jest jednym z 9 współautorów, a udziały 3 autorów w tym: autora do korespondencji, Habilitanta (pierwszego autora) i ostatniego autora są określone w publikacji jako równe. Jeśliby wierzyć w podane przez dr Czupryne dane tylko ci 3 autorzy mieliby 180% udziału w przygotowaniu pracy. W innej publikacji, która ukazała się w *Biomarkers* wg Habilitanta jego udział wynosił 75% mimo, że jest jednym z 10 współautorów i nie jest autorem do korespondencji.

Całkowity dorobek dr. Piotra Czupryny dotyczy epidemiologii i patogenezы chorób przenoszonych przez kleszcze, w tym poza kleszczowym zapaleniem mózgu przede wszystkim boreliozy, babesziozy i anaplazmozy. Ponadto Habilitant analizował możliwość występowania w Polsce wirusa Gorączki Zachodniego Nilu i tularemii. Badał rolę różnych chemokin w patogenezie chorób odkleszczowych. Uczestniczył w ocenie powikłań po przebytych kleszczowym zapaleniu mózgu, ustaleniu ich charakteru, czasu utrzymywania się, wpływu zastosowanej terapii. Dr Piotr Czupryna analizował przebieg kliniczny innych chorób zakaźnych, na przykład gruźlicy, wąglika, zakażeń wywołanych przez herpeswirusy, sepsy. Dowodem dużej aktywności naukowej Habilitanta jest realizacja licznych projektów badawczych, w których uczestniczył zarówno jako kierownik (n=5), jak i współwykonawca (n=24).

Ocena dorobku dydaktycznego, popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej

Dr Piotr Czupryna jest doświadczonym nauczycielem akademickim. Ukończył kurs pedagogiki i dydaktyki I i II stopnia. Od kilkunastu lat prowadzi zajęcia seminaria i ćwiczenia ze studentami Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z zakresu chorób zakaźnych na Wydziale Lekarskim oraz Nauk o Zdrowiu. Odbywa zajęcia zarówno w języku polskim, jak i angielskim. Był wykładowcą na kursie dla lekarzy specjalizujących się w chorobach zakaźnych na temat neuroinfekcji, nowych chorób zakaźnych i bioterroryzmu.

Habilitant upowszechnia wiedzę z zakresu chorób zakaźnych publikując w czasopismach ogólnomedycznych. Aktywnie uczestniczy w krajowych i zagranicznych konferencjach naukowych. Stale podnosi swoje kwalifikacje zawodowe poprzez uzyskiwanie specjalizacji lekarskich, ponadto ukończył kurs z Biostatystyki.

Habilitant brał udział w organizacji konferencji naukowych Neuroinfekcje (pięciokrotnie) oraz Dni Klinicznych.

Za swoją pracę naukową dr Piotr Czupryna był wielokrotnie nagradzany przez Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, otrzymał trzy razy nagrodę naukową zespołową i czterokrotnie indywidualną.

Wniosek końcowy

Uważam, że omówione powyżej osiągnięcia w działalności naukowo-badawczej, dydaktycznej i organizacyjnej Kandydata spełniają wszystkie wyznaczone Ustawą kryteria konieczne do uzyskania stopnia doktora habilitowanego, stąd zwracam się do Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o nadanie dr. Piotrowi Czuprynie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie medycyna.



Prof. Magdalena Figlerowicz