

Prof. dr hab. n. med. Anna Skoczyńska
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych
i Nadciśnienia Tętniczego z Oddziałem Onkologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
e-mail: anna.skoczynska@umw.edu.pl
tel.: 605 634 498

Wrocław, 07.08.2023 r.

RECENZJA

w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego dr n. med. Małgorzacie Dybowskiej w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Dr n. med. Małgorzata Dybowska stopień doktora nauk medycznych uzyskała decyzją Rady Naukowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc z dnia 09 czerwca 2011 r. na podstawie dysertacji pt. *Ocena wpływu zwiększonej świadomości dotyczącej zagrożeń związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową na częstość rozpoznanych i potwierdzonych badaniem ultrasonograficznym epizodów objawowej zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych*. W załączonej dokumentacji nie ma danych, by Habilitantka ubiegała się uprzednio o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Od 2006 roku Habilitantka związana jest z Instytutem Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. Po ukończeniu stażu podyplomowego w Specjalistycznym Szpitalu Wojewódzkim w Ciechanowie (w latach 1999-2001), a następnie zatrudnieniu na stanowisku młodszego asystenta w Oddziale Kardiologicznym Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Ciechanowie, w 2006 roku podjęła pracę w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc jako starszy asystent w Oddziale Intensywnej Terapii Pneumonologiczno-Kardiologicznej (w którym pracowała do roku 2019), następnie w I Klinice Chorób Płuc/Pracowni Echokardiografii, w której od 2023 zatrudniona jest na stanowisku adiunkta. Ponadto w latach 2020-2021 pracowała jako starszy asystent Europejskim Centrum Zdrowia, Klinice Krążenia Płucnego, Chorób Zakrzepowo-Zatorowych i Kardiologii w Otwocku.

W trakcie ponad 20-letniej pracy lekarza ciągle i intensywnie realizowała doskonalenie zawodowe uwieńczone uzyskaniem dyplomu specjalisty chorób wewnętrznych (2007), specjalizacją w angiologii (2012), kardiologii (2017) oraz uzyskaniem dyplomu specjalisty chorób płuc w 2021 roku.

W dniu 22 czerwca 2023 Rada Naukowa Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, działając na podstawie art. 221, ust. 5 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawa o szkolnictwie wyższym i nauce, podjęła uchwałę w sprawie powołania Komisji Habilitacyjnej w postępowaniu dotyczącym nadania stopnia doktora habilitowanego dr n. med. Małgorzacie Dybowskiej w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego jest dorobek naukowy, w tym osiągnięcie naukowe pt. *Diagnostyka i leczenie wysiękowego zapalenia osierdzia* przedstawione jako cykl powiązanych tematycznie pięciu artykułów naukowych.

W obecnej recenzji analizowano zawartość w dorobku Habilitantki osiągnięć naukowych stanowiących znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne, przede wszystkim znaczenie cyklu powiązanych tematycznie artykułów. Analizowano także aktywność Habilitantki w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej oraz osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne i popularyzujące naukę.

Ogólna ocena dorobku naukowego

Z analizy bibliometrycznej sporządzonej w Dziale Nauki i Wsparcia Projektów Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w związku z postępowaniem habilitacyjnym dr Małgorzaty Dybowskiej (w analizie nie podano daty sporządzenia) wynika, że ogólnie Jej dorobek naukowy jest duży, o czym świadczy sumaryczny wskaźnik Impact Factor według listy Journal Citation Reports, zgodnie z rokiem opublikowania 50,001, sumaryczna punktacja ministerialna 1084, liczba cytowań bez autocytowań w bazie Web of Science – 52, indeks Hirscha 4 (dane z dnia 30.03.2023).

Całkowity dorobek naukowy Habilitantki to 39 wartościowych prac, obejmujących 11 oryginalnych pełno-tekstowych prac naukowych, 8 opisów przypadków, 16 prac poglądowych, 2 rozdziały w podręcznikach i 2 monografie. Do dorobku należy także 6 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych; w 3 pozycjach Habilitantka jest pierwszym autorem. Do 2011 roku, czyli uzyskania stopnia doktora, Habilitantka opublikowała jedną pełno-tekstową pracę naukową z IF (1.351) i trzy oryginalne prace pełno-tekstowych bez IF. Wszystkie cztery prace były opisami przypadków z zakresu angiologii/kardiologii. Przed doktoratem opublikowała także jedną ciekawą pracę poglądową w języku polskim na temat sarkoidozy serca. Po uzyskaniu stopnia doktora powiększyła swój dorobek publikując 7 oryginalnych prac pełno-tekstowych w czasopiśmie z listy JCR (IF 27.73, MNiSW 500), 4 w czasopiśmie bez IF (MEiN 80), 2 opisy przypadków w czasopiśmie z IF (IF 6.290, MNiSW 140) i 5 w czasopiśmie bez IF, 3 prace poglądowe w czasopiśmie z IF (14.63, MNiSW 250) i 12 bez IF, 2 rozdziały w podręcznikach krajowych i dwie monografie w języku polskim.

Chociaż obecnie, zgodnie z zaleceniami, nie ma potrzeby by porównywać dorobek naukowy przed- i po doktoracie, należy stwierdzić, że u Habilitantki rozwojowi lekarskiemu i uzyskiwaniu kolejnych specjalizacji zawodowych, towarzyszyła równolegle duża aktywność naukowa, o czym świadczy IF 48,65 i punktacja MNiSW 1057 punktów za dorobek w okresie po doktoracie. Na uwagę zasługuje też fakt, że wśród opublikowanych ogółem 39-ciu prac pełno-tekstowych Habilitantka jest pierwszym autorem w 20-tu i drugim autorem 10-ciu publikacji. Z załączonej dokumentacji wynika, że Kandydatka jest autorem lub współautorem także wszystkich pozostałych prac.

Ocena dorobku spoza zakresu osiągnięcia naukowego

Poza tematem osiągnięcia naukowego Habilitantka klinicznie i naukowo zajmowała się zagadnieniami związanymi z mechanizmami, profilaktyką, rozpoznawaniem, leczeniem i powikłaniami żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, procesami włóknienia płuc, ryzykiem zapalenia osierdzia w przebiegu chorób nowotworowych i sposobami leczenia chorób osierdzia.

Do najważniejszych czasopism, w których Habilitantka publikowała swoje prace spoza zakresu osiągnięcia naukowego, należą: *International Journal of Molecular Sciences* (IF 6.208;

jako pierwszy autor), *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (IF 6.081; jako drugi autor), *Diagnostics (Basel)* IF 3.992 (jako współautor czterech publikacji), *Journal of Thoracic Disease* (IF 3.005), *Thrombosis Journal* (obecnie IF 3.1), *Supportive Care in Cancer* (IF 2.676). W tych wysoko punktowanych czasopismach o zasięgu światowym Habilitantka przedstawiała wyniki swoich badań, mechanizmy patogenetyczne, hipotezy badawcze i propozycje diagnostyczno-terapeutyczne.

Szczególnie wartościową naukowo jest publikacja poświęcona powikłaniom zakrzepowozatorowym w przebiegu infekcji SARS-CoV-2, opublikowana w *International Journal of Molecular Sciences* (IF 6.208), w której Habilitantka jest pierwszym autorem. Autorka przedstawia szereg mechanizmów wciągniętych w patogenezę zespołu aktywacji makrofaga oraz wstrząsu cytokinowego z udziałem procesów immuno-zakrzepowych i zakrzepicy żyłnej głównie bardzo małych naczyń. Zwraca uwagę na kontrowersje dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej w infekcji koronawirusem dotyczące dawek leków przeciwzakrzepowych i czasu leczenia. Przedstawia także mechanizmy letalnego przebiegu ostrej niewydolności oddechowej i krążeniowej, jakimi może być pyroptoza stymulowana replikacją wirusa czy wytwarzanie przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciw antygenowi powierzchniowemu wirusa. Na koniec prezentuje interesującą hipotezę dotyczącą roli neutrofili w kontrolowaniu infekcji koronawirusem. Działanie neutrofili obejmuje nie tylko fagocytozę patogenów i aktywność proteolityczną substancji wchodzących w skład ziarnistości azurofilowych, ale także tworzenie zewnątrzkomórkowych pułapek neutrofili (*neutrophil extracellular traps; NET*). NET to duże, zewnątrzkomórkowe, przypominające pajęczyny struktury utworzone z włókien DNA i histonów z substancjami proteolitycznymi ze zdegranulowanych ciał azurofilowych, takimi jak elastaza neutrofilowa, mieloperoksydaza, katepsyna G, laktoferyna i inne. NET są bardzo skuteczne w wychwytywaniu i niszczeniu patogenów, lokalizując w ten sposób infekcję i ograniczając jej rozprzestrzenianie. Z drugiej strony aktywują zewnątrz- i wewnątrzpochodny tor krzepnięcia, aktywując płytki i zwiększając tworzenie trombiny.

Efektem zainteresowań naukowych związanych z ŻChZZ było także 9 innych publikacji w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, w tym oryginalna praca prospektywna przeprowadzona na około tysięcznych populacjach badanej i kontrolnej, dotycząca korzystnego wpływu edukacji społeczeństwa w zakresie objawów i powikłań ŻChZZ na częstość rozpoznawania zakrzepicy żył głębokich, która ukazała się w *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (IF 6.081). Duże znaczenie ma także analiza dokładności skali Wellsa opublikowana w *Thrombosis Journal* (w roku 2015 czyli ukazania się pracy czasopismo nie miało punktacji, aktualnie IF 3.1; MNiE 100 pkt.; pracę cytowano dotychczas 10-krotnie). Dysponując szerokim zakresem wiedzy (cztery specjalizacje), doświadczeniem w zakresie ultrasonografii i echokardiografii, dorobkiem naukowym w postaci 23 publikacji na temat zakrzepicy żyłnej/zatorowości płucnej (w tym 2 podręczników i dwóch rozdziałów), będąc współautorem wytycznych profilaktyki, diagnostyki i terapii ŻChZZ, dr med. Małgorzata Dybowska jest niekwestionowanym ekspertem w tej dziedzinie.

Kolejnym kierunkiem zainteresowań Habilitantki są choroby śródmiąższowe płuc, szczególnie zapalenie płuc z nadwrażliwości przebiegające z nadciśnieniem płucnym. W badaniu retrospektywnym opublikowanym w *Journal of Thoracic Disease* (w 2021 roku IF 2.5) Habilitantka (pierwszy autor) wykazała, że najlepszymi predyktorami nadciśnienia płucnego u pacjentów w

momencie rozpoznania zapalenia płuc z nadwrażliwości była obniżona pojemność dyfuzyjna tlenu węgla ($< 42\%$ wartości przewidywanej) i wskaźnik desaturacji $> 8\%$ w 6-minutowym teście marszowym. Ani obecność włóknienia płuc w tomografii komputerowej, ani czas trwania choroby czy wiek pacjentów nie były pomocne w przewidywaniu nadciśnienia w tętnicy płucnej. W cyklu kolejnych czterech prac zespołowych opublikowanych w *Diagnostics* w latach 2022-23 (IF 3.992) wykazano przydatność parametrów 6-minutowego testu marszowego i zawartości komórek w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych w różnicowaniu zwłóknienia płuc; z nadwrażliwości i idiopatycznego. Jest to szczególnie ważne wobec wciąż niepoznanej dokładnie istoty tych procesów. Określenie czynników predykcyjnych dla terapii immuno-modulacyjnej z użyciem prednizonu pojedynczo lub z azatiopryną w trzeciej pracy jest ważne naukowo i klinicznie, wobec braku, jak dotąd, rekomendacji terapeutycznych dla pacjentów z rozpoznaniem pneumonii z nadwrażliwości. Opis przypadku ostrego eozynofilowego zapalenia płuc powikłanego chorobą zakrzepowo-zatorową u pacjenta z niedoborem antytrombiny i hiperhomocysteinemią zawarto w ostatniej, czwartej pracy. Było to prawdopodobnie doniesienie pierwsze na świecie, tym bardziej wartościowe, że zastosowanym leczeniem przeciwzakrzepowym i jednocześnie małymi dawkami steroidów uzyskano całkowitą remisję.

Przejdźmy do zagadnień będących podstawą osiągnięcia naukowego była problematyka diagnostyki i leczenia chorób osierdza. W publikacji z 2015 roku w *International Journal of Emergency Medicine* Habilitantka (pierwszy autor) opisała przypadek ropnego zapalenia osierdza z zastosowaniem dożylniej antybiotykoterapii i nowatorskiego leczenia fibrynolitycznego przy użyciu doosierdziowo podawanego dwukrotnie rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu. To niestandardowe postępowanie było bezpieczne i zakończyło się pełnym sukcesem w obserwacji wieloletniej, chroniąc przed rozwojem zaciskającego zapalenia osierdza. Autorka zaproponowała nowatorski, oryginalny sposób zastosowania r-tPA bezpośrednio do worka osierdziowego, podając dokładnie dawkę i stężenie leku, sposób infuzji i monitorowania.

Poza tym brała aktywny udział w opracowaniu systemu punktacji oceniającego prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworowego zapalenia osierdza (NZO) u pacjentów wymagających drenażu płynu osierdziowego, który przedstawiono w publikacji zamieszczonej w *Supportive Care in Cancer* (IF 2.676) w 2017 roku. Na podstawie badań 146 pacjentów z rozpoznaniem zapalenia osierdza w pracy przedstawiono oryginalny algorytm skonstruowany w oparciu o parametry o takie jak powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia w TK, zwiększone stężenie markerów nowotworowych (fragmenty cytokeratyny 19 - Cyfra 21-1 i antygen rakowo-płodowy – CEA) w płynie osierdziowym, krwisty charakter płynu, cechy zagrażającej tamponady serca w echokardiografii i tachykardia powyżej 90 uderzeń/min. Chociaż najbardziej czułymi czynnikami różnicującymi nowotworowe i nienowotworowe zapalenie osierdza były tomografia komputerowa klatki piersiowej i ocena markerów nowotworowych w płynie osierdziowym, zastosowanie algorytmu punktowego usprawniało diagnostykę różnicową.

Istotne klinicznie porównanie bezpieczeństwa i skuteczności zabiegów odbarczania osierdza poprzez perikardiocentezę vs. perikardiotomię u chorych z dużą objętością wysięku zawarto w retrospektywnej analizie historii choroby 69 pacjentów, opublikowanej w *International Journal of Advanced Research*. Wykazano, że perikardiocenteza jest zabiegiem bezpieczniejszym niż

perikardiotomia. Z kolei w *Kardiologii po dyplomie* w 2020 roku Habilitantka przedstawiła epidemiologię, etiologię, metody rozpoznawania i leczenia zaciskającego zapalenia osierdzia.

Podsumowując dorobek niezwiązany z osiągnięciem stanowiącym podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego należy stwierdzić, że jest to dorobek o dużej wartości naukowej, często pionierski, o unikalnym charakterze, otwierający nowe perspektywy dla badań naukowych i klinicznych. Najbardziej charakterystyczną cechą tego dorobku w całości jest jednak jego bezpośredni związek z praktyką kliniczną. Problemy kliniczne były inspiracją badań naukowych, stąd wartość użytkowa tych badań jest oczywista.

Ocena dorobku z zakresu osiągnięcia naukowego będącego podstawą postępowania habilitacyjnego

Podstawą ubiegania się dr n. med. Małgorzaty Dybowskiej o nadanie stopnia doktora habilitowanego jest osiągnięcie pt. *Diagnostyka i leczenie wysiękowego zapalenia osierdzia*. Osiągnięcie jest podsumowaniem wieloletniej obserwacji grupy chorych z rozpoznaniem tej patologii, co pozwoliło na zgromadzenie unikalnych doświadczeń, opisanych w cyklu 5 powiązanych tematycznie publikacji. Całkowity Impact Factor prac cyklu wynosi 14.712, punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 270 punktów. Dwie prace ukazały się w *Diagnostics (Basel)* w 2022 roku (IF 3.992, MNiSW 70), jedna w *Advances in Respiratory Medicine* w 2018 r. (Cite Score 1.40 MNiSW 40), jedna w 2020 r w *BMC Cardiovascular Disorders* (IF 2.298, MNiSW 70) i jedna w *Reviews in Cardiovascular Medicine* w 2023 r. (IF 4.43, MNiSW 40).

We wszystkich pracach Habilitantka jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym, a Jej udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu i interpretacji danych, analizie piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu i prowadzeniu korespondencji z redakcjami czasopism. Warto podkreślić, że w dokumentacji habilitacyjnej znajdują się oświadczenia Wszystkich Współautorów publikacji, którzy szczegółowo określają swój udział w powstaniu prac. Są to we wszystkich oświadczeniach prace pomocnicze, które nie umniejszają dominującej, indywidualnej roli Habilitantki w prezentowanym dorobku. Ocena udziału Habilitantki w oparciu o takie oświadczenia nie budzi wątpliwości i taki sposób dokumentowania wart jest naśladowania w innych postępowaniach. Prace cyklu to:

1. Dybowska M., Szturmowicz M., Błasińska K., Gątarek J., Augustynowicz-Kopeć E., Langfort R., Kuca P., Tomkowski W. Large Pericardial Effusion-Diagnostic and Therapeutic Options, with a Special Attention to the Role of Prolonged Pericardial Fluid Drainage. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jun 13;12(6):1453. doi: 10.3390/diagnostics12061453.

2. Dybowska M., Błasińska K., Gątarek J., Klatt M., Augustynowicz-Kopeć E., Tomkowski W., Szturmowicz M. Tuberculous Pericarditis-Own Experiences and Recent Recommendations. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Mar 2;12(3):619. doi: 10.3390/diagnostics1203061.

3. Dybowska M., Szturmowicz M., Kuca P., Kazanecka B., Burakowski J., Czajka C., Grzegorzczak F., Langfort R., Burakowska B., Rudziński P., Tomkowski W. Intrapericardial cisplatin combined with oral colchicine resulted in long term control of malignant pericardial effusion in the course of metastatic renal cancer. *Adv Respir Med*. 2018 Aug 15. doi: 10.5603/ARM.a2018.0030. Epub ahead of print. PMID: 30110119.

4. Dybowska M., Szturmowicz M., Opoka L., Rudziński P., Tomkowski W. Intrapericardial recombinant tissue plasminogen activator in purulent pericarditis-case series. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020 Aug 27;20(1):392. doi: 10.1186/s12872-020-01674-z.

5. Dybowska M., Szturmowicz M., Lewandowska K., Sobiecka M., Tomkowski W. Fibrinolytic therapy in purulent pericarditis. *Rev Cardiovasc Med.* 2023; 24: 17.

Tematem wymienionych publikacji jest nowatorskie podejście do diagnostyki, leczenia i profilaktyki powikłań u pacjentów z rozpoznaniem wysiękowego zapalenia osierdza. Osiągnięcie naukowe zaprezentowane w cyklu publikacji jest w całości oparte na doświadczeniu klinicznym.

Głównym osiągnięciem naukowym Habilitantki jest wykazanie przydatności, skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego drenażu osierdza u pacjentów zagrożonych tamponadą serca. Przedłużony drenaż osierdziowy jest nadal przedmiotem kontrowersji i nie jest stosowany w wielu ośrodkach. W prezentowanych publikacjach wykazano, że utrzymywanie przedłużonego drenażu osierdza jest bezpieczne, umożliwia kilkukrotne pobranie płynu do badań diagnostycznych i, w wybranych przypadkach, zastosowanie leczenia doosierdziowego. Ponadto drenaż osierdza wydaje się być metodą z wyboru u chorych, u których wykonuje się nakłucie osierdza lub perikardiotomię, zwłaszcza przy podejrzeniu etiologii nowotworowego lub ropnego zapalenia osierdza. Jak podkreślono w pierwszej pracy opublikowanej w *Diagnostics*, u pacjentów z tamponadą serca wykonywane są doraźne zabiegi uwolnienia płynu z worka osierdziowego poprzez perikardiocentezę lub perikardiotomię bez pozostawienia drenu w osierdziu, co naraża chorego na kolejne zabiegi interwencyjne w przypadku ponownego gromadzenia się płynu oraz uniemożliwia pogłębioną diagnostykę i leczenie doosierdziowe.

Kolejnym osiągnięciem naukowym jest zaproponowanie przez Habilitantkę opcji terapeutycznych w terapii systemowej i doosierdziowej wysiękowych zapaleń osierdza. W przypadku bardzo rzadko diagnozowanych obecnie zmian o etiologii gruźliczej, celowe jest łączenie tuberkulostatyków z jednoczesną systemową sterydoterapią, a u chorych z dużą objętością płynu w osierdziu, skuteczność diagnostyki i bezpieczeństwo terapii poprawia perikardioskopia, co wykazano w drugiej pracy opublikowanej w *Diagnostics*.

Niewątpliwym osiągnięciem naukowym Habilitantki jest przeprowadzenie oryginalnego, nowatorskiego, skojarzonego leczenia cisplatyną podawaną doosierdziowo i doustnie stosowaną kolchicyną u chorego z przerzutowym jasnokomórkowym rakiem nerki, opisane w pracy opublikowanej w *Advances in Respiratory Medicine*. Z teoretycznego punktu widzenia rak nerki nie jest wrażliwy na stosowaną systemowo cisplatynę, chociaż doosierdziowa terapia cisplatyną skutecznie zapobiega nawrotom zapalenia osierdza u chorych na raka płuca. Brakuje też doświadczenia w stosowaniu terapii doosierdziowej w raku nerki, a skuteczność takiego leczenia w innych guzach litych jest słabo udokumentowana. Wysiękowe zapalenie osierdza w przebiegu nowotworu jest obarczone dużą śmiertelnością. To najczęściej stan chorego, nie reagującego na standardowe postępowanie, jest motorem poszukiwań nowych rozwiązań. W pracy przedstawiono spektakularny efekt, zastosowanego najprawdopodobniej po raz pierwszy w świecie, połączenia doosierdziowego wlewu cisplatyny ze stosowaną doustnie kolchicyną u chorego po perikardiotomii wykonanej z powodu tamponady serca. W opisywanym przypadku zastosowana terapia spowodowała stopniowe, prawie całkowite ustąpienie płynu osierdziowego. Nowatorska, długotrwała terapia kolchicyną w nowotworowym zapaleniu osierdza, skutecznie zapobiegała

nawrotom wysięku przez następnych 12 miesięcy. Po raz pierwszy opisano w literaturze światowej zastosowanie kolchicyny w połączeniu z cisplatyną jako profilaktykę nawrotu wysięku osierdziowego w nowotworowym zajęciu osierdza u chorego z przerzutami raka nerki do osierdza.

Dwie ostatnie publikacje zamieszczone w *Cardiovascular Disorders* i *Reviews in Cardiovascular Medicine* poświęcone są doosierdziowemu leczeniu fibrynolitycznemu u chorych z rozpoznaniem zapalenia osierdza. Osiągnięciem naukowym Habilitantki jest opracowanie algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego do stosowania u chorych z bardzo rzadkim rozpoznaniem ropnego zapalenia stawów oraz opracowanie metody leczenia doosierdziową fibrynolizą.

Klasa zaleceń towarzystw kardiologicznych dotyczących doosierdziowego stosowanie leków fibrynolitycznych w terapii zapaleń osierdza to IIa. Nie jest znany optymalny rodzaj leku fibrynolitycznego, jego dawka, sposób podawania czy objętość roztworu podawanego bezpośrednio do worka osierdziowego. Ponadto nie ma wypracowanego schematu dotyczącego zarówno wyboru leku, jak i sposobu i dawkowania leku. Habilitantka wzbogaciła wiedzę w tym zakresie, proponując innowacyjny schemat terapii doosierdziowej z zastosowaniem rekombinowanego aktywatora plazminogenu w ściśle określonej dawce, stężeniu, sposobie i okresie stosowania, z możliwością ponownego zastosowania r-tPA doosierdziowo oraz oceniając bezpieczeństwo i skuteczność leczenia.

Według Habilitantki dobry efekt kliniczny tej formy leczenia wynika prawdopodobnie z rozpuszczania patologicznych złogów kolagenu łączących nasierdzie z osierdziem, co umożliwia lepszą penetrację antybiotyków z silniejszym efektem przeciwzapalnym. Może to być istotny mechanizm zapobiegający rozwojowi zaciskającego zapalenia osierdza. Na podstawie swoich badań Habilitantka przedstawiła dodatkowe wskazania echokardiograficzne do zastosowania fibrynolizy doosierdziowej. Jest to pojawienie się mostów kolagenowych, otorbionych zbiorników wewnątrzosierdziowych oraz pogrubienia osierdza trzewnego. W ocenie Habilitantki doosierdziowe zastosowanie r-tPA jest efektywne, bezpieczne oraz stanowi cenne narzędzie w prewencji zaciskającego zapalenia osierdza u chorych z ropnym zapaleniem stawów.

Zapalenie osierdza z narastającym płynem w worku osierdziowym i zagrożeniem tamponadą serca, obarczone dużą śmiertelnością, szczególnie w przypadku ropnego zapalenia osierdza, rodzi potrzebę stosowania nowych sposobów leczenia. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego dr med. Małgorzaty Dybowskiej są źródłem nowatorskich rozwiązań diagnostyczno-terapeutycznych. Wnioski płynące z przedstawionych badań mają w dużej mierze unikatową wartość praktyczną. Osiągnięcie naukowe dr n. med. Małgorzaty Dybowskiej stanowi znaczący wkład w rozwój nauk medycznych. Należy jeszcze raz podkreślić dużą wartość naukową i praktyczną także licznych prac Habilitantki nieujętych w cyklu.

Ocena aktywności naukowej, będącej efektem współpracy realizowanej z innymi instytucjami naukowo-badawczymi

W ramach projektu AVTERS dr med. Małgorzata Dybowska wraz z zespołem współpracowała z Kliniką Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej CSK MSW w Warszawie; Kliniką Chirurgii Naczyniowej i Angiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Bydgoszczy oraz Kliniką Chirurgii Ogólnej i Naczyń Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach-Ochojcu, a także

z University of Washington School of Medicine Seattle, WA, USA. Owocem tej współpracy jest publikacja w *Journal of Thrombosis and Haemstasis* z roku 2012, w której Habilitantka jest drugim autorem.

Kolejnym efektem współpracy wieloosrodkowej jest opublikowany w 2017 r. Konsensus Polski - wytyczne profilaktyki, diagnostyki i terapii żylnych choroby zakrzepowo – zatorowej, opublikowany w *Acta Angiologica* w 2017 roku.

W ramach zadań badawczych działalności statutowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc wraz z zespołem współpracowała z Oddziałem Chirurgii Onkologicznej Mazowieckiego Szpitala Onkologicznego w Wieliszewie, co stworzyło podwaliny do pracy *The predictive value of D-dimers variability in the perioperative period in women undergoing breast cancer surgery*, aktualnie w recenzji. W latach 2006-2015 Habilitantka brała udział w międzynarodowych badaniach klinicznych III fazy poświęconych żylnych chorobom zakrzepowo-zatorowym: RE-SONATE; CASSIOPEA; HOKUSAI VTE; EINSTEIN CHOICE; APEX, w ramach których współpracowała z ośrodkami z różnych krajów oraz kilkakrotnie uczestniczyła w spotkaniach eksperckich. Doskonaliła swoją wiedzę w ramach szkoleń VTE Experts Meetings organizowanych na terenie wielu krajów europejskich. Aktualnie jest badaczem w badaniach III fazy: (1) IMPALA-2 oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo wżelnego molgramostimu (rekombinowany ludzki czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów [rhGM-CSF]) w leczeniu pacjentów z autoimmunologiczną proteinozą pęcherzyków płucnych; (2) ADAURA-2 oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu vs. placebo u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IA2-IA3 EGFRm, którzy zostali poddani wcześniej całkowitej resekcji guza.

Habilitantka aktywnie uczestniczyła także w realizacji projektów badawczych Instytutu Gruźlicy jako kierownik sześciu projektów: (1) Ocena skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki przeciwzakrzepowej heparynami drobnocząsteczkowymi u pacjentów z ostrą i zaostrzoną przewlekłą niewydolnością oddychania; (2) Ocena wpływu zwiększonej świadomości dotyczącej zagrożeń związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową na częstość rozpoznawanych i potwierdzonych badaniem ultrasonograficznym epizodów objawowej zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych; (3) Analiza dokładności skali Wellsa w ocenie prawdopodobieństwa wystąpienia zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych; (4) Ocena częstości występowania bezobjawowej zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych u pacjentów przed zabiegiem operacyjnym z powodu raka jelita grubego i raka piersi; (5) Ocena efektywności i skuteczności leczenia nowotworowego zapalenia osierdza; (6) Ocena zależności pomiędzy stężeniem D-dimerów przed i po zabiegu operacyjnym a częstością nawrotów nowotworów u pacjentów leczonych operacyjnie z powodu raka jelita grubego lub raka piersi. Ponadto jest członkiem zespołów badawczych realizujących 21 tematów badawczych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc (nie podano danych o poszczególnych projektach).

Ocena osiągnięć dydaktycznych, popularyzujących naukę i organizacyjnych

Dr med. Małgorzata Dybowska od wielu lat prowadzi zajęcia ze studentami Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na Wydziale English Division na kierunku lekarskim oraz na Wydziale Nauk o Zdrowiu i Nauk Społecznych Państwowej Uczelni Zawodowej w Ciechanowie na kierunku

pielęgniarstwo. W latach 2014-2017 prowadziła zajęcia na kierunku Pielęgniarstwo i Ratownictwo Uczelni Warszawskiej im. Marii Skłodowskiej-Curie. Od 2022 r. jest wykładowcą na kierunku lekarskim na Wydziale Medycznym Uczelni Łazarskiego. Dotychczas była promotorem 6 prac magisterskich i 6 prac licencjackich. Obecnie jest promotorem kolejnych 3 prac magisterskich. Największym osiągnięciem dydaktycznym Habilitantki, a jednocześnie popularyzującym naukę, jest autorstwo lub współautorstwo w 2 rozdziałach w książkach wydanych w języku polskim przez Asteria Education Gdańsk (2018) i Medical Education Warszawa (2021) oraz współautorstwo monografii i podręcznika w wydaniu kieszonkowym na temat zakrzepicy żył głębokich wydanych w roku 2018 i 2020 przez Warszawa TS Klinika.

W latach 2005-2023 wygłosiła kilkadziesiąt wykładów na konferencjach naukowych dla lekarzy różnych specjalności. W latach 2011-17 sześciokrotnie prezentowała wyniki badań na konferencjach międzynarodowych, w tym w ramach 23 i 25 kongresu *International Journal of Thrombosis and Haemostasis* w Kyoto i Toronto. Od wielu lat prowadzi kursy dla przyszłych pielęgniarek. Prowadziła także zajęcia edukacyjne dla dzieci i młodzieży oraz na Uniwersytecie Trzeciego Wieku w Ciechanowie i Pruszkowie dotyczące profilaktyki chorób cywilizacyjnych. Jako ekspert zdrowia publicznego udzieliła serii wywiadów prasowych, radiowych i telewizyjnych, między innymi w czasie pandemii COVID-19.

Habilitantka obecnie pełni funkcję kierownika Pracowni Ultrasonografii Naczyniowej i Echokardiografii IGiChP i jest zaangażowana w diagnostykę, zwłaszcza echokardiograficzną i elektrokardiograficzną, ultrasonografię naczyniową oraz płucną, jak również w leczenie pacjentów z chorobami płuc.

Podsumowanie

Po analizie dorobku naukowego dr Małgorzaty Dybowskiej stwierdzam, że Habilitantka spełnia kryterium wykazania się istotną aktywnością naukową. Całokształt Jej dorobku obejmuje liczne publikacje w renomowanych czasopismach zagranicznych i krajowych i jest dobrze udokumentowany. Dorobek ten ma duże znaczenie nie tylko naukowe, ale także użyteczne. Osiągnięcie naukowe Habilitantki przedstawione w postaci cyklu spójnych tematycznie publikacji reprezentuje wysoki poziom merytoryczny i stanowi znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki medycznej. Habilitantka spełnia kryterium dotyczące wykazania się osiągnięciami w aktywności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę.

Podsumowując stwierdzam, że dr n. med. Małgorzata Dybowska spełnia wszystkie wymagania określone w art. 219, ust. 1, punkt 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.) i popieram wniosek o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr med. Małgorzacie Dybowskiej.

Andrzej Słowczyński