



Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii
i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim

AUTOREFERAT

do wniosku habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu,
dyscyplina nauki medyczne

Dr n. med. Paweł Rogalski

**Koagulopatia i krwawienie z przewodu pokarmowego a dysfunkcja
wątroby z perspektywy badań klinicznych i laboratoryjnych**

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Kierownik Kliniki: **Prof. dr hab. Andrzej Dąbrowski**

Białystok, 2023 r.

Załącznik nr 2 do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego z dnia 13 czerwca 2023 r.

Autoreferat

1. Imię i nazwisko: **Paweł Rogalski**
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

2006 r. – **lekarz**; Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii; Akademia Medyczna w Białymstoku

2013 r. – dyplom specjalisty w dziedzinie: **choroby wewnętrzne**

2016 r. – **doktor nauk medycznych**; Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; tytuł rozprawy doktorskiej: „Zaburzenia hemostazy a występowanie krwawień żyłakowych z górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z marskością wątroby”

2016 r. – dyplom specjalisty w dziedzinie: **gastroenterologia**

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

- **2006 r. – 2007 r. – lekarz stażysta**
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
- **2008 r. – 2013 r. – rezydent w dziedzinie chorób wewnętrznych**
Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
- **2013 r. – obecnie – asystent, starszy asystent**
Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
- **01.10.2013 r. – 30.06.2016 r. – asystent**
Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
- **01.07.2016 r. do 28.11.2018 r. – asystent ze stopniem doktora**
Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
- **29.11.2018 r. – 30.09.2019 r. – wykładowca ze stopniem doktora**
Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
- **01.10.2019 r. – 30.09.2020 r. – asystent – pracownik dydaktyczny**
Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
- **01.10.2020 r. – obecnie – adiunkt naukowo – dydaktyczny**
Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy. ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023 r., poz. 742).

Tytuł osiągnięcia naukowego składającego się cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych, opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora:

Koagulopatia i krwawienie z przewodu pokarmowego a dysfunkcja wątroby z perspektywy badań klinicznych i laboratoryjnych

Na cykl artykułów składa się następujących 5 oryginalnych artykułów naukowych:

- 1) **Rogalski Paweł**, Rogalska-Płońska Magdalena, Wróblewski Eugeniusz, Kostecka-Roslen Ines, Dąbrowska Milena, Świdnicka-Siergiejko Agnieszka, Wasielica-Berger Justyna, Cydzik Mariusz, Hirnle Tomasz, Dobrzycki Sławomir, Flisiak Robert, Dąbrowski Andrzej. *Blood platelet function abnormalities in cirrhotic patients with esophageal varices in relation to the variceal bleeding history.*

Scandinavian Journal of Gastroenterology 2019: 54, 3, s. 311-318

Impact Factor 2.130; MNiSW: 70.000

Udział własny: opracowanie koncepcji pracy, ocena kliniczna pacjentów, zbieranie i analiza danych pacjentów, wykonanie części badań laboratoryjnych, tworzenie bazy danych, analiza statystyczna, interpretacja wyników, opracowanie graficzne wyników, przygotowanie manuskryptu (udział procentowy 70%). *Oświadczenia pozostałych współautorów stanowią załącznik nr 5 do wniosku.*

- 2) **Rogalski Paweł**, Rogalska-Płońska Magdalena, Wróblewski Eugeniusz, Kostecka-Roślen Ines, Dąbrowska Milena, Świdnicka-Siergiejko Agnieszka, Wasielica-Berger Justyna, Cydzik Mariusz, Hirnle Tomasz, Flisiak Robert, Dąbrowski Andrzej.

Laboratory evidence for hypercoagulability in cirrhotic patients with history of variceal bleeding.

Thrombosis Research 2019: 178, s. 41-46

Impact Factor: 2.869; MNiSW: 100.000

Udział własny: opracowanie koncepcji pracy, ocena kliniczna pacjentów, zbieranie i analiza danych pacjentów, wykonanie części badań laboratoryjnych, tworzenie bazy danych, analiza statystyczna, interpretacja wyników, opracowanie graficzne wyników, przygotowanie manuskryptu (udział procentowy 70%). *Oświadczenia pozostałych współautorów stanowią załącznik nr 5 do wniosku.*

- 3) **Rogalski Paweł**, Zaborowska Marta, Mazur Maria, Jankowska Żaneta, Piszczyk Alicja, Mermer Edyta, Dąbrowski Andrzej, Daniluk Jarosław.

Gastrointestinal hemorrhage as an acute-on-chronic liver failure trigger in cirrhotic patients.

Advances in Clinical and Experimental Medicine 2022: 31, 8, s. 863-871

Impact Factor 1.736; MNiSW: 70.000

Udział własny: opracowanie koncepcji pracy, retrospektywne zbieranie i analiza danych pacjentów, tworzenie bazy danych, analiza statystyczna, interpretacja wyników, opracowanie graficzne wyników, przygotowanie manuskryptu (udział procentowy 80%). *Oświadczenia pozostałych współautorów stanowią załącznik nr 5 do wniosku.*

- 4) **Rogalski Paweł**, Bogdanowska-Charkiewicz Dagmara, Rogalska-Płońska Magdalena, Łukaszewicz-Zajac Marta, Kostecka-Rośleń Ines, Mroczko Barbara, Dąbrowska Milena, Wasielica-Berger Justyna, Aleksiejuk Elżbieta, Antonowicz Stefania, Dąbrowski Andrzej, Daniluk Jarosław, Janica Jacek.

Elevated levels of soluble glycoprotein V - The plasma marker of platelet activation by thrombin in patients with early-stage primary biliary cholangitis (PBC).

Advances in Medical Sciences 2023: 68, 1, s. 71-78

Impact Factor: 2.852, MNiSW: 100.000

Udział własny: opracowanie koncepcji pracy, ocena kliniczna pacjentów, zbieranie danych, wykonanie części badań laboratoryjnych, tworzenie bazy danych, analiza statystyczna, interpretacja wyników, opracowanie graficzne wyników, przygotowanie manuskryptu (udział procentowy 70%). *Oświadczenia pozostałych współautorów stanowią załącznik nr 5 do wniosku.*

Ad 5. **Rogalski Paweł**, Rogalska Magdalena, Martonik Diana, Rusak Małgorzata, Pawlus Joanna, Chociej-Stypułkowska Joanna, Dąbrowska Milena, Flisiak Robert.

Rotational thromboelastometry (ROTEM®) in relation to inflammatory biomarkers and clinical outcome in COVID-19 patients.

Journal of Clinical Medicine 2023: 12, 12, 13 pp., Article ID: 3919

Impact Factor: 4.964; punktacja MNiSW: 140.000

Udział własny: opracowanie koncepcji pracy, ocena kliniczna pacjentów, zbieranie danych, wykonanie części badań laboratoryjnych, tworzenie bazy danych, analiza statystyczna, interpretacja wyników, opracowanie graficzne wyników, przygotowanie manuskryptu (udział procentowy 70%). *Oświadczenia pozostałych współautorów stanowią załącznik nr 5 do wniosku.*

Wszystkie wymienione prace zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Sumaryczny Impact Factor powyższych prac wynosi 14.551 Sumaryczna punktacja MNiSW powyższych prac wynosi 480 punktów.

4.1. Omówienie celu i uzyskanych wyników prac naukowych

Przewlekła choroba wątroby aktualnie postrzegana jest jako dynamiczny proces, w którym pacjenci przechodzą przez kolejne etapy istotnie różniące się rokowaniem. W klasycznym ujęciu pierwszym etapem zaawansowanej przewlekłej choroby wątroby (ang. *advanced chronic liver disease*, ACLD), odpowiadającej zaawansowanemu włóknieniu lub marskości wątroby, jest faza skompensowanej ACLD (ang. *compensated advanced chronic liver disease*, cACLD). W tym stadium choroba często przebiega jeszcze bezobjawowo lub daje jedynie dyskretne objawy. Okres cACLD charakteryzuje się niską śmiertelnością. Ryzyko powikłań w tej fazie choroby znacząco zwiększa się w momencie wystąpienia istotnego klinicznie nadciśnienia wrotnego (ang. *clinically significant portal hypertension*, CSPH), które definiowane jest jako gradient ciśnienia żylnego w wątrobie (ang. *hepatic venous pressure gradient*, HVPG) ≥ 10 mmHg. Na etapie cACLD głównymi celem terapii jest zatem zapobieganie rozwojowi CSPH, a u pacjentów z CSPH zapobieganie powikłaniom, definiującym dekompensację marskości. Wystąpienie powikłań takich jak wodobrzusze, krwotok żylakowy i jawna encefalopatia wątrobowa jest znamienne dla zdekompensowanej ACLD (ang. *decompensated advanced chronic liver disease*, dACLD). W praktyce często przejście od fazy skompensowanej ACLD do zdekompensowanej marskości jest stopniowe: objawy jawnej encefalopatii najczęściej poprzedzone są minimalną encefalopatią wątrobową, niewielka ilość płynu w jamie otrzewnowej początkowo wykrywana jest jedynie w badaniach obrazowych, a utajone krwawienie do przewodu pokarmowego związane z gastropatią wrotną nadciśnieniową (ang. *portal hypertensive gastroenteropathy*, PHG), u części pacjentów, poprzedza pierwszy epizod krwawienia żylakowego. Nakładające się na ACLD uszkodzenie wątroby związane np. z alkoholowym lub ostrym wirusowym zapaleniem wątroby może przyspieszyć dekompensację. Czynnikiem wyzwalającym dekompensację ACLD u pacjentów CSPH są również zakażenia bakteryjne, rak wątrobowokomórkowy oraz duże zabiegi chirurgiczne. Dekompensacja marskości wątroby znamienne pogarsza rokowanie. Zatem u pacjentów z dACLD głównymi celami terapii jest leczenie objawów dekompensacji, zapobieganie dołączeniu się kolejnych powikłań oraz zapobieganie nawrotom dekompensacji, a w efekcie ograniczenie śmiertelności. U wszystkich pacjentów z cACLD należy rozważyć kwalifikację do transplantacji wątroby.

Krwawienie żylakowe z przewodu pokarmowego jest ciężkim powikłaniem marskości i może być pierwszym objawem dACLD. Aktualnie standardem leczenia krwawień żylakowych jest leczenie endoskopowe: opaskowanie żylaków – w przypadku żylaków przełyku lub dożyłakowa iniekcja kleju cyjanoakrylowego – u pacjentów z żylakami żołądka.

Leczenie endoskopowe powinno być poprzedzone resuscytacją hemodynamiczną, z zachowaniem konserwatywnej strategii transfuzji koncentratu krwinek czerwonych (najczęściej z docelową wartością stężenia hemoglobiny 7-8 g/dl) oraz prowadzone równoległe z farmakoterapią. W ramach leczenia farmakologicznego zalecane jest stosowanie leku wazoaktywnego np. somatostatyny lub terlipresyny oraz antybiotyku (najczęściej ceftriaksonu). Skuteczność aktualnie stosowanych metod leczenia krwotoków żylakowych, definiowana jako brak utrzymującego się krwawienia lub brak nawrotu krwawienia w ciągu 5 dni, jest wysoka. Pomimo wysokiej skuteczności leczenia krwawień, 6 tygodniowa śmiertelność związana z krwotokiem żylakowym u pacjentów z marskością wątroby, od lat utrzymuje się na wysokim poziomie sięgającym 15-20%.

Ostre uszkodzenie w przebiegu przewlekłej choroby wątroby (ang. *acute on chronic liver failure, ACLF*) jest niedawno zdefiniowanym zespołem chorobowym charakteryzujący się współwystępowaniem ostrej dekompensacji ACLD z towarzyszącą niewydolnością narządową i wysoką śmiertelnością. W patogenezie ACLF akcentowany jest udział systemowej odpowiedzi zapalnej. U większości pacjentów z ACLF obserwowana jest leukocytoza. Co ciekawe ACLF ma często ciężki przebieg u pacjentów bez wywiadu wcześniejszych dekompensacji ACLD. Zdefiniowanie ACLF przez *European Association for the Study of the Liver - Chronic Liver Failure Consortium (EASL-CLIF Consortium)*, jest ważne w kontekście aktualnej koncepcji dACLD. Występowanie ACLF potencjalnie może tłumaczyć wysoką śmiertelność u pacjentów z krwawieniami żylakowymi. Wyniki niedawno opublikowanego badania PREDICT (*Trebicka J, Fernandez J, Papp M, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. J Hepatol. 2020;73(4):842-854. doi:10.1016/j.jhep.2020.06.013*) wykazały możliwość występowania jednego z trzech fenotypów dACLD: (1) stabilnej zdekompensowanej marskości wątroby (ang. *stable decompensated cirrhosis, SDC*), niestabilnej zdekompensowanej marskości wątroby (ang. *unstable decompensated cirrhosis, UDC*) i (3) pre-ACLF. U około 2/3 pacjentów z dACLD dominuje pierwszy fenotyp, chorzy z SDC rzadko wymagają hospitalizacji z powodu nawrotów dekompensacji, rokowanie w tej grupie jest najlepsze. W grupie UDC pacjenci wymagają częstszych hospitalizacji, w porównaniu z SDC, ale rzadko rozwijają ACLF. Pre-ACLF, najczęściej poprzedza ACLF; w tej grupie rokowanie jest najgorsze. W poszczególnych fenotypach różne jest nasilenie zapalenia układowego - od najniższego w SDC do najwyższego w pre-ACLF. Z kolei w grupie pacjentów z UDC nasilenie stanu zapalnego jest na pośrednim poziomie, a za podstawowy mechanizm patofizjologiczny UDC uznawane jest nadciśnienie wrotne. Uznanyymi czynnikami wyzwalającymi ACLF są:

potwierdzone zakażenia bakteryjne, ciężkie alkoholowe zapalenie wątroby, krwawienie z przewodu pokarmowego przebiegające ze wstrząsem. W dużej mierze czynniki te zgodne są z czynnikami wywołującymi dekompensację marskości. Tym niemniej, niejasny jest mechanizm rozwoju ACLF u pacjentów z krwotokiem z przewodu pokarmowego (najczęściej wynikającym u pacjentów z marskością wątroby z nadciśnienia wrotnego).

U większości pacjentów z krwawieniami z przewodu pokarmowego w przebiegu ACLD obserwowane jest wydłużenie czasu protrombinowego (ang. *prothrombin time*, PT) i czasu aktywowanej częściowej tromboplastyny (ang. *activated partial thromboplastin time*, APTT). Wiadomo jednak, że u pacjentów z marskością wątroby badania te nie odzwierciedlają wiarygodnie statusu układu hemostazy. Z tego powodu u pacjentów z dACLD nie jest zalecana korekta koagulopatii w oparciu o wartości PT i APTT. Co więcej przetaczanie świeżo mrożonego osocza (ang. *fresh frozen plasma*, FFP), może prowadzić do przeciążenia objętościowego układu krążenia i nasilenia nadciśnienia wrotnego. Stosowanie koncentratu płytek krwi oraz krioprecypitatu należy rozważyć jedynie w indywidualnych przypadkach – w szczególności w sytuacji braku możliwości opanowania krwawienia lub nawrotu krwawienia. W ramach leczenia krwotoków żyłkowych nie jest zalecane również stosowanie rekombinowanego czynnika VIIa ani inhibitorów fibrylizy.

Aktualna koncepcji zaburzeń krzepnięcia w przewlekłej chorobie wątroby (ang. *chronic liver disease*, CLD) zakłada pozostawanie układu hemostazy w stanie względnej równowagi, wynikającej m.in. z jednoczesnego niedoboru czynników krzepnięcia i naturalnych antykoagulantów. Nie zmienia to faktu, że zaburzenia hemostazy u pacjentów z CLD są obecne. Charakter tych zaburzeń jest złożony i obejmuje zmiany funkcji płytek krwi, wszystkie etapy procesu krzepnięcia krwi i fibrylizy. Wysoki poziom skomplikowania układu hemostazy nakładający się na dynamikę przebiegu choroby wątroby sprawia, że badanie tych zaburzeń stanowi wyzwanie. Wprowadzenie globalnych testów układu hemostazy – tromboelastometrii rotacyjnej i pomiaru generacji trombiny może potencjalnie przynieść korzyści zarówno do oceny statusu jak i korekty zaburzeń hemostazy u pacjentów z krwawieniami w przebiegu ACLD. Przydatność tych testów wymaga jednak potwierdzenia w dalszych badaniach z uwzględnieniem uznanych punktów końcowych.

Coraz więcej dowodów wskazuje również na związek pomiędzy charakterem zaburzeń krzepnięcia a etiologią choroby wątroby; przykładowo – wstępne doniesienia oparte na obserwacjach klinicznych i wynikach pojedynczych badań laboratoryjnych sugerują występowanie nadkrzepliwości u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC). Pierwotne zapalenie dróg żółciowych, wcześniej określane

jako pierwotna marskość żółciowa (ang. *primary biliary cirrhosis*), jest rzadką, autoimmunologiczną chorobą wątroby. Na PBC chorują najczęściej kobiety, szczyt zachorowalności przypada na szóstą dekadę życia. U zdecydowanej większości chorych z PBC stwierdzone są autoprzeciwciała przeciwmitochondrialne M2 (ang. *anti-mitochondrial antibodies M2*, AMA-M2). Pierwszym etapem PBC jest stopniowa destrukcja małych wewnątrzrzazikowych przewodów żółciowych związana z reakcją autoimmunologiczną, której towarzyszy zapalenie a następnie włóknienie. U nieleczonych pacjentów stopniowo dochodzi do marskości wątroby. Przewlekłe leczenie kwasem ursodeoksycholowym, jakkolwiek skuteczne u większości chorych, u części pacjentów nie daje optymalnej odpowiedzi. Skłonność prozakrzepowa będąca efektem m.in. niedoboru naturalnych antykoagulantów wytwarzanych w wątrobie, może przyczynić się do progresji CLD. Koncepcja zaniku miększu wątroby (ang. *parenchymal extinction*) w wyniku tworzenia zakrzepów w mikrokrażeniu wątrobowym, funkcjonuje od lat w literaturze. Co więcej wykazano, że stosowanie enoksaparyny przez 12 miesięcy u pacjentów z marskością wątroby zapobiega nie tylko występowaniu zakrzepicy żyły wrotnej, ale również opóźnia wystąpienie dekomensacji i zwiększa przeżywalność, co pośrednio potwierdza słuszność tej koncepcji. Mechanizm nadkrzepliwości u pacjentów z PBC nie jest do końca poznany. Tym niemniej jego potencjalny związek z progresją CLD, sprawia, że nadkrzepliwość może stanowić potencjalny cel nowych terapii u pacjentów z PBC. Niska częstość występowania PBC, znacznie utrudnia realizację badań dotyczących tej rzadkiej, autoimmunologicznej choroby wątroby. Dodatkowo zaburzenia hemostazy potencjalnie związane z PBC mogą nakładać się na zaburzenia obserwowane w przebiegu ACLD, co znacznie utrudnia interpretację wyników.

W roku 2019 rozpoczęła się pandemia choroby koronawirusowej – 19 (ang. *Coronavirus Disease 2019*, COVID-19), wywołanej przez nowego beta koronawirusa ciężkiego zespołu ostrej niewydolności oddechowej – 2 (ang. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*, SARS-CoV-2). Jakkolwiek, objawy ze strony układu oddechowego dominują w przebiegu COVID-19, zakażenie SARC-CoV-2 może powodować powikłania w innych układach i narządach. Obok powikłań sercowo-naczyniowych, metabolicznych i neurologicznych, COVID-19 może prowadzić do zaburzeń funkcji wątroby, czego przejawem jest obserwowany u wielu pacjentów wzrost aktywności aminotransferaz. Sugeruje się również, że stopień podwyższenia aktywności aminotransferaz może być wskaźnikiem ciężkości choroby oraz niezależnym predyktorem śmiertelności w przebiegu COVID-19. U części chorych dochodzi do ostrego uszkodzenia z niewydolnością wątroby. Powikłania zakrzepowozatorowe u pacjentów z COVID-19 są częste, a częstość ich występowania rośnie wraz ze

wzrostem ciężkości przebiegu klinicznego COVID-19. Skłonność prozakrzepowa u pacjentów z COVID-19 wynika z wielu czynników, w tym: nasilonej odpowiedzi zapalnej, uszkodzenia komórek śródbłonna naczyń, nadkrzepliwości, nadmiernej aktywacji płytek krwi oraz zaburzeń fibrynolizy. Klasyczne nieprawidłowości hemostatyczne związane z COVID-19 (*COVID-19 associated hemostatic abnormalities*, CAHA) obejmują prawidłowy lub nieznacznie wydłużony PT i APTT, podwyższone stężenie fibrynogenu i D-dimeru; liczba płytek krwi jest zwykle prawidłowa lub podwyższona. U wielu pacjentów z COVID-19 stwierdzana jest podwyższona aktywność czynnika von Willebranda (vWF) i czynnika VIII. Chociaż profil zaburzeń krzepnięcia pacjentów z COVID może przypominać inne ogólnoustrojowe koagulopatie, takie jak rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC), koagulopatia indukowana sepsą (ang. *sepsis-induced coagulopathy*, SIC), CAHA mają pewne unikalne cechy. Ponadto, na profil krzepnięcia pacjentów z COVID-19 ma wpływ stopień ciężkości i stadium choroby. Jako powikłania COVID-19, zaburzające CAHA, mogą wystąpić również miejscowe incydenty zakrzepowozatorowe oraz DIC i SIC. Wstępne badania sugerują przydatność niektórych testów układu krzepnięcia (np. metod wiskoelastycznych) do prognozowania przebiegu klinicznego COVID-19. Tym niemniej związek zaburzeń krzepnięcia z profilem biomarkerów zapalnych i rokowaniem pacjentów pozostaje niejasny, a patogeneza nadkrzepliwości u pacjentów z COVID-19 jest wieloczynnikowa i nie do końca poznana.

Głównym celem cyklu pięciu powiązanych tematycznie oryginalnych prac naukowych, opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora była ocena funkcji płytek krwi i zaburzeń krzepnięcia u pacjentów z dysfunkcją wątroby. Szczególną uwagę poświęcono pacjentom z przewlekłą chorobą wątroby powikłaną krwawieniem z przewodu pokarmowego oraz chorym z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych. Przydatność tromboelastometrii rotacyjnej do wykrywania zaburzeń hemostazy i prognozowania przebiegu klinicznego, oceniono również u pacjentów z dominującą w ostatnich latach infekcją SARS-CoV-2.

Metodyka prac obejmowała

- Tromboelastometrię rotacyjną (ang. *rotational thromboelastometry*, ROTEM®) – wiskoelastyczną metodę pozwalającą na ocenę dynamiki tworzenia skrzepu i jakości skrzepu od momentu inicjacji procesu krzepnięcia do fibrynolizy, z zastosowaniem testów NATEM®, EXTEM®, INTEM®, FIBTEM®.
- Agregometrię impedancyjną z zastosowaniem analizatora Multiplate®.
- Ocenę poziomu antygeny czynnika von Willebranda metodą immunoturbidymetryczną.
- Pomiar generacji trombiny (Trombopath®) z aktywatorem i bez aktywatora białka C, testem chromogennym.
- Ocenę aktywności czynnika VII, VIII i antytrombiny testem chromogennym.
- Ilościowe oznaczenie poziomu rozpuszczalnej glikoproteiny V z wykorzystaniem metody immunoenzymatycznej (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA).
- Ocenę poziomu fosfolipidów prokoagulacyjnych (ang. *procoagulant phospholipids*, PPL) metodą chronometryczną za pomocą testu krzepnięcia opartego na czynniku Xa, w którym skrócone czasy krzepnięcia są związane z zwiększonym poziomem PPL.
- Cytometrię przepływową (cytometr przepływowy Canto II®) do ilościowego pomiaru stężeń białek interleukiny-8 (IL-8), interleukiny-1 β (IL-1 β), interleukiny-6 (IL-6), interleukiny-10 (IL-10), czynnika martwicy nowotworów (TNF) i interleukiny 12p70 (IL-12p70) w osoczu.
- Punktową, ilościową elastografię (ang. *point quantification elastography*, PQE) z zastosowaniem ElastPQ (Philips Healthcare, Bothell, WA, USA), do oceny sztywności wątroby (*liver stiffness*, LS).
- Badanie psychologiczne pod kątem występowania minimalnej encefalopatii wątrobowej (ang. *minimal hepatic encephalopathy*) z oceną *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES) w oparciu o *Porto-systemic Encephalopathy (PSE) syndrome test* (Hannover Medical School).

Ad 1. Rogalski Paweł, Rogalska-Płońska Magdalena, Wróblewski Eugeniusz, Kostecka-Roslen Ines, Dąbrowska Milena, Świdnicka-Siergiejko Agnieszka, Wasielica-Berger Justyna, Cydzik Mariusz, Hirnle Tomasz, Dobrzycki Sławomir, Flisiak Robert, Dąbrowski Andrzej. *Blood platelet function abnormalities in cirrhotic patients with esophageal varices in relation to the variceal bleeding history. Scandinavian Journal of Gastroenterology; 2019: 54, 3, s. 311-318*

Publikacja jest efektem kontynuacji badań rozpoczętych podczas przygotowywania mojej pracy doktorskiej. Celem badania było porównanie zaburzeń funkcji płytek w dwóch grupach pacjentów z ACLD. Grupę 1 (n=32) stanowili chorzy z co najmniej średniej wielkości żylakami żołądka i/lub przełyku, bez wywiadu wcześniejszych krwawień z przewodu pokarmowego. Do Grupy 2 (n= 26) włączono pacjentów z udokumentowanymi krwawieniami żylakowymi (co najmniej 3 tygodnie po krwawieniu). Do oceny funkcji płytek zastosowano dwa testy ROTEM® (EXTEM® i FIBTEM®) oraz agregometrię impedancyjną (analyzer Multiplate®), oceniające funkcję płytek we krwi pełnej. Udział płytek w formowaniu skrzepu oceniono poprzez porównanie wartości MCF (*maximum clot firmness*) w testach bez inhibitora płytek krwi (EXTEM®) i z inhibitorem (FIBTEM®). Dodatkowo oceniono poziom antygeny czynnika von Willebranda metodą immunoturbidymetryczną.

Wyniki agregometrii impedancyjnej są silnie uzależnione od liczby płytek krwi. Ze względu na małopłytkowość obserwowaną u większości chorych włączonych do badania, wiarygodna interpretacja uzyskanych wyników agregometrii impedancyjnej początkowo nie była możliwa. Kontynuację badań umożliwiło zastosowanie nowej metody umożliwiającej dostosowanie wyników agregometrii do liczby płytek krwi, której podstawy opisano w publikacji Skipper MT, Rubak P, Stentoft J, et al. *Evaluation of platelet function in thrombocytopenia. Platelets. 2018;29:270–276*. Wyniki agregometrii impedancyjnej wyrażono w formie wskaźnika agregacji (ang. *aggregation index*) obliczonego wg wzoru: $aggregation\ index = [observed\ aggregation / platelet\ aggregation\ of\ healthy\ (Y)] \times 100\%$, gdzie: $platelet\ aggregation\ of\ healthy\ (Y) = 3.1 \times platelet\ count\ (X) + 0.4$.

Mimo, że podstawowe testy układu krzepnięcia sugerowały podwyższoną skłonność do krwawień w Grupie 2, wyniki tromboelastometrii wykazały zbliżoną efektywność hemostazy w obu grupach – wartości żadnego z analizowanych parametrów testu EXTEM®, nie różniły się istotnie pomiędzy badanymi grupami. Udział płytek w formowaniu skrzepu (EXTEM® MCF – FIBTEM® MCF), był istotnie większy w Grupie 2 - 74.2 % (67.5–80.4), w porównaniu z Grupą 1 – 68.8 % (63.7–76.5). Wartości wskaźnika agregacji płytek obliczone na podstawie wyników agregometrii również były wyższe w Grupie 2 - 96.9% (73.2–140.1) w porównaniu

z Grupą 1 - 67.6% (52.5–118.8). Poziom antygenu vWF, znacznie przekraczał górną granicę normy w obu grupach, tym niemniej nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami. Sugeruje to udział dodatkowego mechanizmu (poza vWF) zwiększającego aktywność płytek krwi w Grupie 2.

Wnioski oraz potencjalne wykorzystanie wyników

Wyniki tromboelastometrii rotacyjnej wskazują na porównywalną efektywność hemostazy u pacjentów z marskością wątroby, niezależnie od wyników podstawowych testów układu krzepnięcia i niezależnie od wywiadu krwawień żyłakowych. Potwierdza to wcześniejsze obserwacje sugerujące brak związku zaburzeń krzepnięcia z występowaniem krwawień żyłakowych u pacjentów z ACLD i wskazuje dominującą rolę innych mechanizmów patofizjologicznych w występowaniu krwawień – głównie nadciśnienia wrotnego. Za utrzymaniem efektywności układu hemostazy w obu grupach na podobnym poziomie, może być odpowiedzialna podwyższona aktywność płytek krwi.

Ad 2. Rogalski Paweł, Rogalska-Płońska Magdalena, Wróblewski Eugeniusz, Kostecka-Roslen Ines, Dąbrowska Milena, Świdnicka-Siergiejko Agnieszka, Wasielica-Berger Justyna, Cydzik Mariusz, Hirnle Tomasz, Flisiak Robert, Dąbrowski Andrzej. *Laboratory evidence for hypercoagulability in cirrhotic patients with history of variceal bleeding. Thrombosis Research: 2019: 178, s. 41-46*

Podobnie jak w poprzedniej pracy celem badania było porównanie zaburzeń układu hemostazy w dwóch grupach pacjentów z ACLD. W tym badaniu skupiono się jednak na roli czynników osoczowych. Grupę 1 (n=25) stanowili chorzy z co najmniej średniej wielkości żyłakami żołądka i/lub przełyku, bez wywiadu wcześniejszych krwawień z przewodu pokarmowego. Do Grupy 2 (n= 24) włączono pacjentów z udokumentowanymi krwawieniami żyłakowymi (co najmniej 3 tygodnie po krwawieniu). W badaniu porównano wyniki pomiaru generacji trombiny ThromboPath[®], po zastosowaniu dwóch aktywatorów krzepnięcia A i B, zawierających czynnik tkankowy i fosfolipidy. Aktywator A zawierał dodatkowo jad węża *Agkistrodon contortix contortix* (Protac[®]) – aktywujący układ białka C. Wyniki pomiarów wyrażono jako procent zahamowania wytwarzania trombiny wywołany przez Protac[®] (ang. *Protac-induced coagulation inhibition, PICI%*) obliczony według następującego równania: $PICI\% = [(ThP\ B - ThP\ A) / (ThP\ B)] \times 100\%$, gdzie: ThP A — gęstość optyczna dla osocza w obecności aktywatora A, ThP B — gęstość optyczna dla osocza w obecności aktywatora B. Dodatkowo w ramach badania w obu grupach oceniono aktywność czynnika VII, VIII i

antytrombiny oraz parametry ROTEM® z zastosowaniem testu INTEM®

W Grupie 2 wykazano wyższe wartości wskaźnika MELD (ang. *model of end stage liver disease*), a podstawowe badania układu krzepnięcia sugerowały zwiększone ryzyko krwawień w porównaniu z Grupą 1. Mimo to efektywność układu hemostazy w obu grupach w ROTEM® utrzymywała się na podobnym poziomie – nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w teście INTEM®. Istotnie niższej aktywności czynnika VII w Grupie 2 w porównaniu z Grupą 1 towarzyszyła istotnie niższa aktywność antytrombiny. W obu grupach aktywność czynnika VIII znacznie przekraczała górną granicę normy, nie różniła się jednak istotnie pomiędzy badanymi grupami. Co istotne wartości wskaźnika PICI% w Grupie 2 ($65.58\% \pm 7.24$) wskazywały na większą oporność osocza na antykoagulację po aktywacji białka C w porównaniu z Grupą 1 ($55.64\% \pm 13.07$).

Wnioski oraz potencjalne wykorzystanie wyników

Wyniki tego badania również potwierdziły porównywalną efektywność hemostazy u pacjentów z marskością wątroby, niezależnie od wyników podstawowych testów układu krzepnięcia i niezależnie od wywiadu krwawień żyłakowych. Ponadto wyniki testu ThromboPath® wykazały większą oporność osocza na antykoagulację po aktywacji białka C u pacjentów z wywiadem krwawieniami z żyłaków i większym stopniem dysfunkcji wątroby w porównaniu z pacjentami, którzy nigdy nie krwawili. Paradoksalnie może to świadczyć o zwiększonej tendencji do powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z ACLD, z wywiadem krwawień i bardziej zaawansowaną marskością. Świadomość występowania nadkrzepliwości, potwierdzonej testem do oceny czynnościowej szlaku antykoagulacyjnego białka C, powinna prowadzić do bardziej restrykcyjnej strategii korygowania koagulopatii u pacjentów z zaawansowaną marskością i krwawieniem z żyłaków w wywiadzie.

Ad 3. Rogalski Paweł, Zaborowska Marta, Mazur Maria, Jankowska Żaneta, Piszczyk Alicja, Mermer Edyta, Dąbrowski Andrzej, Daniluk Jarosław. *Gastrointestinal hemorrhage as an acute-on-chronic liver failure trigger in cirrhotic patients. Advances in Clinical and Experimental Medicine: 2022: 31, 8, s. 863-871*

Powszechne stosowanie metod endoskopowych w połączeniu z farmakoterapią znacząco poprawiło wyniki leczenia pacjentów z ostrymi krwotokami z przewodu pokarmowego. Znajduje to odzwierciedlenie w wysokiej częstości uzyskiwania hemostazy oraz niskim odsetku nawrotów krwawień. Mimo to śmiertelność związana z ostrymi krwawieniami z przewodu pokarmowego u pacjentów z marskością wątroby utrzymuje się na stosunkowo

wysokim poziomie. Potencjalnym czynnikiem odpowiedzialnym za wysoką śmiertelność w tej grupie chorych jest ACLF.

Celem tej retrospektywnej pracy była ocena częstości występowania ACLF oraz czynników predykcyjnych i przebiegu klinicznego ACLF u pacjentów z marskością wątroby, hospitalizowanych z powodu ostrych krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Protokół badania wymagał przeprowadzenia szczegółowej, indywidualnej analizy każdej hospitalizacji, pod kątem potencjalnych czynników predykcyjnych ACLF oraz objawów niewydolności narządowych, przy przyjęciu do szpitala i w trakcie hospitalizacji. Grupę badaną stanowiło 89 pacjentów: 80.9% po krwawieniu żylakowym, 19.1% po krwawieniu nieżylakowym.

ACLF stwierdzono u 30.3% pacjentów w trakcie hospitalizacji. Najczęstszymi niewydolnościami narządowymi zdefiniowanymi w oparciu o *EASL-CLIF score*, były niewydolność oddechowa (25%), niewydolność nerek (20,23%) i niewydolność ośrodkowego układu nerwowego (19,1%); rzadziej obserwowano niewydolność układu krzepnięcia (7,87%), krążenia (6,98%) i wątroby (4,49%). Wewnątrzszpitalna śmiertelność była znacząco wyższa w grupie ACLF (24%) w porównaniu z grupą bez ACLF (1,61%). Najsilniejszymi czynnikami predykcyjnymi wystąpienia ACLF w trakcie hospitalizacji było występowanie: (1) podwyższonej wartości wskaźnika MELD (ang. *Model of End-Stage Liver Disease*), (2) podwyższonego stężenia kreatyniny oraz (3) jawnej encefalopatii wątrobowej przy przyjęciu do szpitala. Analiza ROC dla MELD jako punkt odcięcia wykazała wartość 18.313 (czułość 69.2%, swoistość 91.5%, AUC = 0.853, 95% przedział ufności 0.759 - 0.948). Analiza ROC dla kreatyniny jako punkt odcięcia wykazała stężenie 1.35 mg/dl (czułość 61.5%, swoistość 95.1%, AUC = 0.779, 95% przedział ufności: 0.656 - 0.902). Pomimo powszechnego stosowania antybiotyków (u 96.3% pacjentów z ACLF); infekcje bakteryjne występowały istotnie częściej w grupie z ACLF (29.63%), w porównaniu z pacjentami bez ACLF (6.45%), $p = 0.006$. Co ciekawe lokalizacja źródła i charakter krwawienia (krwawienie żylakowe vs nieżylakowe), ani wywiad wcześniejszych dekompensacji marskości nie miały wpływu na występowanie ACLF.

Wnioski oraz potencjalne wykorzystanie wyników

Wyniki badania wykazały wysoką częstość występowania ACLF u pacjentów z krwawieniami z przewodu pokarmowego w przebiegu marskości wątroby. ACLF w tej grupie chorych najczęściej wiąże się z występowaniem niewydolności oddechowej i niewydolności nerek. U znacznej części pacjentów do rozwoju ACLF dochodzi podczas pierwszego epizodu

dekompensacji marskości. Występowanie ACLF może tłumaczyć wysoką śmiertelność u pacjentów z marskością pomimo skutecznego opanowania krwawienia z przewodu pokarmowego. Najsilniejszymi predyktorami wystąpienia ACLF w trakcie hospitalizacji jest podwyższona wartość MELD i podwyższone stężenie kreatyniny oraz występowanie jawnej encefalopatii wątrobowej przy przyjęciu do szpitala. W grupie pacjentów z ACLF częściej stwierdzane są również zakażenia bakteryjne w porównaniu z pacjentami bez ACLF, pomimo powszechnego stosowania profilaktyki antybiotykowej, co może wskazywać na potrzebę modyfikacji aktualnie stosowanych schematów leczenia i indywidualizację antybiotykoterapii w tej grupie chorych.

Ad 4. Rogalski Paweł, Bogdanowska-Charkiewicz Dagmara, Rogalska-Płońska Magdalena, Łukaszewicz-Zajac Marta, Kostecka-Rośleń Ines, Mroczko Barbara, Dąbrowska Milena, Wasielica-Berger Justyna, Aleksiejuk Elżbieta, Antonowicz Stefania, Dąbrowski Andrzej, Daniluk Jarosław, Janica Jacek. *Elevated levels of soluble glycoprotein V - The plasma marker of platelet activation by thrombin in patients with early-stage primary biliary cholangitis (PBC). Advances in Medical Sciences: 2023: 68, 1, s. 71-78*

Wcześniejsze badania kliniczne wskazywały na mniejszą częstość powikłań krwotocznych i mniejszą utratę krwi podczas zabiegów chirurgicznych u pacjentów z PBC w porównaniu z pacjentami z marskością wątroby o innej etiologii. Mechanizm nadkrzepliwości w PBC nie jest dobrze poznany, ale w oparciu o wyniki pojedynczych badań wydaje się on zależny raczej od funkcji płytek krwi niż zaburzeń czynników osoczowych.

Celem badania była ocena profilu zaburzeń krzepnięcia i funkcji płytek krwi u pacjentów z PBC. Do badania włączono 51 uczestników, w tym 38 pacjentów z PBC. Aby ograniczyć wpływ zaburzeń hemostazy wynikających z ACLD, badanie dotyczyło pacjentów na wczesnym etapie PBC. Grupę kontrolną stanowiły zdrowe osoby.

Poza podstawowymi badaniami laboratoryjnymi analizowano stężenie rozpuszczalnej glikoproteiny V (ang. *soluble glycoprotein V*, sGPV) – markera aktywacji płytek krwi przez trombinę, poziom fosfolipidów prokoagulacyjnych (ang. *procoagulant phospholipids*, PPL) oraz profile ROTEM® uzyskane w trzech niezależnych testach (NATEM®, EXTEM®, FIBTEM®). Minimalną encefalopatię wątrobową (ang. *minimal hepatic encephalopathy*, MHE) diagnozowano w oparciu o wartości PHES. Do oceny sztywności wątroby (ang. *liver stiffness*), zastosowano ElastPQ (Philips Healthcare, Bothell, WA, USA) z zastosowaniem punktowej elastografii ilościowej (ang. *point quantification elastography*, PQE).

W badaniu wykazano istotnie podwyższone stężenie sGPV u pacjentów z PBC (36.07 ± 11.32 ng/mL) w porównaniu z grupą kontrolną (27.04 ± 11.72 ng/mL), $p = 0.0259$, wskazujące na wzmożoną aktywację płytek krwi przez trombinę. Wykazano również dodatnią korelację pomiędzy parametrami ROTEM® opisującymi dynamikę tworzenia skrzepu w teście EXTEM (*clotting time* – CT i wartość kąta α), co potwierdza wpływ podwyższonego stężenia sGPV na proces krzepnięcia krwi. Stężenie sGPV nie korelowało z kolei ze sztywnością wątroby ani stopniem niewydolności wątroby. Analizowane parametry ROTEM® ani poziom PPL nie różniły się istotnie pomiędzy grupami, tym niemniej zarówno wyniki ROTEM® jak i PPL® w badanej grupie były silnie zależne od liczby płytek krwi. Trombocytopenia obserwowana u pacjentów z PBC mogła zatem maskować wzmożoną aktywację płytek w przeprowadzonych testach.

Niezależnym aspektem pracy była ocena związku pomiędzy zaburzeniami hemostazy a występowaniem MHE. Najnowsza koncepcja MHE zakłada synergistyczny udział hyperamonemii i podwyższonego poziomu cytokin zapalnych w indukowaniu encefalopatii wątrobowej. Stan zapalny związany z reakcją autoimmunologiczną, jest więc potencjalnym wspólnym ogniwem nadkrzepliwości i MHE u pacjentów z PBC. W badanej grupie MHE stwierdzono aż u 24% pacjentów. Tym niemniej nie potwierdzono związku pomiędzy występowaniem MHE a żadnym z analizowanych parametrów układu hemostazy.

Wnioski oraz potencjalne wykorzystanie wyników

W badaniu wykazano podwyższony poziom sGPV – osoczowego markera aktywacji płytek przez trombinę u pacjentów we wczesnym stadium PBC w porównaniu z grupą kontrolną. Kliniczne znaczenie uzyskanych wyników, np. wpływ zwiększonej aktywacji płytek na częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych lub wpływ aktywacji płytek na naturalny przebieg PBC, wymaga dalszych badań. Szlaki aktywacji trombiny i płytek krwi są również potencjalnymi celami nowych terapii PBC. Aktualnie dostępne są leki wpływające na ten proces. Przykładowo aktywację płytek krwi zależną od trombiny można hamować za pomocą bezpośrednich inhibitorów trombiny (np. dabigatranu) lub bardziej selektywnie za pomocą antagonisty receptora trombiny (np. worapaksaru).

Ad 5. **Rogalski Paweł**, Rogalska Magdalena, Martonik Diana, Rusak Małgorzata, Pawlus Joanna, Chociej-Stypułkowska Joanna, Dąbrowska Milena, Flisiak Robert. *Rotational thromboelastometry (ROTEM®) in relation to inflammatory biomarkers and clinical outcome in COVID-19 patients. Journal of Clinical Medicine 2023: 12, 12, 13 pp., Article ID: 3919*

Patogeneza nadkrzepliwości w przebiegu COVID-19 jest złożona i nie do końca poznana. Celem tej pracy była ocena związku pomiędzy parametrami ROTEM® a profilem biomarkerów stanu zapalnego i przebiegiem klinicznym COVID-19. Badanie przeprowadzono w okresie dominującego występowania w Polsce wariantu *delta* SARS-CoV-2.

Do badania włączono 63 osoby: 29 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z powodu objawowej COVID-19 i 31 zdrowych ochotników. Kryteriami wykluczającymi z udziału w badaniu były: (1) bezobjawowy lub łagodny przebieg COVID-19, (2) COVID-19 o ciężkim przebiegu, wymagającym mechanicznej wentylacji lub leczenia w oddziale intensywnej terapii od momentu przyjęcia do szpitala, (3) stosowanie leków przeciwzakrzepowych innych niż HDCz. Mediana ciężkości choroby w tomografii komputerowej (*CT disease severity score*), u pacjentów włączonych do badania wyniosła 10 (3 – 18) na 25 punktów. Do oceny układu hemostazy zastosowano trzy testy ROTEM®: NATEM® (test bez dodatkowych aktywatorów), EXTEM® (test z czynnikiem tkankowym jako aktywatorem), FIBTEM® (test bazujący na EXTEM®, ale dodatkowo z zastosowaniem inhibitora płytek krwi – cytochalazyny, mający na celu ocenę efektywności hemostazy osoczowej). Profil biomarkerów stanu zapalnego oceniono w cytometrii przepływowej poprzez ilościowy pomiar stężeń białek: interleukiny-8 (IL-8), interleukiny-1 β (IL-1 β), interleukiny-6 (IL-6), interleukiny-10 (IL-10), czynnika martwicy nowotworów (TNF) i interleukiny 12p70 (IL-12p70). CRP oznaczano w ramach rutynowych badań.

Wyniki wszystkich testów ROTEM® wskazywały na nadkrzepliwość u pacjentów z COVID-19. Co ciekawe nadkrzepliwość była wyraźniej widoczna w teście NATEM® (dotyczyła wszystkich 5 analizowanych parametrów, oceniających dynamikę i jakość skrzepu) w porównaniu z testem EXTEM® (dotyczyła tylko 2 parametrów, oceniających dynamikę powstawania skrzepu). Udział płytek w formowaniu skrzepu (EXTEM MCE - FIBTEM MCE) nie różnił się pomiędzy badanymi grupami, co wskazuje na dominującą rolę zaburzeń osoczowych w nadkrzepliwości związanej z CAHA. Spośród wykonanych testów ROTEM® jedynie wartości parametrów FIBTEM® korelowały dodatnio z *CT disease severity score*. Parametry FIBTEM® najsilniej korelowały również z poziomem biomarkerów stanu zapalnego ze wszystkich testów ROTEM®. W analizie wieloczynnikowej FIBTEM MCE® okazał się najsilniejszym predyktorem zgonu i konieczności stosowania mechanicznej wentylacji. Analiza ROC dla FIBTEM® MCE jako predyktora zgonu wykazała wartość 37 jako punkt odcięcia (czułość 100%, swoistość 80%, AUC = 0.9, 95% przedział ufności 0.7457 – 1). Żaden z analizowanych biomarkerów stanu zapalnego nie okazał się lepszym predyktorem

niekorzystnego rokowania w porównaniu ze stosowanymi rutynowo CRP i Il-6, ani wartością FIBTEM® MCE w teście ROTEM.

Wnioski oraz potencjalne wykorzystanie wyników

W badaniu wykazano, że w nadkrzepliwości związanej z COVID-19 dominują czynniki osoczone. Maksymalna elastyczność skrzepu fibrynowego (FIBTEM® MCE) w ROTEM® może być czynnikiem predykcyjnym ciężkiego przebiegu COVID-19. Z kolei ROTEM® bez dodatkowych aktywatorów krzepnięcia (test NATEM®) potencjalnie stanowi bardziej wartościową i tańszą alternatywę w wykrywaniu nadkrzepliwości u pacjentów z COVID-19 w porównaniu z testem aktywowanym czynnikiem tkankowym (EXTEM®). Badanie wskazuje na przydatność kliniczną ROTEM® zarówno do wykrywania nadkrzepliwości jak i prognozowania przebiegu klinicznego u pacjentów z COVID-19 o umiarkowanym/ciężkim przebiegu. Uzyskane wyniki wskazują też na potrzebę dalszych badań z zastosowaniem testów wiskoelastycznych do oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z COVID-19.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

5.1.

A. Dane bibliometryczne

Poza przedstawionym powyżej cyklem publikacji, stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, mój dorobek naukowy obejmuje liczne prace oryginalne i pogładowe opublikowane w czasopismach o zasięgu krajowym i międzynarodowym.

Jestem autorem lub współautorem

- 38 publikacji naukowych:
 - 19 oryginalnych prac twórczych (w tym 5 prac stanowiących cykl będący podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego),
 - 11 prac pogładowych
 - 5 opisów przypadków
 - 3 rozdziałów w podręcznikach o zasięgu krajowym,

- 18 komunikatów zjazdowych (w tym 8 ze zjazdów międzynarodowych).

Łączna punktacja całości dorobku:

Impact Factor: **70.376**

Punktacja MNiSW/MEiN (zgodna z obowiązującym w danym roku/okresie wykazem ministerialnym czasopism): **2105**

Liczba cytowań wg Web of Science:

Core Collection - 161 (146 bez autocytowań) **h-index – 7**

All Databases - 168 (153 bez autocytowań) **h-index – 7**

B. Tematyka badawcza

Po ukończeniu stażu podyplomowego, od 2008 r. moja działalność naukowa i kliniczna jest związana z Kliniką Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, kierowaną przez Prof. dr. hab. n. med. Andrzeja Dąbrowskiego. W Klinice w latach 2008 – 2013 odbywałem rezydenturę w dziedzinie chorób wewnętrznych. W 2013 r. podjąłem pracę na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku, początkowo jako asystent, a od 2020 r. adiunkt badawczo-dydaktyczny.

Początek mojej pracy klinicznej i nabywanie doświadczenia w leczeniu pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby, hospitalizowanych w Klinice, zbiegł się w czasie z ukazaniem się przełomowych publikacji autorstwa Tripodi A. i wsp. oraz Lisman T. i wsp. zmieniających uznaną przez dziesięciolecia koncepcję zaburzeń hemostazy u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby. Publikacje te wskazywały na pozostawanie układu hemostazy w przebiegu przewlekłej choroby wątroby w stanie względnej równowagi, pomimo obserwowanych u wielu pacjentów z marskością nieprawidłowości w wynikach podstawowych badań laboratoryjnych takich jak: wydłużenie czasu protrombinowego (ang. *prothrombin time*, PT) i czasu częściowej, aktywowanej tromboplastyny (ang. *activated partial thromboplastin time*, APTT), obniżone stężenie fibrynogenu i małopłytkowość, sugerujących podwyższoną skłonność do krwawień. Prace te pośrednio tłumaczyły wcześniejsze obserwacje kliniczne wykazujące brak związku pomiędzy wydłużeniem PT i APTT a występowaniem klinicznie istotnych krwawień u pacjentów z marskością wątroby. W oparciu o wspomniane nowe doniesienia literaturowe, w czasie rezydentury rozpocząłem badania dotyczące zaburzeń układu krzepnięcia i funkcji płytek krwi u pacjentów z krwawieniami z przewodu pokarmowego. W 2016 r. uzyskałem tytuł doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy pt. „Zaburzenia hemostazy a występowanie krwawień żyłakowych z górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z marskością wątroby”, której promotorem był Prof. dr hab. n. med. Andrzej Dąbrowski.

Po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych, kontynuowałem badania dotyczące zaburzeń hemostazy u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby. Metody stosowane w realizowanych przeze mnie badaniach (m.in. tromboelastometria rotacyjna, agregometria) często wymagały wykonania oznaczeń bezpośrednio po pobraniu krwi, bez możliwości długotrwałego przechowywania materiału, w efekcie znaczną część badań laboratoryjnych wykonałem samodzielnie. Badania te dostarczyły wglądu w złożoność zaburzeń krzepnięcia i funkcji płytek krwi u pacjentów z dysfunkcją wątroby. Ze względu na złożony charakter

wykrywanych zaburzeń, interpretacja części wyników stanowiła wyzwanie i stała się możliwa dopiero, wraz z dynamicznym rozwojem badań i pojawieniem się nowych publikacji.

Termin ostre uszkodzenie w przebiegu przewlekłej choroby wątroby (ang. *acute-on-chronic-liver-disease*, ACLF), został definiowany w 2013 r. przez międzynarodową grupę ekspertów - *European Association for the Study of the Liver - Chronic Liver Failure Consortium* (EASL-CLIF Consortium). ACLF to ciężki stan kliniczny definiowany jako nagłe pogorszenie funkcji wątroby u pacjenta z przewlekłą chorobą wątroby, prowadzący do wystąpienia jednej lub więcej niewydolności narządowych i związany z wysoką śmiertelnością. Koncepcja ACLF wpisywała się doskonale w tematykę realizowanych wówczas przeze mnie badań dotyczących zaburzeń krzepnięcia u pacjentów z krwawieniami z przewodu pokarmowego w przebiegu marskości wątroby. Wpływ ostrych krwawień z przewodu pokarmowego u pacjentów z marskością wątroby na występowanie ACLF wydawał się oczywisty. Co więcej występowanie ACLF tłumaczyło wysoką śmiertelność u pacjentów z krwawieniami żyłakowymi. Niejasnym pozostawało jakie czynniki predysponują do występowania ACLF oraz jaki profil niewydolności narządowych dominuje w tej grupie chorych. Stało się to przedmiotem złożonej, retrospektywnej analizy pacjentów z marskością wątroby, hospitalizowanych w Klinice z powodu krwotoków z przewodu pokarmowego. Wyniki analizy stworzyły bazę do kolejnej publikacji włączonej do cyklu.

Moje późniejsze zainteresowania naukowe koncentrowały się wokół zjawisk nadkrzepliwości i wzmożonej aktywacji płytek krwi u pacjentów z chorobą wątroby. Wstępne doniesienia literaturowe, sugerujące możliwość częstszego występowania nadkrzepliwości u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC) w porównaniu z pacjentami z przewlekłą chorobą wątroby o innej etiologii, skłoniły mnie do skoncentrowania się na tej grupie chorych. Badania przeprowadzone we współpracy z Zakładem Diagnostyki Hematologicznej i Zakładem Diagnostyki Biochemicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku dotyczące wzmożonej aktywacji płytek u pacjentów z PBC, stały się podstawą pracy włączonej do cyklu publikacji. Jestem również promotorem pomocniczym rozprawy doktorskiej Dr n. med. Dągmary Bogdanowskiej-Charkiewicz pt. „Minimalna encefalopatia wątrobowa u chorych z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych” (Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; data nadania stopnia: 2022 r.) i drugim autorem pracy oryginalnej będącej podstawą ubiegania się o tytuł doktora. Aktualnie współpracuję z Zakładem Radiologii, Zakładem Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych oraz Zakładem

Higieny, Epidemiologii i Zaburzeń Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku przygotowując dalsze publikacje dotyczące pacjentów z PBC.

Wybuch pandemii COVID-19, początkowo znacząco utrudnił kontynuację rozpoczętych przeze mnie badań, dotyczących pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby. Ze względu na kliniczny charakter moich badań, ograniczenia w dostępie do systemu ochrony zdrowia, istotnie skomplikowały włączanie kolejnych pacjentów do realizowanych projektów. Wkrótce jednak okazało się, że profil zaburzeń krzepnięcia i częste występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 są zgodne z podejmowaną przeze mnie tematyką badawczą. Co więcej u znacznej części pacjentów z COVID-19 dochodzi do dysfunkcji wątroby. Od 2020 r. uczestniczyłem w projekcie realizowanym przez Klinikę Chorób Zakaźnych i Hepatologii we współpracy z Zakładem Diagnostyki Hematologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, dotyczącym zaburzeń krzepnięcia i ich związku z profilem biomarkerów stanu zapalnego oraz przebiegiem klinicznym COVID-19. Efektem współpracy jest jedna z publikacji włączonych do cyklu. W oparciu o uzyskane wyniki przygotowujemy również kolejne publikacje.

W trakcie pracy w Klinice Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych brałem czynny udział w szeregu badań klinicznych dotyczących powikłań przewlekłej choroby wątroby, krwawień z przewodu pokarmowego, oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa nowych metod endoskopowych, zarówno w roli badacza jak i koordynatora badań. Moja działalność naukowa ściśle związana jest z pracą kliniczną. W 2013 r. uzyskałem tytuł specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych, a w 2016 r. tytuł specjalisty w dziedzinie gastroenterologii. Aktualnie, poza działalnością naukową i dydaktyczną, większość mojego czasu w ramach działalności klinicznej poświęcam wykonywaniu zabiegów endoskopowych. Zajmuję się zarówno endoskopią diagnostyczną, jak i interwencyjną. Na co dzień wykonuję zabiegi leczenia krwawień z przewodu pokarmowego, endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną (ECPW) i enteroskopię. Od kilku lat specjalizuję się w wykonywaniu endoskopowych resekcji wczesnych zmian nowotworowych przewodu pokarmowego z zastosowaniem technik: endoskopowej resekcji śluzówkowej (ang. *endoscopic mucosal resection*, EMR), endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej (ang. *endoscopic submucosal dissection*, ESD) oraz endoskopowej pełnościennej resekcji (ang. *endoscopic full-thickness resection*, EFTR); wykonuję również zabiegi POEM (ang. *peroral endoscopic myotomy*). Odbyłem szereg szkoleń w polskich i zagranicznych ośrodkach, z których najważniejsze to:

- Medical Expert Training in Advanced Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) with Prof. Dr. Yahagi, Prof. Dr. Ponchon, Prof. Dr. Deprez and Assoc. Prof. Dr. Aslan, Hamburg, Germany, 1-2.08.2018
- Medical Expert Training in Advanced ESD, POEM and EST. Athens, Greece, 17-18.09.2015
- Training in FTRD Technique. Stuttgart, Germany, 27.08.2015
- ESD Workshop. Endoscopic Submucosal Dissection with the Hybridknife. Wendisch Reitz, Germany, 20-21.03.2015
- 9th EAGE European Postgraduate School in Gastroenterology. Prague, 12.04.2013
- 5th EAGE European Postgraduate School in Gastroenterology. Prague, 8-9.05.2009

5.2. Pozostałe osiągnięcia naukowe

5.2.1.

Od 2018 do 2020 r. uczestniczyłem w międzynarodowym projekcie **Retrospective multicenter study on endoscopic treatment of upper GI postsurgical leaks** realizowanym przez Gastroenterology Department, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal. W badaniu wzięło udział 11 ośrodków gastroenterologicznych i endoskopowych z różnych krajów w tym:

- Gastroenterology Department, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal.
- MEDCIDS, Department of Community Medicine, Information and Health Decision Sciences, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal; CINTESIS, Center for Health Technology and Services Research, Porto, Portugal.
- Gastroenterology Department, Cairo University Hospital, Cairo, Egypt.
- Department of Gastroenterology, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal.
- Department of Gastroenterology and Hepatology, Virginia Mason Medical Center, Seattle, Washington, USA.
- Digestive Endoscopy Unit, Humanitas Research Hospital, Humanitas University, Milan, Italy.
- Division of Thoracic Surgery, Swedish Cancer Institute, Seattle, Washington, USA.
- Department of Gastroenterology and Internal Medicine, Medical University of Białystok, Białystok, Poland.
- Department of Gastroenterology, Hospital de Santo António/Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal.

- Division of Gastroenterology and Hepatology, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA.
- Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA.

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, była jedynym polskim ośrodkiem uczestniczącym w badaniu. Efektem współpracy jest publikacja w prestiżowym czasopiśmie **Gastrointestinal Endoscopy** i dwa komunikaty prezentowane na międzynarodowych zjazdach:

- Rodrigues-Pinto Eduardo, Pereira Pedro, Sousa-Pinto Bernardo, Shehab Hany, Pinho Rolando, Larsen Michael, Irani Shayan, Kozarek Richard, Capogreco Antonio, Repici Alessandro, Shemmeri Ealaf, Louie Brian, **Rogalski Paweł**, Baniukiewicz Andrzej, Dąbrowski Andrzej, de Sousa Joao Correia, Barrias Silvia, Ichkhanian Yervant, Kumbhari Vivek, Khashab Mouen, Bowers Nicole, Schulman Allison, Macedo Guilherme. *Retrospective multicenter study on endoscopic treatment of upper GI postsurgical leaks. Gastrointestinal Endoscopy* 2021: 93, 6, s. 1283-1299.e2 **Impact Factor: 10.396; MNiSW: 140.000**
- Rodrigues-Pinto Eduardo, Pereira Pedro, Morais Rui, Shehab Hany, Pinho Rolando, Larsen Michael, Irani Shayan, Kozarek Richard, Di Leo Milena, Repici Alessandro, Shemmeri Ealaf, Louie Brian, **Rogalski Paweł**, Baniukiewicz Andrzej, Dąbrowski Andrzej, de Sousa Joao Correia, Barrias Silvia, Ichkhanian Yervant, Kumbhari Vivek, Khashab Mouen, Bowers Nicole, Schulman Allison, Macedo Guilherme. *Retrospective multicenter study on endoscopic treatment of upper gastrointestinal post-surgical leaks. ESGE Days 2020. Dublin, Ireland, 23-25 April 2020; Endoscopy* 2020: 52, Suppl. 1, s. S28.
- Rodrigues-Pinto Eduardo, Pereira Pedro, Morais Rui, Shehab Hany, Pinho Rolando, Larsen Michael, Irani Shayan, Kozarek Richard, Di Leo Milena, Repici Alessandro, Shemmeri Ealaf, Louie Brian, **Rogalski Paweł**, Baniukiewicz Andrzej, Dąbrowski Andrzej, de Sousa Joao Correia, Barrias Silvia, Ichkhanian Yervant, Kumbhari Vivek, Khashab Mouen, Bowers Nicole, Schulman Allison, Macedo Guilherme.

Retrospective multicenter study on endoscopic treatment of upper gastrointestinal post-surgical leaks. 61st Annual Meeting of the Society for Surgery of the Alimentary Tract "GI Fellows Sessions at Digestive Disease Week". Chicago, IL, 2 may 2020.; DDW 2020; **Gastrointestinal Endoscopy** 2020: 91, Issue 6, Suppl., s. AB62-AB63

W ramach mojej współpracy z Gastroenterology Department, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal powstała również publikacja:

- Rodrigues-Pinto Eduardo, Repici Alessandro, Donatelli Gianfranco, Macedo Guilherme, Deviere Jacques, van Hooft Jeanin E., Campos Josemberg M., Neto Manoel Galvao, Silva Marco, Eisendrath Pierre, Kumbhari Vivek, Khashab Mouen, Mathew Abraham, Fernández Villaverde Alberto, Guerron Alfredo Daniel, Tringali Andrea, Vermeulen Bram, Louie Brian, Meduri Bruno, Luigiano Carmelo, Gubler Christoph, Lorenzo Diane, Pauli Eric, Baretta Giorgio, Raju Gottumukkala, Loske Gunnar, Pines Guy, El Mourad Haicam, Shehab Hany, Kobara Hideki, Lee Hyuk, Chung Hyunsoo, Lai I-Rue, Rouvelas Ioannis, Gonzalez Jean-Michel, Gornals Joan, Wedemeyer Jochen, DeWitt John, Young Cho Joo, Kotzampassi Katerina, Chen Ke-Neng, Swanström Lee, Almadi Majid, Barthet Marc, Alvarez-Sánchez María-Victoria, Shnell Mati, Schweitzer Michael, Sulz Michael Christian, Sarr Michael, Talbot Michael, Di Leo Milena, Nasa Mukesh, Newton Nick, Heits Nils, Arcidiacono Paolo Giorgio, **Rogalski Paweł**, Pereira Pedro, Bauerfeind Peter, Siersema Peter, Ranjan Piyush, Pescarus Radu, Pannala Rahul, Ogra Ravinder, Kozarek Richard, Law Ryan, Blackmon Shanda, Irani Shayan, Fishman Sigal, Leeds Steven, Erim Tolga, Gómez Victoria. *International multicenter expert survey on endoscopic treatment of upper gastrointestinal anastomotic leaks.* **Endoscopy International Open** 2019: 07, 12, s. E1671-E1682 **MNiSW: 40.000**

5.2.2.

W 2020 r. nawiązałem współpracę z Katedrą Informatyki i Statystyki, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. W ramach współpracy opracowaliśmy metaanalizę dotyczącą leczenia endoskopowego przetok i przecieków zespołów przewodu pokarmowego u pacjentów po przebytych zabiegach bariatrycznych. Praca została opublikowana w 2021 r. w czasopiśmie **Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques**

- **Rogalski Paweł**, Świdnicka-Siergiejko Agnieszka, Wasielica-Berger Justyna, Zienkiewicz Damian, Więckowska Barbara, Wróblewski Eugeniusz, Baniukiewicz Andrzej, Rogalska-Płońska Magdalena, Siergiejko Grzegorz, Dąbrowski Andrzej, Daniluk Jarosław. *Endoscopic management of leaks and fistulas after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis*. **Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques** 2021: 35, s. 1067-1087 **Impact Factor: 3.453; MNiSW: 140.000**

5.2.3.

Endoskopia przewodu pokarmowego jest odrębnym istotnym nurtem mojej działalności naukowej. Poza powyższymi publikacjami zrealizowanymi w ramach projektów wielośrodkowych jestem współautorem kilku innych publikacji i komunikatów zjazdowych o tematyce endoskopowej, m.in.:

- **Rogalski Paweł**, Daniluk Jarosław, Baniukiewicz Andrzej, Wróblewski Eugeniusz, Dąbrowski Andrzej. *Endoscopic management of gastrointestinal perforations, leaks, and fistulas*. **World Journal of Gastroenterology** 2015: 21, 37, s. 10542-10552 **Impact Factor: 2.787 MNiSW₂₀₁₅: 25.000**
- Wasielica-Berger Justyna, **Rogalski Paweł**, Pryczynicz Anna, Świdnicka-Siergiejko Agnieszka, Dąbrowski Andrzej. *Methylene blue chromoendoscopy is more useful in detection of intestinal metaplasia in the stomach than mucosal pit pattern or vessel evaluation and predicts advanced Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia stages*. **Clinical Endoscopy** 2023: 56, 2, s. 203-213; **MNiSW: 70.000**
- Wasielica-Berger Justyna, **Rogalski Paweł**, Świdnicka-Siergiejko Agnieszka, Pryczynicz Anna, Kiśluk Joanna, Daniluk Jarosław, Antonowicz Stefania, Maślach Dominik, Krzyżak Michalina, Dąbrowski Andrzej. *Expression of VEGF, EGF, and their receptors in squamous esophageal mucosa, with correlations to histological findings and endoscopic minimal changes, in patients with different GERD phenotypes*. **International Journal of Environmental Research and Public Health** 2022: 19, 9, 13 pp., Article ID: 5298 **Impact Factor 4.614; MNiSW: 140.000**

- **Rogalski Paweł.** *Chromoendoscopy with methylene blue is a useful tool in the diagnosis of esophageal candidiasis.* European Bridging Meeting in Gastroenterology, & EAGEN Postgraduate Course, Berlin, Germany, November 15-16, 2013.
- **Rogalski Paweł,** Wasielica-Berger Justyna, Wróblewski Eugeniusz, Świdnicka-Siergiejko Agnieszka, Kemono Andrzej, Olszańska Dorota, Kaczyńska Katarzyna, Tryniszewska Elżbieta, Dąbrowski Andrzej. *Chromoendoscopy with methylene blue is a useful tool in the diagnosis of esophageal candidiasis.* United European Gastroenterology Journal 2013, suppl. 1, s. A470 [Abstr. P1256]
- Razak Hady Hady, Baniukiewicz Andrzej, Luba M., **Rogalski P.,** Dąbrowski Andrzej, Dadan Jacek. *Bronchobiliary fistula as a complication after long-term stenting of hepatic ducts, applied by ERCP after hepatobiliary surgery due to hydatid cyst.* **Endoscopy** 2011: 43, suppl. 2, s. E178-E179
- **Rogalski Paweł,** Hady Razak Hady, Baniukiewicz Andrzej, Dąbrowski Andrzej, Kamiński Fabian, Dadan Jacek. *Gastric band migration following laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB): two cases of endoscopic management using a gastric band cutter.* **Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques** 2012: 7, 2, s. 114-117; **Impact Factor: 0.757; MNiSW₂₀₁₂: 15.000**

Prace, w których uczestniczyłem koncentrują się wokół endoskopowych metod leczenia przetok i nieszczelności zespoleń jelitowych oraz chromoendoskopii. Jestem również współautorem rozdziału w monografii „Przetoki przewodu pokarmowego”, która została przygotowana przez wybitnych specjalistów z Polski oraz znanych ekspertów z Niemiec, Włoch, Finlandii i innych krajów Europy i świata (**Rogalski Paweł,** Baniukiewicz Andrzej. *Metody endoskopowego zaopatrzenia przetok i nieszczelności zespoleń jelitowych. W: Przetoki przewodu pokarmowego.* Red. Tomasz Banasiewicz, Adam Bobkiewicz, Dominik A. Walczak, Grzegorz Wallner. Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2017 s. 109-116; **MNiSW: 20.000**).

5.2.4.

W 2019 r. uczestniczyłem w roli eksperta w opracowaniu Opinii **Zespołu Ekspertów Asocjacji Intensywnej Terapii Kardiologicznej oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego we współpracy ze specjalistami z innych dziedzin medycyny, dotyczącej: Postępowania w krwawieniach u pacjentów hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii kardiologicznej.**

W projekcie uczestniczyli eksperci z 21 ośrodków z Polski. Celem opracowania, było przedstawienie praktycznych wskazówek dotyczących prewencji, diagnostyki i leczenia pacjentów z krwawieniami hospitalizowanych w OITK w dobie współczesnego leczenia przeciwzakrzepowego. Dokument został opublikowany w 2019 r. w czasopiśmie *Kardiologia Polska*:

- Kuliczkowski Wiktor, Gierlotka Marek, Tycińska Agnieszka, Wojtkowska Izabela, Zawisłak Barbara, Zymlinski Robert, Barylski Marcin, Filipiak Krzysztof, Mamcarz Artur, Szymański Filip, Wożakowska-Kapłon Beata, Antoniewicz Artur, Banasiak Waldemar, Budrewicz Sławomir, Depukat Sławomir, Gąsior Mariusz, Hobot Jacek, Kempieński Radosław, Mazurek Beata, Milejski Wojciech, Nowakowska-Kotas Marta, Oleksiuk Jolanta, Pomorski Michał, **Rogalski Paweł**, Tajstra Mateusz, Tomaszuk-Kazberuk Anna, Zimmer Mariusz, Stępińska Janina. *Management of bleeding in patients hospitalized in the intensive cardiac care unit: expert opinion of the Association of Intensive Cardiac Care and Section of Cardiovascular Pharmacotherapy of the Polish Cardiac Society in cooperation with specialists in other fields of medicine. Kardiologia Polska 2019: 77, 12, s. 1206-1229 Impact Factor: 1.874; MNiSW: 100.000*

5.2.5.

Od 2022 r. kieruję projektem „**Ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa endoskopowych pełnościennych resekcji przewodu pokarmowego z zastosowaniem Ovesco® Full Thickness Resection Device (FTRD) – badanie wieloośrodkowe**”.

Projekt powstał z inicjatywy zespołów Kliniki Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz **Kliniki Gastroenterologii Onkologicznej z Zakładem Profilaktyki Nowotworów Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie**. Jego celem jest stworzenie krajowego rejestru endoskopowych, pełnościennych resekcji (ang. *Endoscopic Full Thickness Resection*, EFTR) zmian neoplastycznych w jelicie grubym, z zastosowaniem

urządzenia Ovesco® Full Thickness Resection Device (FTRD®) oraz podsumowanie wstępnych doświadczeń z tą nową techniką endoskopową w polskich ośrodkach.

Projekt ma charakter wielośrodkowy, biorą w nim udział zespoły:

- Kliniki Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
- Kliniki Gastroenterologii Onkologicznej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowego Instytut Badawczego w Warszawie
- Pracowni Endoskopii Gastroenterologicznej I Oddziału Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Gastroenterologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Elblągu
- Katedry i Kliniki Gastroenterologii, Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
- Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej, Collegium Medicum, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
- Kliniki Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie

5.2.6.

Od 2023 r. kieruję projektem **„Ocena przydatności wybranych metaloproteinaz, galektyn, cytokin i ich receptorów oraz zaburzeń metabolizmu biologicznie czynnych lipidów, jako markerów raka jelita grubego, w celu optymalizacji leczenia wczesnych zmian nowotworowych jelita grubego”**.

Projekt ma charakter wielośrodkowy, biorą w nim udział zespoły:

- Kliniki Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
- Ośrodka Endoskopii Zabiegowej i Bariatrycznej Szpitala Specjalistycznego w Brzezinach
- Kliniki Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów w Łodzi.
- Zakładu Higieny, Epidemiologii i Zaburzeń Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
- Zakładu Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Celem badania jest ocena związku pomiędzy stężeniem wybranych metaloproteinaz, galektyn, interleukin, czynników wzrostu, chemokin i ich receptorów oraz zaburzeń metabolizmu lipidów a występowaniem i stopniem zaawansowania gruczolaków i

gruczolakoraków jelita grubego, ze szczególnym uwzględnieniem wczesnego raka jelita grubego.

5.2.7.

Efektem współpracy z Zakładem Higieny, Epidemiologii i Zaburzeń Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku jest publikacja:

- Błachnio-Zabielska Agnieszka Urszula, Roszczyc-Owsiejczuk Kamila, Imierska Monika, Pogodzińska Karolina, **Rogalski Paweł**, Daniluk Jarosław, Zabielski Piotr. *CerS1 but not CerS5 gene silencing, improves insulin sensitivity and glucose uptake in skeletal muscle. Cells 2022: 11, 2, 19 pp, Article ID 206 Impact Factor: 7.666; MNiSW: 140.000*

5.2.8.

W początkowym okresie mojej działalności naukowej zajmowałem się tematyką grzybic przewodu pokarmowego. Jestem autorem i współautorem kilku prac przeglądowych, komunikatów zjazdowych oraz dwóch rozdziałów w książkach na ten temat m. in.

- **Rogalski Paweł**, Dąbrowski Andrzej. *Grzybice układu pokarmowego*. W: Mykologia medyczna. Red. Alicja Kurnatowska, Piotr Kurnatowski. Wrocław: Edra Urban & Partner, 2018 s. 179-186; *MNiSW: 20.000*
- **Rogalski Paweł**. *Kandydoza*. W: Choroby zakaźne i pasożytnicze. T. 4. Red. nauk. Robert Flisiak. Lublin: Wydawnictwo CZELEJ, 2020 s. 990-995; *MNiSW: 5.000*
- **Rogalski Paweł**. *Chromoendoscopy with methylene blue is a useful tool in the diagnosis of esophageal candidiasis*. European Bridging Meeting in Gastroenterology; EAGEN Postgraduate Course, Berlin, Germany, November 15-16, 2013
- **Rogalski Paweł**. *Kandydoza przewodu pokarmowego - fakty i mity*. *Gastroenterologia Kliniczna* 2010: 2, 3, s. 87-97
- **Rogalski Paweł**, Dąbrowski Andrzej. *Zakażenia grzybicze przewodu pokarmowego*. *Gastroenterologia Praktyczna* 2009: 1, s. 1-17

5.2.9.

W okresie od 2009 do 2014 r. przetłumaczyłem 14 publikacji do czasopisma *Gastroenterologia Praktyczna*.

Uczestniczyłem również w tłumaczeniu na język polski książki: „**Endoskopia przewodu pokarmowego: terminologia, definicje i klasyfikacje w opisie badań diagnostycznych i terapeutycznych z ujednoliconym systemem raportowania**” (redakcja naukowa wydania polskiego: Andrzej Dąbrowski) zawierającej kompletną nomenklaturę WEO/OMED, obejmującą definicje wszystkich procedur endoskopowych wraz z dokumentacją fotograficzną, w tym również ECPW i EUS.

5.2.10.

Występowałem również w roli recenzenta prac w czasopismach:

- **Scandinavian Journal of Gastroenterology**
- **Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies**
- **Clinical and Experimental Hepatology**
- **World Journal of Gastroenterology**

5.2.11.

Trzykrotnie otrzymałem nagrodę Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za działalność naukową:

- 2016 r. (nagroda za 2015) nagroda naukowa III stopnia
- 2020 r. (nagroda za 2019) nagroda naukowa III stopnia
- 2022 r. (nagroda za 2021) nagroda naukowa I stopnia

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę

6.1.

W latach 2021 – 2023 r. brałem udział w roli eksperta, u boku wybitnych specjalistów z Polski i Europy, w cyklu szkoleń z zakresu endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej (ESD) oraz endoskopowej resekcji śluzówkowej (EMR):

- ESD Basic, 11.09.2021 r. Warszawa (jednodniowy kurs na poziomie podstawowym dla uczestników z Polski); Michał Spychalski, **Paweł Rogalski**, Jan Pertkiewicz
- ESD: Tunelowanie & Trakcja, 25-26.03.2022 r. Warszawa/Brzeziny (dwudniowy kurs na poziomie zaawansowanym dla uczestników z Polski); Michał Spychalski, **Paweł Rogalski**, Jan Pertkiewicz
- Regional Medical Expert Training in Advanced Endoscopic Submucosal Dissection, 9 – 11.06.2022 r., Warszawa/Brzeziny (trzydniowy kurs na poziomie zaawansowanym, dla uczestników z kilku krajów Europy); Michał Spychalski, **Paweł Rogalski**, Jan Pertkiewicz, Arjun Koch
- ESD Basic, 08.10.2022 r. Warszawa (jednodniowy kurs na poziomie podstawowym dla uczestników z Polski); Michał Spychalski, **Paweł Rogalski**, Jan Pertkiewicz
- Endoskopowa mukozektomia (EMR) rozległych płaskowyniosłych zmian (LST) w jelicie grubym, 10-11.03.2023 r. Warszawa (dwudniowy kurs, dla uczestników z Polski); Michał Spychalski, **Paweł Rogalski**, Nastazja D. Pilonis, Michał F. Kamiński.

Szkolenia kierowane były do uczestników z Polski i innych krajów europejskich. Obejmowały one wykłady dotyczące teoretycznych aspektów endoskopowych resekcji przewodu pokarmowego, ćwiczenia na wypreparowanych żołądkach zwierzęcych i żywych zwierzętach oraz usuwanie wczesnych zmian nowotworowych przewodu pokarmowego u ludzi.

6.2.

W dniach 30 września - 1 października 2022 r. uczestniczyłem w roli eksperta w najbardziej kompleksowych warsztatach endoskopowych w Europie Środkowo-Wschodniej, **Warsaw Live Endoscopy**, organizowanych przez zespół Kliniki Gastroenterologii

Onkologicznej z Zakładem Profilaktyki Nowotworów Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie.

6.3.

Występowałem również jako wykładowca m.in. podczas:

- **Ogólnopolskich Dni Endoskopowych w Katowicach**
- **Warszawskich Spotkań Gastroenterologicznych**
- **Zjazdu Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej w Gdańsku**
- **Międzynarodowego Kongresu Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Krakowie**
- **Kongresu Medycyny po Dyplomie Gastroenterologa**
- **Białostockich Dni Gastroenterologii**

6.4.

Jestem członkiem **Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Towarzystwa Internistów Polskich**. Od 2015 roku jako sekretarz Białostockiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii aktywnie współorganizuję posiedzenia naukowe adresowane do gastroenterologów oraz specjalistów z innych dziedzin z województwa podlaskiego. Kilukrotnie występowałem jako wykładowca podczas posiedzeń naukowo-szkoleniowych Białostockiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii.

6.5.

Od 2013 roku prowadzę zajęcia praktyczne oraz teoretyczne z zakresu gastroenterologii i chorób wewnętrznych dla studentów polskojęzycznych i anglojęzycznych IV i VI roku Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim oraz studentów Kierunków Dietetyki, Analityki Medycznej i Technik Dentystycznych. Początkowo jako asystent, a od 2020 r jako adiunkt w Klinice Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

6.6.

W latach 2014 – 2018 brałem udział w pracach **Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku** w charakterze Członka Komisji.

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

Pauc T Kojalski
.....

(podpis wnioskodawcy)