



Dr hab. n. med. Dorota Zarębska-Michałuk

Kielce, dn. 24.10.2023 r.

Zakład Chorób Zakaźnych i Alergologii

Collegium Medicum

Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego, Kielce

VIDI:  
*Agnieszka Haloń*

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
Przewodniczący

prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. med. Aleksandra Zińczuka

**pt. „Analiza wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych wpływających na ciężkość przebiegu COVID-19”**

Promotor dr hab. n. med. Tomasz Jurek, prof. Uczelni

Promotor pomocniczy dr hab. n. med. Marta Rorat

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. med. Aleksandra Zińczuka stanowi spójny tematycznie cykl 3 publikacji. Dwie z prac tworzących cykl są publikacjami oryginalnymi, trzecia praca jest przeglądowa. Wszystkie manuskrypty są opracowaniami kilkuautorскими, ale w każdej Doktorant jest pierwszym autorem z wiodącym wkładem. Do każdej publikacji dołączono wymagane oświadczenia pozostałych współautorów o ich wkładzie w pracę. Łączny współczynnik wpływu (Impact Factor, IF) prac uwzględnionych w osiągnięciu naukowym wynosi 8.1, a liczba punktów MNiSW 240.

Rozprawa ma typowy układ, rozpoczyna się wykazem użytych w pracy skrótów, następnie przedstawione są tytuły publikacji wchodzących w skład cyklu wraz z punktacją MNiE oraz współczynnikiem wpływu. Po streszczeniu w języku polskim i angielskim następuje wstęp zawierający informacje o wirusie SARS-CoV-2, wywołanym przez niego zespole chorobowym COVID-19 wraz z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu i zgonu, a także przedstawiający epidemiologię zakażeń z danymi na koniec maja 2023 roku. We wstępie

Doktorant podkreślił skalę zagrożenia biologicznego związanego z SARS-CoV-2, które szybko stało się globalnym problemem wpływającym na systemy opieki zdrowotnej i gospodarki na całym świecie, uzasadniając tym podjęcie problemu badawczego. Obciążenie gwałtownie rosnącą liczbą osób zakażonych SARS-CoV-2 wymagających hospitalizacji i leczenia specjalistycznego przy jednoczesnym ograniczeniu dostępu do opieki zdrowotnej pacjentom z innymi chorobami spowodowało, że poza blisko 7 milionami zgonów związanych bezpośrednio z COVID-19, które odnotowano do końca maja 2023 roku, wystąpiły także zgony nadmiarowe, których szacowana liczba tylko do końca 2021 roku sięgnęła prawie 15 milionów. Ten rzeczywisty globalny rachunek pandemii czyni podjętą przez Doktoranta problematykę niezwykle aktualną i trafną.

Cele rozprawy doktorskiej zostały jasno sformułowane w trzech punktach obejmujących ocenę możliwości wykorzystania współczynników opartych na korelacji wybranych parametrów laboratoryjnych jako czynników prognostycznych hospitalizacji w Oddziale intensywnej terapii, zastosowania wentylacji mechanicznej i zgonu chorych z ciężką postacią COVID-19, analizę przypadków śmiertelnych w kontekście czynników ryzyka zgonu oraz określenie zjawiska związanego ze zgonami nadmiarowymi.

Rezultaty badań będące efektem realizacji dwóch pierwszych celów badawczych zostały przedstawione w oryginalnych publikacjach. Retrospektywną analizą objęto populację pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 w oddziałach Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego od 6 marca 2020 roku. W pracy oryginalnej **„EASIX, modified EASIX and simplified EASIX as an early predictor for intensive care unit admission and mortality in severe COVID-19 patients”** opublikowanej w 2022 roku w *Journal of Personalized Medicine* (IF 3.4, 70 punktów MNiE) na podstawie analizy w grupie 370 chorych o ciężkim przebiegu COVID-19 Doktorant ustalił, że współczynniki oparte na korelacji podstawowych parametrów laboratoryjnych tj. aktywności LDH, stężenia kreatyniny, CRP oraz liczby płytek krwi istotnie statystycznie korelują ze zgonem, cechując

się niską czułością ( $\leq 40\%$ ) przy wysokiej swoistości ( $\geq 90\%$ ) w ocenie jego ryzyka. Doktorant wykazał, że klasyczny współczynnik aktywacji śródbłonna i stresu (endothelial activation and stress index, EASIX) jest predyktorem konieczności zastosowania wentylacji inwazyjnej oraz udokumentował istotną korelację tego współczynnika w formule standardowej, zmodyfikowanej i uproszczonej, z koniecznością hospitalizacji w OIT. Przedmiotem drugiej pracy oryginalnej „**Unpacking the complexity of COVID-19 fatalities: adverse events as a contributing factors – a single-center, retrospective analysis of the first two years of the pandemic**” opublikowanej w 2023 roku w *Viruses* (IF 4.7, 100 punktów MNiE) była retrospektywna analiza 477 śmiertelnych przypadków COVID-19. W tej grupie dominowali chorzy powyżej 60 roku życia, z przewagą płci męskiej, obciążeni chorobami współistniejącymi. Parametry laboratoryjne wykazywały podwyższone wykładniki stanu zapalnego oraz wartości współczynnika EASIX. Najczęstszymi powikłaniami choroby w analizowanej populacji było ostre uszkodzenie nerek oraz powikłania zakrzepowozatorowe. Najczęstszą przyczyną zgonu była niewydolność oddechowa (88.7%). Stosowanie antybiotyków udokumentowano u prawie 95% chorych i w blisko połowie przypadków oceniono jako nieuzasadnione. Powikłania hospitalizacji wystąpiły u około 46%, a zdarzenia niepożądane z udziałem personelu medycznego wykazano u prawie połowy chorych.

Wyniki uzyskane w analizach stanowiących przedmiot obu prac oryginalnych są ważne nie tylko z naukowego, ale także z praktycznego punktu widzenia. Możliwość wykorzystania podstawowych parametrów laboratoryjnych w szacowaniu ryzyka hospitalizacji w OIT oraz zgonu chorego z ciężkim przebiegiem COVID-19 to praktyczna implikacja pierwszego badania. Drugie badanie niesie niepokojące wnioski odnośnie nadużywania antybiotykoterapii oraz wysokiego odsetka zdarzeń niepożądanych związanych z nieprawidłowościami w postępowaniu personelu medycznego o charakterze braku leczenia specjalistycznego czy opóźnienia we wdrożeniu różnych procedur terapeutycznych.

Doktorant podkreśla znaczenie tego parametru jako istotnego czynnika związanego ze śmiertelnością i wskazuje na konieczność pogłębionych badań. Podsumowaniem i rozwinięciem analiz retrospektywnych danych dotyczących pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 jest praca przeglądowa „**COVID-19 -related excess mortality – an overview of the current evidence**” opublikowana w 2023 roku w Archiwum Medycyny Sądowej i Kryminologii, czasopiśmie o punktacji MNiE 70. Ta praca opisuje zagadnienie zgonów nadmiarowych, analizując przyczyny tego zjawiska w skali globalnej. O praktycznym wydźwięku tej publikacji stanowi zwrócenie uwagi na słabe punkty funkcjonowania systemów opieki zdrowotnej, dlatego, że ich znajomość pozwoli na poprawę jakości opieki nad chorymi w przyszłości w sytuacji zagrożenia biologicznego o globalnym zasięgu.

Trzy prawidłowo sformułowane wnioski odpowiadające założonym celom pracy stanowią podsumowanie rozprawy. Zaplanowanie badań, poprawne rozpoznanie problemów i postawienie hipotez badawczych oraz profesjonalne przeprowadzenie analiz z użyciem trafnie dobranych metod i narzędzi analitycznych w pracach oryginalnych świadczy o dobrym przygotowaniu Doktoranta do prowadzenia badań naukowych. Uzyskane wyniki, na podstawie których sformułowane zostały wnioski, nie budzą wątpliwości. Dyskusja i porównanie rezultatów własnych analiz z danymi z aktualnych i właściwie dobranych pozycji piśmiennictwa są wyczerpujące i świadczą o głębokiej wiedzy Doktoranta oraz znajomości światowej literatury w zakresie zakażenia SARS-CoV-2. Praca przeglądowa została napisana zgodnie z zasadami przygotowania tego typu publikacji i stanowi merytoryczny przegląd aktualnej wiedzy z piśmiennictwa w tematyce zgonów nadmiarowych w pandemii COVID-19. Prace tworzące rozprawę doktorską zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym w latach 2022-2023, zatem treści w nich zawarte poddane były ocenie niezależnych ekspertów, co oznacza, że ich wiarygodność i jakość nie budzą żadnych wątpliwości. Wysoki sumaryczny

IF dowodzi, że prace reprezentują wysoki poziom naukowy. W tej sytuacji jako recenzent potwierdzam wysoką wartość merytoryczną prac oraz spójność tematyki w cyklu.

Rozprawa napisana jest bardzo staranną polszczyzną, mimo drobnych literówek, czyta się ją z przyjemnością. Umieszczenie na końcu rozprawy noty biograficznej Doktoranta oraz wykazu jego publikacji o łącznym współczynniku wpływu 37,855 i punktacji MNiE 1057 pozwala zorientować się w ogólnym dorobku lek. med. Aleksandra Zińczuka, imponującym na tym etapie rozwoju naukowego i pozwalającym na prognozowanie jego dalszego przebiegu.

Podsumowując, stwierdzam, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Aleksandra Zińczuka ma istotną wartość poznawczą i naukową, stanowi oryginalne rozwiązanie problemu i jest cennym uzupełnieniem literatury światowej w tematyce związanej ze śmiertelnością chorych w trakcie pandemii COVID-19. Rozprawa spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 z Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668). Pozytywnie oceniam jej wartość naukową i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Aleksandra Zińczuka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na dużą wartość merytoryczną prac składających się na rozprawę doktorską wnioskuję o jej wyróżnienie.

Dr hab. n. med. Dorota Zarębska-Michaluk

*D. Michaluk*  
*24.10.2023r.*

It was also a matter of fact that every person who had been in the  
country during the war had been in the country during the war.  
However, the fact that the government had not been able to  
do anything about the situation was not a matter of fact.  
It was also a matter of fact that the government had not been  
able to do anything about the situation.  
It was also a matter of fact that the government had not been  
able to do anything about the situation.  
It was also a matter of fact that the government had not been  
able to do anything about the situation.

It was also a matter of fact that the government had not been  
able to do anything about the situation.  
It was also a matter of fact that the government had not been  
able to do anything about the situation.  
It was also a matter of fact that the government had not been  
able to do anything about the situation.  
It was also a matter of fact that the government had not been  
able to do anything about the situation.  
It was also a matter of fact that the government had not been  
able to do anything about the situation.  
It was also a matter of fact that the government had not been  
able to do anything about the situation.  
It was also a matter of fact that the government had not been  
able to do anything about the situation.  
It was also a matter of fact that the government had not been  
able to do anything about the situation.  
It was also a matter of fact that the government had not been  
able to do anything about the situation.

John Doe  
123456789