

Uniwersytet Medyczny  
we Wrocławiu



RPW/19836/2023 P  
Data: 2023-11-06



|  |            |
|--|------------|
| Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu<br>BIURO RADY DYSCYPLINY<br>NAUKI MEDYCZNE |            |
| wpł.<br>dnia   | 06-11-2023 |
| L. dz. RN-BM   | 2000       |

Woh 7.11.2023  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
M. Podhorska-Okołów  
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów

WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY  
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym  
Warszawa, ul. Żwirki i Wigury 63 A

2 W 9

Warszawa, 25 października 2023 r.

**Recenzja pracy doktorskiej lekarza Aleksandra Zińczuka p.t. „Analiza wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych wpływających na ciężkość przebiegu COVID-19”**

wykonanej na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, pod kierunkiem Pana doktora habilitowanego nauk medycznych Profesora uczelni Tomasza Jurka

**Podstawa recenzji:** Uchwała Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z dnia 28 września 2023 r.

**Uwagi wstępne**

Wymogi prawne nadania tytułu doktora nauk medycznych, wynikające z Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*, które obowiązują dla przewodów doktorskich można podzielić na formalne i merytoryczne. W swojej opinii założyłem, że lekarz Aleksander Zińczuk spełnia wszystkie wymogi formalne. Zgodnie z cytowaną podstawą prawną, celem mojej recenzji jest zatem ocena spełnienia kryteriów merytorycznych wynikłych z Ustawy, to jest określenie czy rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi ogólnej wiedzy teoretycznej Kandydata w dyscyplinie nauk medycznych oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Niniejszym stwierdzam, że lekarz Aleksander Zińczuk spełnia wymienione kryteria. Podstawą mojej oceny była lektura pracy doktorskiej, w tym 3 publikacji naukowych wchodzących w jej skład i piśmiennictwa z zakresu zagadnienia, jak też posiadana wiedza oraz doświadczenie wynikające z zaangażowania naukowego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Jednocześnie deklaruję brak konfliktu interesów oraz bezstronność opinii zawartych w przedstawionej recenzji.

Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa  
tel. 22 317-92-31, 22 317-92-32  
obserwacyjny@spdsk.edu.pl

Poniżej przedstawiam uzasadnienie.

### 1. Wartość naukowa rozprawy

Doktorant w swojej rozprawie zajął się problemem wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych pozwalających na ocenę przebiegu i rokowania COVID-19 w populacji dorosłych pacjentów przyjmowanych do szpitala, w tym potrzeby leczenia na oddziale intensywnej terapii i zgonu. Ponadto poszukiwał dodatkowych czynników przyczyniających się do zgonu, jak też spojrzął na zgony w czasie pandemii COVID-19 z szerszej perspektywy zaburzeń funkcjonowania ochrony zdrowia (zgony nadmiarowe).

Rozprawa doktorska składa się z cyklu 2 oryginalnych i 1 poglądowej publikacji anglojęzycznych ujmujących w sposób spójny i wzajemnie uzupełniający się wspomniane zagadnienie naukowe, co pozwala traktować je jako jedną pracę naukową. Doktorant jest pierwszym autorem wszystkich trzech recenzowanych publikacji.

W publikacji oryginalnej nr 1. Zińczuk A, Rorat M, Simon K, Jurek T. EASIX, Modified EASIX and Simplified EASIX as an Early Predictor for Intensive Care Unit Admission and Mortality in Severe COVID-19 Patients. *J Pers Med.* 2022 Jun 21;12(7):1022. doi: 10.3390/jpm12071022, której doktorant jest pierwszym autorem, przedstawiono wyniki badania mającego na celu ocenę potencjału prognostycznego wskaźnika EASIX (*Endothelial Activation and Stress Index*) i dwóch jego modyfikacji (mEASIX i sEASIX) pod względem potrzeby przyjęcia na OIOM (oddział intensywnej terapii), zastosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej i zgonu z powodu COVID-19. W badaniu retrospektywnie przeanalizowano dane medyczne 370 ciężko chorych pacjentów hospitalizowanych na oddziałach COVID-19 Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu, w tym na OIOM. Śmiertelność w badanej grupie wyniosła aż 65,7% (243 przypadki). W przypadku wszystkich trzech wskaźników, EASIX, mEASIX i sEASIX, stwierdzono istotną statystycznie korelację między koniecznością przyjęcia na OIT (odpowiednio  $p = 0,026$ ,  $p = 0,019$ ,  $p = 0,001$ ), a ryzykiem zgonu ( $p < 0,001$ ). Pod względem ryzyka zgonu wysokie wartości ocenianych wskaźników (EASIX  $\geq 2,36$ , mEASIX  $\geq 704,03$ , sEASIX  $\geq 3,81$ ) charakteryzowały się niską czułością ( $\leq 40\%$ ), wysoką swoistością (około 90%) i niską ujemną wartością predykcyjną NPV (około 40%) przy wysokiej dodatniej wartości predykcyjnej PPV (około 80%). Autorzy wysnuli wniosek, że

ze względu na łatwość wdrożenia i niski koszt wykonania podstawowych badań laboratoryjnych, wyżej wymienione wskaźniki mogą być wykorzystywane jako dodatkowe, choć nie uniwersalne, narzędzie do wstępnej oceny stanu zdrowia pacjentów przyjmowanych do szpitala.

Publikacja ukazała się w recenzowanym, prestiżowym czasopiśmie *Journal of Personalized Medicine* wydawnictwa MDPI w 2022 roku posiadającym współczynnik wpływu 3,4 oraz 70 punktów MEiN.

Udział Doktoranta polegał na sformułowaniu problemów i hipotez badawczych, zaprojektowaniu badania, zgromadzeniu danych, przeprowadzeniu analizy i interpretacji uzyskanych wyników, przygotowaniu i zredagowaniu manuskryptu pracy oraz przeprowadzeniu dyskusji z recenzentami.

W dniu pisania niniejszej recenzji publikacja doczekała się 1926 odsoń oraz 4 cytowań według bazy Web of Science.

W publikacji oryginalnej nr 2. Zińczuk A, Rorat M, Simon K, Jurek T. Unpacking the Complexity of COVID-19 Fatalities: Adverse Events as Contributing Factors-A Single-Center, Retrospective Analysis of the First Two Years of the Pandemic. *Viruses*. 2023 Jun 24;15(7):1430. doi: 10.3390/v15071430, której doktorant jest pierwszym autorem, przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy 477 śmiertelnych przypadków COVID-19 hospitalizowanych w jednym ośrodku w okresie od 6 marca 2020 r. do 30 czerwca 2022 r. Oceniono kilka czynników definiujących wspomnianych pacjentów przy przyjęciu, a także przebieg hospitalizacji i czynniki przyczyniające się do zgonu. Wśród pacjentów przeważali mężczyźni (59,3%) obciążeni chorobami współistniejącymi, ze zwiększonym stanem zapalnym przy przyjęciu. Pacjenci w wieku  $\geq 81$  lat byli znacznie częściej przyjmowani i umierali z powodu niewydolności oddechowej, ich pobytu w szpitalu były krótsze i najprawdopodobniej nie otrzymywali specjalistycznego leczenia. Najczęstsze powikłania COVID-19 obejmowały ostre uszkodzenie nerek u 31,2% (149) pacjentów i powikłania zakrzepowo-zatorowe u 23,5% (112). Przebieg hospitalizacji był powikłany zakażeniami związanymi z opieką zdrowotną w 33,3% (159) przypadków, częściej u osób leczonych baricitinibem. Początkowe zastosowanie antybiotyku, choć częste (94,8%), było nieuzasadnione w prawie połowie przypadków (47,6%). Powikłania hospitalizacji (46,1%) i zdarzenia niepożądane z udziałem personelu (49,7%) stwierdzono u prawie

połowy pacjentów. W zdecydowanej większości (88,7%) przypadków zgon był spowodowany niewydolnością oddechową w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2. Zdarzenia niepożądane podczas hospitalizacji uznano za dodatkowy czynnik, który oprócz samego zakażenia mógł mieć wpływ na zgon pacjentów.

Praca ukazała się w recenzowanym czasopiśmie *Viruses* wydawnictwa MDPI, w 2023 roku, posiadającym współczynnik wpływu 4,7; oraz 100 pkt MNiSW. Publikacja została 701 wyświetlona. Jak dotąd brak cytowań.

Udział Doktoranta polegał na sformułowaniu problemów i hipotez badawczych, zaprojektowaniu badania, zgromadzeniu danych, przeprowadzeniu analizy i interpretacji uzyskanych wyników, przygotowaniu i zredagowaniu manuskryptu pracy oraz przeprowadzeniu dyskusji z recenzentami.

W publikacji oryginalnej nr 3. Zińczuk Aleksander; Rorat Marta; Jurek Tomasz. COVID-19-related excess mortality – an overview of the current evidence. *Archiwum Medycyny Sądowej i Kryminologii*, 2023;73 (1): 33-44 doi: <https://doi.org/10.4467/16891716AMSIK.22.004.18214.>, której Doktorant jest pierwszym autorem, przedstawiono wyniki analizy nadmiarowych zgonów definiowanych jako różnica w całkowitej liczbie zgonów w sytuacji kryzysowej w porównaniu do liczby zgonów oczekiwanych w normalnych warunkach, co pozwala bardziej wiarygodnie ocenić wpływ globalnego zagrożenia jakim okazał się nowy koronawirus SARS-CoV-2 na systemy opieki zdrowotnej. Dotychczasowe dane dotyczące dwóch lat pandemii (2020-2021) wskazują według szacunków WHO na wystąpienie 14.9 miliona zgonów nadmiarowych. Celem przeprowadzonej analizy było zdefiniowanie pojęcia oraz wskazanie przyczyn występowania nadmiarowych zgonów w trakcie pandemii COVID-19. Za najważniejsze przyczyny Doktorant uznał: niespójne i mało wiarygodne systemy rejestracji zgonów, przeciążenie systemów opieki zdrowotnej w krajach o niskich i średnich dochodach, ograniczenie dostępu do świadczeń medycznych dla pacjentów z innymi niż COVID-19 problemami zdrowotnymi, wprowadzenie zasad dystansu społecznego oraz lockdownu, co przełożyło się na zwiększenie liczby zgonów z powodu chorób psychiatrycznych i uzależnień, względy polityczne i przekaz medialny, które ingerowały w akceptację szczepień i stosowanie się do zaleceń oraz dodatkowy wpływ innych klęsk żywiołowych (huraganów, powodzi, suszy). Wysnuł wniosek, że w celu ograniczenia liczby nadmiarowych zgonów kluczowe wydają się: właściwa

identyfikacja czynników występujących w danym kraju oraz prawidłowa reakcja i podjęte środki zaradcze w aspekcie ograniczenia negatywnych skutków aktualnej pandemii, ale także przyszłych zagrożeń o podobnym charakterze.

Praca ukazała się w recenzowanym czasopiśmie Archiwum Medycyny Sądowej i Kryminologii w 2023 roku, posiadającym 70 pkt MNiSW, bez współczynnika wpływu. Udział Doktoranta polegał na sformułowaniu problemu, zgromadzeniu danych, przeprowadzeniu analizy i interpretacji uzyskanych wyników, przygotowaniu i zredagowaniu manuskryptu pracy oraz dyskusji z recenzentami.

Publikacja była wyświetlana 97 razy i pobrana 66 razy. Jak dotąd brak cytowań.

#### **a. Ocena znaczenia problemu badawczego i oryginalności badań przedstawionych w pracy doktorskiej**

Jak wiemy, COVID-19, nowa choroba zakaźna, która pojawiła się w Polsce w 2020 roku, cechuje się wysoką śmiertelnością chorych hospitalizowanych. Pod względem patofizjologicznym ciężki przebieg COVID-19 wynika głównie z uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, niekontrolowanego uwalniania cytokin prozapalnych oraz zaburzeń składu i funkcji komórek układu odpornościowego, co doprowadza do u części chorych do powikłań zakrzepowych i niewydolności wielonarządowej. Ciężkość przebiegu COVID-19 zależy od wielu czynników, spośród których za najistotniejsze uznaje się wiek (> 65 lat), płeć męską i choroby towarzyszące, w tym przewlekłe schorzenia układu krążenia, płuc, nerek, nowotwory złośliwe, cukrzycę, otyłość i schorzenia autoimmunizacyjne. Istotny jest też wariant SARS-CoV-2. W efekcie najbardziej wrażliwą populację stanowią osoby starsze z wielochorobowością. Z praktycznego punktu widzenia niezwykle cenna jest możliwość przewidzenia ciężkości przebiegu COVID-19, najlepiej na podstawie łatwo dostępnych parametrów. Jak dotąd ustalono, że wskaźniki stanu zapalnego, w tym CRP i łatwe do oznaczenia parametry uszkodzenia śródbłonna (LDH, liczba płytek krwi) zbadane przy przyjęciu do szpitala korelują z ciężkością przebiegu i ryzykiem zgonu, co sugeruje, że decydujące znaczenie dla rokowania ma nasilenie procesu zapalnego. Pewnym postępem było opracowanie współczynników obliczanych na podstawie wspomnianych parametrów. Doktorant ocenił znaczenie wspomnianych wskaźników jako czynników prognostycznych COVID-19 we własnym materiale, co wyczerpuje wymóg oryginalności rozwiązania problemu naukowego. Zwrócił także uwagę, że wpływ pandemii COVID-19 na śmiertelność jest znacznie

szerszy niż oficjalnie rejestrowana liczba zgonów. Skalę zjawiska mierzy liczba zgonów nadmiarowych będąca różnicą między liczbą zgonów oczekiwanych a całkowitą liczbą faktycznych zgonów w czasie pandemii.

Wartość pracy Doktoranta wynika właśnie ze skupienia się na najważniejszym problemie COVID-19, jaką jest wysoka śmiertelność i analizie jej przyczyn wykraczającej poza prosty związek z ciężkością przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 i ocenę wpływ czynników, które są niemodyfikowalne. Wkład intelektualny Doktoranta może przyczynić się do zmniejszenia śmiertelności chorych na COVID-19 dlatego jest tak istotny.

#### **b. Założenia i cele pracy**

Doktorant postawił sobie za cele ocenę możliwości wykorzystania wskaźników obliczanych z łatwo dostępnych parametrów laboratoryjnych jako czynników prognostycznych hospitalizacji na oddziale OIOM, konieczności mechanicznej wentylacji i zgonu pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19, ustalenie przyczyn zgonów chorych na COVID-19 i czynników ryzyka ich wystąpienia, w tym zdarzeń niepożądanych oraz opisanie zjawiska zgonów nadmiarowych.

Cele pracy są jasne i dobrze sformułowane.

#### **c. Narzędzia badawcze i metodologia**

Badanie opisane w pierwszej publikacji jest retrospektywną analizą danych medycznych 370 ciężko chorych pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19. Badanie opisane w drugiej publikacji retrospektywną analizę 477 śmiertelnych przypadków COVID-19 hospitalizowanych w jednym ośrodku. Trzecia publikacja stanowi nieusystematyzowaną analizę piśmiennictwa poświęconego zgonom w czasie pandemii COVID-19. Twórczym wkładem Doktoranta jest próba szerszego spojrzenia na zgony w czasie pandemii, zwrócenie uwagi na różnorodność przyczyn i znaczenie zgonów nie-COVID-owych.

#### **d. Wyniki**

Wyniki prac zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach i pozytywnie ocenione przez niezależnych recenzentów. Nie widzę potrzeby ich kolejnej recenzji. Należy przyjąć, że publikacje w czasopismach z wysokim współczynnikiem wpływu

(*impact factor*), dowodzą dużej wartości wyników Doktoranta, co potwierdzają czytelnicy ze środowiska naukowego (praca nr 1. -1926 odsłon oraz 4 cytowań według bazy Web of Science, ponad praca nr 2. 701 odwiedzin, jeszcze brak cytowań, praca nr 3 97 odwiedzin, 66 pobrań, jeszcze brak cytowań). Doktorant wykazał się tym samym umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

#### **e. Poprawność redakcyjna**

Nie mam uwag do warsztatu redakcyjnego Doktoranta.

### **2. Uwagi krytyczne do pracy**

Doktorant zatytułował pracę doktorską „Ocena wpływu parametrów klinicznych i laboratoryjnych na ciężkość przebiegu COVID-19”, co implikuje związek przyczynowy (wpływ) podczas gdy w istocie parametry kliniczne i laboratoryjne są generalnie wtórne do ciężkości przebiegu COVID-19. Pozwalają na dokładniejszą ocenę ciężkości i rokowania, ale nie decydują w sensie przyczynowym o przebiegu choroby. Skąd zatem tak sformułowany, wprowadzający w błąd tytuł? Jeżeli chodzi o publikację nr 3, pracę poglądową, zyskałaby bardzo na wartości gdyby przyjęto metodologię przeglądu systematycznego.

### **3. Ocena zakresu ogólnej wiedzy teoretycznej w dyscyplinie nauk medycznych wykorzystanej w pracy**

Dysertacja jest wynikiem profesjonalnych zainteresowań lekarza Aleksandra Zińczuka oraz jego pracy w renomowanym ośrodku akademickim, który umożliwił jej wykonanie. Przedłożona praca doktorska ma charakter interdyscyplinarny, wchodząc w zakres chorób zakaźnych, epidemiologii, pulmonologii medycyny sądowej i diagnostyki laboratoryjnej, co oceniam wysoko, gdyż dzięki temu Autor wykazał się aktualną wiedzą w zakresie wymienionych dziedzin medycyny.

Dobra znajomość wiedzy teoretycznej w dyscyplinie nauk medycznych widoczna jest w obu pracach oryginalnych. Najlepiej widoczna jest w napisanych przez Doktoranta wstępach i dyskusjach publikacji oryginalnych wchodzących w skład rozprawy, w których Autor przywołuje liczne, odpowiednio dobrane pozycje aktualnego piśmiennictwa.

Całkowity dorobek publikacyjny kandydata obejmuje 9 publikacji oryginalnych we współautorstwie, trzy prace poglądowe, 15 rozdziałów w monografiach naukowych oraz 3 streszczenia zjazdowe. Na dorobek widoczny w bazie Pubmed składa się 9 publikacji z lat 2020-2023, prace oryginalne i opis przypadku opublikowane w czasopiśmie posiadających duże współczynniki wpływu. Dorobek publikacyjny Kandydata oceniam pozytywnie.

Reasumując, Doktorant dowiódł posiadania szerokiej, interdyscyplinarnej wiedzy teoretycznej w dyscyplinie nauk medycznych, przez swobodne poruszanie się w zagadnieniach związanych z tematyką chorób zakaźnych, chorób układu oddechowego (COVID-19) i epidemiologii. Kandydat spełnia tym samym wymóg posiadania ogólnej wiedzy teoretycznej w dziedzinie medycyny.

#### **4. Ocena umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej wykazanej w trakcie przygotowywania wyników pracy i ich prezentacji**

Przetawiona do oceny dysertacja została oparta na wynikach 2 własnych badań retrospektywnych przeprowadzonych przez Doktoranta i 1 pracy poglądowej.

Doktorant zaplanował i przeprowadził opisane w publikacjach badania retrospektywne. Jasno sprecyzował cele pracy. Metodyka pracy została opisana zrozumiale i precyzyjnie. Doktorant przeprowadził poprawną analizę statystyczną wyników, opisał wyniki precyzyjnie, odpowiednim dla rozprawy naukowej językiem, z wykorzystaniem czytelnych tabel i obrazowych rycin, sprawnie poprowadził dyskusję oraz wysnuł logiczne wnioski, czego dowodem są 2 publikacje oryginalne w 2 recenzowanych czasopiśmie z IF. Formę rozprawy oceniam pozytywnie.

#### **Podsumowanie i wnioski**

Po lekturze przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej, w tym trzech publikacji wchodzących w jej skład, oraz zapoznaniu się z dorobkiem naukowym Kandydata stwierdzam, że podjęte przez niego badania noszą cechy oryginalności. Doktorant potrafi zaplanować, zorganizować i przeprowadzić badanie naukowe, a następnie zinterpretować jego wyniki. Doktorant wykazał się umiejętnością korzystania z literatury przedmiotu cytując właściwie dobrane publikacje, co dowodzi dużej wiedzy



lekarskiej i dobrej znajomości aktualnego piśmiennictwa medycznego. Wypracował dobry warsztat edytorski.

Reasumując, uważam Doktoranta za osobę, która wykazała się zaangażowaniem i dojrzałością cechującą pracownika naukowego. Rozprawa doktorska lekarza Aleksandra Zińczuka posiada walory oryginalności i wnosi oryginalną wartość dodaną do wiedzy na temat COVID-19. Trzy publikacje wchodzące w jej skład dokumentują dużą ogólną wiedzę teoretyczną Kandydata w dyscyplinie nauk medycznych oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Tym samym Doktorant spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668).

Uwzględniając powyższe, pozytywną konkluzję, którą sformułowałem na początku mojej opinii uznaję za zasadną i wobec spełnienia wymagań dotyczących prac doktorskich podanych w obowiązujących przepisach, mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscyplin Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie lekarza Aleksandra Zińczuka do kolejnego etapu procedowania doktoratu.

Ponadprzeciętne zaangażowanie badawcze i nakład pracy oraz nietuzinkowa, jak na doktorat, dojrzałość naukowa, jak też istotny wkład w rozwój wiedzy nad zgonami w czasie pandemii COVID-19 wymaga w mojej ocenie uhonorowania. Przeprowadzone przez Doktoranta badania wydają się wyjątkowo ważne, ponieważ osiągnięcie intelektualne Doktoranta może przyczynić się do zmniejszenia śmiertelności chorych na COVID-19, dlatego też wnoszę o wyróżnienie pracy doktorskiej nagrodą.

KIEROWNIK  
Kliniki Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym  
  
dr hab. n. med. Ernest Kuchar

