



Prof. dr hab. Jerzy Robert Ładny
KLINIKA MEDYCyny RATUNKOWEJ
UNIwersytetu Medycznego w Białymstoku

ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok
Tel. 85-686-50-20 - Kierownik,
tel/fax 85-686-50-18 – Sekretariat



Białystok, 06.01.2025r.

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Kacpra Christo Dziedzica pt.: „ Ocena roli diagnostycznej i prognostycznej wybranych biomarkerów u pacjentów z Covid-19”.

COVID-19, wywołany przez wirusa SARS-CoV-2 stał się globalnym wyzwaniem powodującym nie tylko masowe zachorowania, ale także znaczne obciążenie systemów opieki zdrowotnej na całym świecie. Pandemia ta, rozpoczęta na przełomie 2019 i 2020 roku, w krótkim czasie rozprzestrzeniając się na wszystkie kontynenty, doprowadziła do wprowadzenia bezprecedensowych środków zapobiegawczych, takich jak „lockdowny”, ograniczenia w podróżowaniu oraz masowe kampanie szczepień. Wpływ COVID-19 na społeczeństwo był wszechstronny i wielopłaszczyznowy. Życie społeczne zostało zredukowane do minimum, a interakcje międzyludzkie przeniosły się w dużej mierze do świata wirtualnego. Gospodarki państw zostały dotknięte recesją, a wiele sektorów, takich jak turystyka, gastronomia czy handel detaliczny, musiało stawić czoła dramatycznym spadkom dochodów. Na poziomie politycznym pandemia COVID-19 wywołała również szereg wyzwań, takich jak konieczność szybkiego reagowania na zmieniającą się sytuację epidemiologiczną, zarządzanie kryzysowe oraz zabezpieczenie dostaw niezbędnych produktów, w tym środków ochrony osobistej i szczepień. W szczególności pandemia uwidoczniła potrzebę szybkiej i dokładnej diagnostyki, która umożliwiłaby wczesne wykrycie zakażenia, co jest kluczowe w ograniczaniu rozprzestrzeniania się wirusa. Diagnostyka COVID-19 obejmuje różnorodne metody, w tym testy genetyczne, antygenowe oraz serologiczne, które odgrywają kluczową rolę w zarządzaniu pandemią. Jednak sama diagnostyka nie jest wystarczająca. Skuteczne narzędzia prognostyczne, które pozwalają na przewidywanie przebiegu choroby oraz identyfikację pacjentów narażonych na ciężki przebieg COVID-19, okazały się równie niezbędne. Zrozumienie i monitorowanie biomarkerów, stało się kluczowe w walce z pandemią. Biomarkery te, w tym markery zapalne, koagulacyjne oraz związane z uszkodzeniem narządów, mogą dostarczyć cennych

informacji na temat stanu zdrowia pacjenta, umożliwiając wczesne wykrycie zakażenia, ocenę ryzyka powikłań oraz monitorowanie odpowiedzi na leczenie. W ten sposób, biomarkery odgrywają kluczową rolę zarówno w diagnostyce, jak i w prognozowaniu przebiegu COVID-19, co ma bezpośrednie znaczenie dla optymalizacji strategii leczenia i zarządzania pacjentami. Przyczyniają się one do poprawy wyników leczenia, redukcji śmiertelności oraz zmniejszenia obciążenia systemów opieki zdrowotnej na całym świecie, co jest bardzo istotne w kontekście długotrwałej walki z pandemią i jej skutkami zdrowotnymi oraz społecznymi.

Powyższe dane stały się przyczynkiem do podjęcia badań mających na celu ocenę zdolności diagnostycznych i prognostycznych wybranych biomarkerów w odniesieniu do pacjentów chorych na COVID-19. Podjęcie przez lekarza Kacpra Christo Dziedzica tego rodzaju badań, uważam za niezwykle cenną inicjatywę badawczą, mogącą mieć istotne walory naukowo-poznawcze oraz jeszcze większą wartość praktyczną *pro futuro*.

Przetawiona do oceny praca składa się z sześciu, powiązanych ze sobą tematycznie publikacji o wysokiej punktacji MNiSW. Doktorant zamieszcza w swojej dysertacji pełne teksty tych publikacji, załączając do każdej oświadczenia współautorów tych prac, określające ich procentowy udział w powstaniu pracy. Cytowane publikacje poprzedzone są zawartym w rozprawie Wstępem, omówieniem Założeń i celów pracy, charakterystyką Materiału badawczego i zastosowanymi metodami, podaniem Wyników przeprowadzonych badań, omówieniem tych wyników i Dyskusją oraz wnioskami sformułowanymi na podstawie przeprowadzonych badań. Spośród sześciu badań wchodzących w skład monotematycznego cyklu publikacji, dwie były badaniami retrospektywnymi, zaś pozostałe cztery przygotowano jako przeglądy systematyczne z meta-analizami. Całość dysertacji obejmuje 217 stron edycji komputerowej, podzielonej na 7 rozdziałów z właściwie zachowanymi proporcjami pomiędzy nimi.

Rozprawa sama w sobie zawiera Wykaz publikacji składających się na jej treść, Wykaz stosowanych skrótów, Streszczenie w języku polskim i angielskim. We Wstępie Doktorant omawia szczegółowo wszystkie dostępne dane dotyczące wirusa SARS-CoV-2 (m.in. jego budowę, drogi transmisji, cechy epidemiologiczne, obraz kliniczny, czynniki ryzyka zakażenia i ciężkiego przebiegu Covid-19 a także biomarkery prognostyczne w Covid-19). Autor wykazał się znajomością piśmiennictwa i umiejętnie uzasadnił cel podjętych i przeprowadzonych badań.

Badanie pierwsze było badaniem retrospektywnym jednośrodkowym analizującym dokumentację medyczną 400 pacjentów przyjętych z powodu COVID-19 do Ziv Medical Center (Safed, Izrael). Pacjenci ci byli zabezpieczeni medycznie w szpitalu w okresie od kwietnia 2020 roku do grudnia 2021 roku i mieli potwierdzone zachorowanie na COVID-19 za pomocą testu RT-PCR. U każdego pacjenta przeprowadzono dwa badania laboratoryjne pełnej morfologii krwi. Pierwsze badanie przeprowadzono przy przyjęciu do szpitala, a drugie przed wypisaniem pacjenta ze szpitala lub na kilka dni przed jego śmiercią. Badanie miało za cel określenie predykcyjnego znaczenia współczynnika neutrofili do limfocytów w określeniu ciężkości, długości pobytu w szpitalu oraz śmiertelności wśród dorosłych pacjentów chorych na COVID-19.

Badanie drugie również zaprojektowane jako badanie retrospektywne, przeprowadzono w odniesieniu do dokumentacji medycznej pacjentów, u których zdiagnozowano COVID-19. W tym celu przeanalizowano dokumentację medyczną pacjentów Szpitalnego Oddziału Ratunkowego Szpitala „Kartal Dr. Lüqi Kırdar City Hospital” w Stambule (Turcja). Analizie poddano pacjentów, którzy zgłosili się do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego w okresie pomiędzy 1 stycznia a 31 maja 2022 roku. W celu zweryfikowania zdolności predykcyjnej NLR przeprowadzono analizę danych, której celem było opisanie korelacji między stosunkiem neutrofili do limfocytów a różnicami w odpowiedzi zapalnej na COVID-19 zależnymi od płci i płci.

Trzecia praca została zaprojektowana i przeprowadzona jako przegląd systematyczny z meta-analizą. Celem tej pracy było określenie wartości diagnostycznej i predykcyjnej tkankowego aktywatora plazminogenu u pacjentów chorych na COVID-19. W tym celu za pomocą uprzednio zdefiniowanych słów kluczowych dokonano przeszukania elektronicznych baz piśmienniczych (PubMed Central, Scopus, EMBASE, Cochrane). Finalne przeszukania powyższych baz danych miało miejsce 4 maja 2023 roku. W wyniku przeszukania ujawniono 1548 publikacji, spośród których w następstwie usunięcia duplikatów, oraz w pierwszej kolejności tytułów i abstraktów a następnie spośród wyłonionych prac pełnej analizie wybranych prac do meta-analizy włączono 13 badań z łączną liczbą 1221 pacjentów.

Czwarte badanie zostało również zaprojektowane i przeprowadzone jako przegląd systematyczny z meta—analizą i miało na celu ocenę wartości predykcyjnej i diagnostycznej Galektyny-3 u pacjentów chorych na COVID-19. Na potrzeby badania dokonano przeszukania baz piśmienniczych: PubMed/MEDLINE, EMBASE, SCOPUS i Cochrane celem wytypowania artykułów wskazujących na poziomy Galektyny-3 u pacjentów z COVID-19. Ostatnie przeszukanie miało miejsce 10 listopada 2023 r. i ujawniło 351 badań, spośród których finalnie włączono 18 badań (2530 pacjentów) do meta-analizy.

Piąte badanie również miało charakter przeglądu systematycznego z meta-analizą i odnosiło się do określenia na podstawie dostępnej literatury zdolności diagnostycznych i prognostycznych białka ST-2. Cztery bazy piśmiennicze (PubMed/MEDLINE, EMBASE, SCOPUS, Cochrane) zostały poddane przeszukaniu, zaś ostatnie przeszukanie miało miejsce 11 października 2023 roku. Spośród 275 badań, które wskazano podczas przeszukania, do badania włączono 9 badań obejmujących 1732 pacjentów.

Szóste badanie przeprowadzone jako przegląd systematyczny z meta-analizą miało na celu analizę zdolności diagnostycznych i predykcyjnych ciężkości przebiegu COVID-19 za pomocą poziomów białka powierzchniowo czynnego D. W tym celu dokonano

przeszukania PubMed, Embase, Web of Science i Scopus w poszukiwaniu artykułów w języku angielskim opublikowanych do 21 stycznia 2024 roku. Zastosowano podejście przeglądu systematycznego i metaanalizy, przeszukując wiele baz danych pod kątem badań, w których mierzono poziomy SP-D u pacjentów z COVID-19 i zdrowych osób z grupy kontrolnej. Kryteria włączenia zostały ściśle określone, aby zapewnić wybór badań z danymi wysokiej jakości, a analizy statystyczne zostały przeprowadzone w celu oceny wartości diagnostycznej i prognostycznej SP-D w kontekście COVID-19. W trakcie przeszukania baz danych ujawniono 716 artykułów na podstawie predefiniowanych słów kluczowych. Następnie w trakcie weryfikacji artykułów, 12 badań obejmujących 892 pacjentów włączono do meta-analizy.

W rozdziale Wyniki badania, Doktorant szczegółowo przedstawia w formie zwięzłego opisu i za pomocą tabel i rycin (N=7), uzyskane i opracowane dane, które znajdują się w pełnotekstowych publikacjach wchodzących w skład dysertacji. Tego rodzaju przedstawienie wyników pozwala na lepszą orientację i ułatwia śledzenie badanych parametrów. Dokumentacja jest bogata, czytelna i przekonująca. Pozwala na dobrą orientację w przedstawianych danych.

W rozdziale Podsumowanie i wnioski, Autor w sposób dość obszerny, dojrzały, świadczący o pełnej znajomości przedstawianych zagadnień, omawia wyniki swych badań, porównując je i dyskutując z wynikami uzyskanymi przez innych. Doktorant nie ogranicza się jedynie do opisu zachowania się poszczególnych wskaźników, ale trafnie interpretuje uzyskane wyniki, wykorzystując dane z piśmiennictwa.

Wyniki swych badań Doktorant podsumował w 3 wnioskach, które wynikają z wykonanych analiz i są odpowiedzią na zadania postawione w celu pracy. Przeprowadzone badania wykazały, że biomarkery, takie jak stosunek neutrofili do limfocytów (NLR) są prostym i łatwo dostępnym wskaźnikiem, który można wyliczyć z podstawowego rozmazu krwi, co czyni go wyjątkowo użytecznym w praktyce klinicznej. Jego wartość prognostyczna w ocenie ciężkości choroby, długości hospitalizacji oraz śmiertelności u pacjentów chorych

na COVID-19 została szeroko potwierdzona. Ponadto wyniki przeprowadzonych badań wskazują również na rosnący potencjał nowoczesnych biomarkerów, takich jak Galektyna-3 (Gal-3), tkankowy aktywator plazminogenu (tPA) czy też białko ST2, w diagnostyce i stratyfikacji ryzyka COVID-19. Wreszcie, ze względu na ewoluujące mutacje SARS-CoV-2, konieczne są dalsze badania w celu wytypowania i walidacji najnowszych i najbardziej skutecznych biomarkerów, które będą skutecznie służyć diagnostyce i stratyfikacji ryzyka w kontekście nowych wariantów wirusa, które przy tak szerokiej zakaźności i mutagenności mogą wciąż stanowić globalne zagrożenie.

Pracę uzupełniają Streszczenie w języku polskim i angielskim, które zwięźle przedstawia przebieg badań i uzyskane wyniki oraz Piśmiennictwo zawierające 232 pozycje. Dobór piśmiennictwa jest trafny, obszerny i ujmuje pozycje rodzime, jak i obce. Autor wykazał się jego znajomością i umiejętnie wykorzystał w swojej pracy. Dysertację uzupełniają: wykaz skrótów, publikacji wchodzących w skład rozprawy i rycin. Podkreślenia wymaga strona graficzna pracy i jej układ ułatwiający śledzenie toku myśli przez ich ilustrację tabelami i rycinami. Język jest prosty i jasny, chociaż Autor nie ustrzegł się kilku błędów literowych, interpunkcyjnych i redakcyjnych. Przykładowo: „Oświadczenia” w miejsce Oświadczenia, „Pismienictwo” w miejsce Piśmiennictwo itp. Streszczenie w języku polskim nazywa się Streszczeniem, zaś w języku angielskim to Abstract lub Summary. Najbardziej drażniącym Recenzenta jest wielokrotnie powtarzane określenie żargonowe „pacjent z Covid-19”. Powinno być Pacjent chory na Covid-19. Są to jednak drobne uwagi natury redakcyjnej, nie umniejszające wartości dysertacji, łatwe do usunięcia podczas przygotowywania rozprawy do druku.

Podsumowując uważam, że Doktorant wykazał bardzo dobre przygotowanie, znajomość piśmiennictwa dotyczącego omawianego zagadnienia, umiejętność samodzielnego myślenia i rozwiązywania zagadnień oraz krytyczny, rzeczowy stosunek do omawianego tematu. Model badania jest jasny i logiczny, a wytknięte cele zostały konsekwentnie zrealizowane i zapisane we wnioskach. Największym osiągnięciem pracy jest jej wartość praktyczna *pro futuro*, wskazująca na rosnący potencjał nowoczesnych biomarkerów, takich

jak Galektyna-3 (Gal-3), tkankowy aktywator plazminogenu (tPA) czy też białko ST2, w diagnostyce i stratyfikacji ryzyka COVID-19.

Uważam, że praca lek. Kacpra Christo Dziedzica pt.: „Ocena roli diagnostycznej i prognostycznej wybranych biomarkerów u pacjentów z Covid-19” jest oryginalnym i samodzielnym dorobkiem, prezentuje wartość naukową i praktyczną. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.) (oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazanie, ogólnej wiedzy teoretycznej kandydata w dyscyplinie oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia, pracy naukowej), przeto stawiam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy ze względu na fakt wykonania badań na bardzo dużym materiale, kwalifikującym się do opracowań typu metaanalizy, wykonania badań w ośrodkach zagranicznych (dobry warsztat badawczy) oraz wysokiej punktacji ministerialnej publikacji wchodzących w skład dysertacji.

