



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii  
i Nabytych Niedoborów Odporności  
Kierownik: Prof. Zw. Dr Hab. Med. Arleta Kowala-Piaskowska

ul. Szwajcarska 3  
61-285 Poznań

tel. 61 8739376  
fax 61 8773687  
e-mail: rkaczmar@ump.edu.pl

L.dz. UM/3/24

**Ocena Rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych lek. Krystyny  
Dobrowolskiej**

**pt. „Przebieg zakażenia SARS-CoV-2 w okresie dominacji wariantów Delta i Omikron”**

UNIwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach  
COLLEGIUM MEDICUM

Pandemia spowodowana przez wirus SARS-CoV-2 była potężnym wstrząsem dla całej populacji planety i objęła niemal wszystkie dziedziny życia.

Liczba zgonów sięgająca 6 milionów ludzi jest mroźną i nasuwa skojarzenia z ofiarami innych globalnych pandemii. Duża część tych masowych tragedii miała miejsce w wytypowanych szpitalach jednoimiennych, co było na początku pandemii ogromnym wyzwaniem dla personelu medycznego, zwłaszcza bez znajomości biologii wirusa i przebiegu klinicznego.

Ewolucja genomu SARS-CoV-2, powstawanie wariantów i subwariantów wirusa, odpowiedź gospodarza na nowe generacje leków przeciwwirusowych, stwarzają potrzebę wnikliwej analizy biochemicznej i molekularnej w kontekście zróżnicowanego przebiegu klinicznego u poszczególnych chorych.

Lek. Krystyna Dobrowolska podjęła się bardzo trudnego zadania oceny analizy klinicznej na dużych grupach polskich pacjentów w okresach dominacji pandemii wariantem Delta i Omikron. Jest to ocena retrospektywna na podstawie trzech publikacji ze współczynnikami wpływu (zbiorczy IF=13,1), mających 12 – 13 współautorów. W dwóch pracach Doktorantka jest pierwszym autorem.

Obszerny Wstęp stanowi bardzo dobre i pouczające wprowadzenie czytelnika w meritum zagadnienia. Kopie trzech publikacji stanowią większość objętości Rozprawy. Pracę kończy Podsumowanie i Wnioski, nie ma ogólnej Dyskusji, są natomiast dyskusje zawarte w trzech publikacjach stanowiących część Rozprawy.

W pierwszej publikacji pt. „*Differences between the course of SARS-CoV-2 infections of the Delta and Omicron variant dominance in Poland*” (Polish Archives of Internal Medicine, 2023, IF=4,8, MEiN=200), Doktorantka jest pierwszym autorem i odpowiada za 60% wkładu pracy. Na obszernym, retrospektywnym materiale klinicznym z polskiej bazy SARST-er, oceniano różne aspekty przebiegu klinicznego towarzyszące COVID-19 u 440 chorych zakażonym wariantem Delta i u 785 pacjentów zakażonych wariantem Omikron. Jest to gruntowna analiza szerokiego spectrum objawów klinicznych i wyników badań pracownianych, znamienne dla przebiegu COVID-19, poparte wartościami statystycznymi. Uzyskane wyniki na ogół nie różnią się istotnie od danych innych autorów, ale ich bezsprzeczną zaletą jest jednolitość demograficzna, szeroki wachlarz ocenianych parametrów i wspólne punkty końcowe. Pewną trudność w ogólnej ocenie stanowi brak wpływu szczepień anty-SARS-CoV-2 i różnorodny proces terapeutyczny. To ostatnie jest jednak zrozumiałe, wynikające z konieczności optymalizacji terapii, w zależności od aktualnych rekomendacji dotyczących leczenia i stanu klinicznego chorych.

Druga publikacja wchodząca w skład Rozprawy, jest poświęcona skuteczności leczenia remdesiwirem (RDV) COVID-19 zakażonych chorych w okresie dominacji wariantu Delta i Omikron: „*Retrospective analysis of the effectiveness of Remdesivir in COVID-19 treatment during periods dominated by Delta and Omicron SARS-CoV-2 variants in clinical settings*” (Journal of Clinical Medicine, 2023, IF=3,9, MEiN=140). Doktorantka jest tak, jak poprzednio pierwszym autorem o podobnym wkładzie pracy (60%). Badaniem objęto 1822 pacjentów, z których 490 było leczonych RDV w grupie wariantu Delta, a 272 – w grupie Omikron. Grupę kontrolną, nie leczoną żadnym lekiem przeciwwirusowym stanowiło 1060 pacjentów (680 z fali Delta i 380 z fali Omikron).

W pracy wykazano, że RDV jest skutecznym preparatem przeciwwirusowym anty-SARS-CoV-2, zarówno wobec wariantu Delta, jak i Omikron, co istotnie wiąże się z poprawą stanu ogólnego, stopniowym ustępowaniem objawów klinicznych, a tym samym mniejszą liczbą zgonów w porównaniu z grupą kontrolną.

Trzecią pracą wchodzącą w skład Rozprawy jest publikacja dotycząca oceny skuteczności leku przeciwwirusowego molnupirawiru (MOL) w leczeniu COVID-19 w okresie dominacji wariantu Omikron „*Real-world experience with molnupiravir during the period of SARS-CoV-2 Omicron variant dominance. Pharmacological Reports*” 2022, (Flisiak R., et al, IF=4,4, MNiE=100). Wśród 13 współautorów Doktorantka jest na miejscu siódmym, a Jej udział w pracy wynosi 1%. Autorzy wykazali, że leczenie MOL redukuje śmiertelność w sposób znamieny w stosunku do nieleczonej grupy kontrolnej. To spostrzeżenie odnotowano w grupie chorych powyżej ósmej dekady życia, co miało cechy istotności statystycznej.

W Podsumowaniu Doktorantka zestawiała najważniejsze dane z Jej analizy poszczególnych trzech publikacji, zwracając uwagę na istotne różnice w przebiegu klinicznym grup chorych w dwóch okresach dominacji wariantów Delta i Omikron.

W odniesieniu do remdesiwiru, podkreśliła znaczenie implementacji preparatu w ciągu pierwszych pięciu dni od wystąpienia objawów klinicznych, co zmniejszało potrzebę aplikacji tlenoterapii i ograniczało śmiertelność.

Pracę kończą cztery Wnioski, poprawnie sformułowane i odpowiadające uzyskanym danym.

#### Konkluzje Recenzentki

Rozprawa doktorska lek. Krystyny Dobrowolskiej jest – w mojej opinii - rozwiązaniem oryginalnego zagadnienia naukowego. Ponadto, jest bardzo wartościowym wkładem do naszej wiedzy o meandrach przebiegu klinicznego i leczenia najważniejszej wirusowej choroby zakaźnej XXI wieku o zasięgu światowym.

Pomimo udziału wielu współautorów w publikacjach wchodzących w skład Rozprawy, studium posiada wiele zalet:


- bardzo duża grupa badanych chorych, będąca pierwszym tak obszernym podsumowaniem polskiej kohorty COVID-19;
- liczne grupy kontrolne, nie poddawane terapii przeciwwirusowej;
- szeroki zakres ocenianych parametrów klinicznych i pracownianych;
- powszechna ocena statystyczna ocenianych wartości
- jednolity materiał kliniczny pod względem demograficznym
- właściwe stosowanie punktów końcowych.

Na podstawie powyższych danych stwierdzam, że poddana do oceny Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych, przedstawiona przez lek. Krystynę Dobrowolską w pełni spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20-07-2018 Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. Ustaw, 2018, poz.1668).

W związku z powyższym, wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach o dopuszczenie lek. Krystyny Dobrowolskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie postuluję o nagrodzenie ocenionej dysertacji.

Poznań, 16-02-2024r.

  
prof. zw. dr hab. n. med. Iwona Mozer-Lisewska