



Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: Prof. dr hab. med. Alicja Wiercińska-Drapała

Wojewódzki Szpital Zakaźny, ul. Wolska 37 01-201 Warszawa
Tel: 022-5533222 faks: 022-6310535 e-mail: awiercinska@gmail.com

Warszawa, 20.08.2024

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Marcina Kazberuka pt „Ocena stężenia kwasu hialuronowego w surowicy chorych z COVID-19”

COVID-19, pandemia o globalnym zasięgu, wywarła ogromny wpływ na zdrowie publiczne oraz rozwój nauki na całym świecie. Doprowadziła do bezprecedensowego przyspieszenia badań naukowych w dziedzinie medycyny, biotechnologii i epidemiologii. Naukowcy szybko opracowali nowe metody diagnostyczne, terapie oraz szczepionki co w znaczący sposób przyczyniło się do opanowania pandemii. Mimo że obecnie pandemia ta została w dużej mierze opanowana, badania naukowe nad COVID-19 nadal mają ogromne znaczenie i dalekosiężne implikacje ponieważ wyjaśniają wiele mechanizmów toczących się podczas zakażenia wirusowego. Poznanie procesów immunologicznych zachodzących podczas infekcji wirusowych i ich komplikacji stanowi wciąż duże wyzwanie dla naukowców. Istotny wpływ na te procesy odgrywa kwas hialuronowy, którego znaczenie w kontekście zakażeń wirusowych jest coraz bardziej doceniane. Kwas hialuronowy uczestniczy w regulacji odpowiedzi immunologicznej, prowadząc do rekrutacji komórek zapalnych i produkcji cytokin prozapalnych, co jest kluczowe dla zwalczania wirusów. Może także przyczyniać się do nadmiernej reakcji zapalnej, aktywując burzę cytokinową, która jest istotnym procesem patologicznym w przebiegu zakażeń SARS-CoV-2. Uważam, że badanie oceniające stężenie kwasu hialuronowego w różnych stadiach choroby COVID-19, które jest przedmiotem przedstawionej mi do oceny pracy doktorskiej jest ważne i celowe zarówno z punktu widzenia naukowego jak i praktycznego. Wpisuje się w aktualny nurt badań naukowych na całym świecie.



RPW/6669/2024
Data: 2024-08-29
UMB

Praca doktorska lekarza Marcina Kazberuka ma układ typowy, stawiany tego typu rozprawom. Wstęp jest rzeczowy, merytoryczny i systematyczny. Autor w zwięzły sposób przedstawia najważniejsze wiadomości o COVID -19 - opisuje całą rodzinę koronawirusów szczegółowo podając wiadomości o SARS-CoV-2. W przystępny sposób opisuje przebieg choroby z podziałem na postacie kliniczne, najczęstsze powikłania zakażenia SARS-CoV-2, znaczenie badań obrazowych oraz leki stosowane w COVID-19. Wstęp opiera się na szerokim przeglądzie literatury, co potwierdza rzetelność i wszechstronność podejścia autora do tematu. Autor cytuje odpowiednie i aktualne źródła, co wskazuje na znajomość najnowszych badań w dziedzinie wirusologii i epidemiologii. Szczegółowo opisuje patogenezę COVID-19, wpływ infekcji na różne układy organizmu, co stanowi solidne tło dla dalszej części pracy. Rozdział dotyczący mechanizmów procesów włóknienia w pracy doktorskiej Marcina Kazberuka dotyczy jednego z kluczowych aspektów patologii COVID-19, jakim jest włóknienie tkanek, zwłaszcza w kontekście powikłań płucnych i narządowych. Włóknienie jest niezwykle istotne w zrozumieniu długofalowych konsekwencji zakażenia wirusem SARS-CoV-2 zarówno pod względem teoretycznym jak i klinicznym. Rozdział jest logicznie podzielony na podrozdziały, które systematycznie omawiają poszczególne elementy procesu włóknienia, w tym rolę składników macierzy pozakomórkowej, takich jak kwas hialuronowy, kolagen, elastyna oraz ich degradację. Struktura rozdziału jest klarowna, co ułatwia czytelnikowi zrozumienie złożoności procesów biologicznych związanych z włóknieniem. Autor w przemyślany sposób przechodzi od omówienia podstawowych składników macierzy pozakomórkowej do bardziej złożonych mechanizmów patofizjologicznych związanych z SARS-CoV-2, co pozwala na pełne zrozumienie związku między COVID-19 a procesami włóknienia.

Cel pracy doktorskiej Marcina Kazberuka jakim jest ocena stężenia kwasu hialuronowego w surowicy chorych na COVID-19, jest dobrze uzasadniony zarówno z naukowego, jak i klinicznego punktu widzenia. Temat ten wpisuje się w szerszy kontekst badania patofizjologii COVID-19, ze szczególnym uwzględnieniem procesów włóknienia, które są kluczowym aspektem powikłań u pacjentów z ciężkim przebiegiem tej choroby. Założył również 8 celów szczegółowych w których zaplanował zbadanie zależności pomiędzy stężeniem kwasu hialuronowego, ciężkością przebiegu choroby, nasileniem niewydolności oddechowej, wyniku tomografii komputerowej płuc, obecnością burzy cytokinowej, ryzykiem zgonu,

obecnością chorób towarzyszących, stosowaniem glikokortykosteroidów oraz przebytymi szczepieniami p/ko COVID-19. Postanowił także zbadać korelacje pomiędzy stężeniem kwasu hialuronowego a licznymi parametrami krwi oraz gazometrii tętniczej.

Założone cele autor realizował badając łącznie 94 pacjentów z COVID-19 których szczegółowo opisał w rozdziale Materiał i Metody. Doktorant wykazuje się solidnym przygotowaniem metodologicznym, co jest kluczowe dla osiągnięcia założonych celów badawczych. Autor rozpoczyna od opisu badanej populacji, co jest niezwykle istotne dla zrozumienia kontekstu, w jakim prowadzone były badania. Następnie, krok po kroku, przechodzi do omówienia metod zbierania danych, procedur laboratoryjnych oraz metod analizy statystycznej. Opis populacji badanej jest szczegółowy i dostarcza wszystkich niezbędnych informacji, takich jak kryteria włączenia i wykluczenia, liczba uczestników oraz ich charakterystyka demograficzna. Grupę badaną autor podzielił na trzy podgrupy ze względu na ciężkość przebiegu klinicznego, co jest kluczowe dla zapewnienia reprezentatywności wyników i minimalizacji błędów. Cennym aspektem pracy jest uwzględnienie przez Doktoranta możliwych ograniczeń wynikających z heterogeniczności populacji, co świadczy o dobrym przygotowaniu do pracy naukowej. Szczegółowo opisał procedury laboratoryjne. Prawidłowo dobrał i zastosował metody statystyczne. Autor zapewnia, że badania były prowadzone zgodnie z obowiązującymi normami etycznymi uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej i zamieścił numer dokumentu. Wyniki pracy zamieścił w 27 tabelach i 11 rycinach, które są bardzo staranne, co ułatwia czytelnikowi ich zrozumienie i interpretację. Przedstawienie wyników w podrozdziałach odpowiadających poszczególnym celom badawczym pozwala na łatwe odniesienie wyników do postawionych hipotez zwiększa przejrzystość całego rozdziału. Taki sposób prezentacji jest zgodny z dobrymi praktykami w publikacjach naukowych, gdzie dane są przedstawione zarówno liczbowo, jak i wizualnie, aby umożliwić pełną ocenę wyników. Każda tabela i rycina jest odpowiednio omówiona, co pomaga w zrozumieniu ich znaczenia oraz kontekstu w jakim są interpretowane. W mojej opinii zarówno założenia pracy jak i dobrane metody badawcze nie budzą żadnych zastrzeżeń. Autor wykazał, istotnie statystycznie zwiększone stężenie kwasu hialuronowego u chorych na COVID-19 w porównaniu z grupą kontrolną, co wg Doktoranta może wynikać ze zwiększonego obrotu tego związku w organizmie. Wykazał zależność pomiędzy stężeniem kwasu hialuronowego a ciężkością

przebiegu choroby oraz znaczący wpływ burzy cytokinowej – jednego z poważniejszych patofizjologicznych powikłań zakażenia SARS-CoV-2 na stężenie kwasu hialuronowego w surowicy. Sugeruje, że związek ten może być użytecznym markerem aktywacji procesów zapalnych i włóknienia, które towarzyszą ciężkim przebiegom COVID-19.

Autor porównuje swoje wyniki z danymi z literatury, co pozwala na ocenę, w jaki sposób badania wpisują się w dotychczasowe osiągnięcia naukowe. Doktorant skutecznie łączy wyniki badań własnych z praktycznymi zastosowaniami klinicznymi, co jest jednym z głównych atutów rozdziału. Dyskusja na temat możliwości wykorzystania kwasu hialuronowego jako biomarkera w diagnostyce i monitorowaniu pacjentów z COVID-19 jest przeprowadzona w sposób przekonujący i dobrze uzasadniony. Autor wskazuje na konkretne obszary, gdzie jego badania mogą mieć bezpośrednie zastosowanie w medycynie, co podkreśla wartość praktyczną pracy.

Na podstawie przeprowadzonych badań autor dobrze sformułował 6 wniosków z których za najważniejsze uważam:

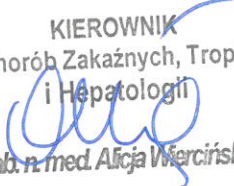
- kwas hialuronowy może być wczesnym, niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym ciężkiego przebiegu COVID-19, na co wskazuje jego związek ze stopniem zajęcia płuc, niewydolnością oddechową, uszkodzeniem wątroby oraz zwiększonym ryzykiem zgonu.
- stężenie kwasu hialuronowego może być wykorzystywane jako marker stanu zapalnego .

W streszczeniu pracy autor zawarł najważniejsze, skompilowane informacje dotyczące dysertacji. Piśmiennictwo zawiera 260 pozycji, które są dobrze dobrane i zacytowane w tekście.

Przedstawiona praca doktorska jest oryginalnym dorobkiem Kandydata, spełnia metodologiczne strukturalne i merytoryczne wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora nauk medycznych. Stanowi wartościowy wkład w rozwój nauki i doskonały przykład przydatnej klinicznie pracy naukowej. Reasumując, jest to bardzo dobrze wykonana i owocna praca badawcza. Wykorzystanie kwasu hialuronowego jako potencjalnego markera predykcyjnego jest innowacyjne i otwiera nowe możliwości diagnostyczne oraz prognostyczne w kontekście oceny ciężkości przebiegu COVID-19 a być może i innych infekcji. Praca jest bardzo staranna, przejrzysta, napisana bardzo piękną polszczyzną. Bardzo ciekawym wątkiem naukowym, w mojej opinii, byłaby długoterminowa ocena stężenia kwasu

hialuronowego w tej grupie pacjentów, a zwłaszcza u osób, u których wystąpiły powikłania infekcji SARS-CoV-2 do czego zachęcam Doktoranta w jego dalszej pracy naukowej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. DzDZ.U. z 2022r. poz 574). Zwracam się z uprzejmą prośbą do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarza Marcina Kazberuka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych
i Hepatologii

prof. dr hab. n. med. Alicja Wiercińska-Drapała