

Katedra i Zakład Ratownictwa Medycznego

Wydział Nauk Medycznych w Zabrze

Akademia Śląska w Katowicach

Katowice, 30.10.2024 r.

Ocena rozprawy doktorskiej mgra Sławomira Butkiewicza

**„Analiza czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby i śmiertelności
wewnątrzszpitalnej w grupie pacjentów z COVID-19”**

Podjęcie badań, które dotyczą analizy czynnika ryzyka ciężkiego przebiegu choroby i śmiertelności wewnątrzszpitalnej w grupie pacjentów z COVID-19, z samego założenia jest bardzo cenną analizą, która może się przyczynić w przyszłości do zmniejszenia skutków kolejnych epidemii czy pandemii. Jednocześnie lepsze poznanie mechanizmów przy takim wyzwaniu, jakim jest pandemia, pozwoli na głębsze zrozumienie przyczyn i sposobów przeciwdziałania ewentualnym przyszłym zagrożeniom epidemiologicznym.

Przedstawiona do oceny praca składa się z 29 stron edycji komputerowej wraz ze streszczeniami; do pracy dołączone są publikacje, które wchodzi w skład cyklu publikacji do uzyskania stopnia doktora, bibliografia, opinia komisji bioetycznej oraz oświadczenie Autora o wkładzie merytorycznym poszczególnych publikacji.

Główna część pracy podzielona jest na części, w skład której wchodzi:

- 1) Wstęp;
- 2) Cel pracy;

- 3) Materiał i Metody;
- 4) Podsumowanie Wyników i Wniosków;
- 5) Podsumowanie Cyklu Publikacji;

z właściwie zachowanymi proporcjami pomiędzy nimi.

Rozprawę doktorską stanowi cykl czterech spójnych tematycznie oryginalnych publikacji naukowych:

1. Butkiewicz S, Zaczyński A, Hampel M, Pańkowski I, Gałązkowski R, Rzońca P. Analysis of Risk Factors for In-Hospital Death Due to COVID-19 in Patients Hospitalised at the Temporary Hospital Located at the National Stadium in Warsaw: A Retrospective Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(7):3932. doi: 10.3390/ijerph19073932.

(Punktacja MEiN: 140; Impact Factor: 0)

2. Butkiewicz S, Zaczyński A, Pańkowski I, Tomaka P, Rzońca E, Ślęzak D, Podgórski M, Gałązkowski R, Hiczekiewicz J, Rzońca P. Retrospective Study to Identify Risk Factors for Severe Disease and Mortality Using the Modified Early Warning Score in 5127 Patients with COVID-19 Admitted to an Emergency Department in Poland Between March 2020 and April 2021. *Medical Science Monitor*. 2022;28:e938647. doi: 10.12659/MSM.938647.

(Punktacja MEiN: 140; Impact Factor: 3,1)

3. Butkiewicz S, Dobosz P, Tuka A, Gałązkowski R, Rzońca P. Prognostic value of early warning scores in predicting in hospital mortality among COVID-19 patients in an Emergency Department. *Emergency Medical Service (Ratownictwo Medyczne)* 2023;1:5-13. doi:10.36740/EmeMS202301101.

(Punktacja MEiN: 70; Impact Factor: 0)

4. Rzońca P, Butkiewicz S, Dobosz P, Zaczyński A, Podgórski M, Gałązkowski R, Wierzbę W, Życińska K. Predicting Mortality for COVID-19 Patients Admitted to an Emergency

Department Using Early Warning Scores in Poland. Healthcare (Basel). 2024;12(6):687. doi: 10.3390/healthcare12060687.

(Punktacja MNiSW: 40; Impact Factor: 2,8)

Sumaryczny Impact Factor wynosi 5,9, a suma punktów MEiN wynosi 390.

We wstępie pracy Autor zapoznaje czytelnika z podstawami dotyczącymi zagrożeń epidemiologicznych, nawiązując jednocześnie do początku wystąpienia pierwszych zdiagnozowanych przypadków wirusa SARS-CoV-2 w mieście Wuhan w Chinach. Autor przedstawia etiologię wirusa SARS-CoV-2, opisując jego przebieg, objawy, łącznie z tymi najcięższymi przypadkami, które wymagają zastosowania zaawansowanych procedur medycznych. We wstępie Autor zapoznaje czytelnika z publikacjami naukowymi w tym temacie np. przywołując badania i rozprawy dotyczące zmniejszenia śmiertelności z powodu COVID-19.

Doktorant wykazał się znajomością piśmiennictwa krajowego i światowego, umiejętnie wydobywając te momenty, które były niezbędne do uzasadnienia podstaw teoretycznych Jego pracy i wyboru metodyki badań. Dane zawarte we Wstępie stały się dla Autora przesłanką do podjęcia tematyki związanej z analizą czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby i śmiertelności wewnątrzszpitalnej w grupie pacjentów z COVID-19.

Celem głównym przeprowadzonych badań była identyfikacja czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby COVID-19, z koniecznością leczenia w oddziale intensywnej terapii i czynników związanych z ryzykiem zgonu wewnątrzszpitalnego oraz analiza wartości prognostycznej wybranych skal wczesnego ostrzegania do przewidywania ciężkiego przebiegu choroby i śmiertelności w grupie pacjentów przyjętych do szpitalnego oddziału ratunkowego z potwierdzonym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2.

Cel pracy Doktorant postawił precyzyjnie.

W dalszej części pracy Doktorant opisuje materiał i metody. Badania stanowiące cykl czterech publikacji, będących podstawą osiągnięcia naukowego, przeprowadzone zostały metodą analizy retrospektywnej dokumentacji medycznej pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV-2. Analizowane przypadki stanowili pacjenci, którzy zostali przyjęci do szpitalnego oddziału ratunkowego Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie (CSK MSWiA) – obecnie Państwowy Instytut Medyczny MSWiA w Warszawie (Publikacja 2, Publikacja 3, Publikacja 4) oraz pacjenci hospitalizowani w Tymczasowym Szpitalu Narodowym w Warszawie (Publikacja 1). W Publikacji 1, 2 i 3 badaniem objęto okres od marca 2020 roku do kwietnia 2021 roku, natomiast w Publikacji 4 analizą objęto okres dwuletni, od marca 2020 roku do kwietnia 2022 roku.

Analizę statystyczną zebranych danych przeprowadzono używając programu STATISTICA versja 13.2 (Tibco Software Inc., Palo Alto, CA, United States) i MedCalc Statistical Software wersja 20.218 (MedCalc Software Ltd., Ostenda, Belgium). Do opisu danych wykorzystano licznosc (n) i odsetek (%) w przypadku danych jakościowych oraz medianę (Me) i rozstęp ćwiartkowy (IQR) w przypadku danych ilościowych. Do weryfikacji normalności rozkładu zmiennych ilościowych wykorzystano test Kołmogorowa-Smirnowa i Lillieforsa. Do oceny istotnych statystycznie różnic pomiędzy zmiennymi jakościowymi zastosowano test χ^2 dla prób niezależnych, do zbadania różnic pomiędzy dwiema niezależnymi grupami zastosowano test U Manna-Whitneya. W celu oceny wpływu poszczególnych zmiennych na przeżycie pacjentów wykonano analizę regresji logistycznej metodą selekcji krokowej. Do oceny czynników ryzyka przeniesienia na oddział intensywnej terapii oraz czynników ryzyka zgonu zastosowano jednoczynnikową i wieloczynnikową analizę regresji logistycznej. Natomiast do oceny predyktorów wpływających na ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego związanego z COVID-19 zastosowano wieloczynnikową analizę Cox's proportional-hazard. Do pomiaru siły powiązań między zmienną zależną, a predyktorami wykorzystano iloraz szans (OR) i 95% przedziałami ufności (CI). Wartość prognostyczna wyników wczesnego ostrzegania w przewidywaniu śmiertelności w szpitalu została oceniona przy użyciu krzywej

charakterystyki operacyjnej odbiornika (ROC). Optymalne wartości odcięcia obliczono za pomocą indeksu Youdena. Następnie obliczono czułość, swoistość, dodatnią wartość predykcyjną (PPV), ujemną wartość predykcyjną (NPV), dodatni współczynnik wiarygodności (+LR) i ujemny współczynnik wiarygodności (-LR). Pola pod krzywą ROC (AUROC) porównano metodą opisaną przez DeLonga. W badaniu dwustronna wartość $p < 0,05$ została uznana za statystycznie istotną. Zastosowana analiza statystyczna pokazuje dużą wartość poszczególnych publikacji i świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktoranta w tym zakresie.

Wyniki poszczególnych publikacji wchodzące w skład cyklu:

Publikacja nr 1

W badaniu dokonano analizy retrospektywnej dokumentacji medycznej 1749 pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w Tymczasowym Szpitalu Narodowym w Warszawie. Z analizy wynika, że zaawansowany wiek pacjentów wiązał się z większą śmiertelnością wywołaną przez COVID-19. Przeprowadzona analiza regresji wykazała, że wyniki laboratoryjne RBC, HTC, LY przy przyjęciu pacjenta są istotnymi czynnikami, mającymi wpływ na przeżycie pacjentów z COVID-19. Wyższa wartość RBC wpływa pozytywnie na przeżycie pacjenta, natomiast wyższa wartość HTC i LY związana była z większym prawdopodobieństwem zgonu hospitalizowanych pacjentów.

Najważniejszym wnioskiem płynącym z publikacji jest fakt, że wśród hospitalizowanych pacjentów dominowali mężczyźni, a mediana wieku wszystkich pacjentów wyniosła 64 lat. Najczęściej zgłaszanymi objawami były kaszel i gorączka, a wśród chorób współistniejących dominowały nadciśnienie tętnicze i cukrzyca. Śmiertelność pacjentów wyniosła 8,9%. Przeprowadzona analiza pozwoliła wyodrębnić 17 czynników, które istotnie wpływały na rokowanie pacjentów i śmiertelność z powodu COVID-19.

Publikacja nr 2

W badanym okresie od marca 2020 do kwietnia 2021 do szpitalnego oddziału ratunkowego szpitala Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie przyjęto łącznie 10274 pacjentów, ze stwierdzonym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2, wśród których doszło do 1311 zgonów (12,76%). Z przeprowadzonej analizy wynika, że mediana wieku pacjentów wyniosła 52 lata, a ponad połowę przyjętych pacjentów stanowili mężczyźni. Grupa pacjentów, których hospitalizacja zakończyła się zgonem, była średnio o 26 lat starsza w porównaniu do pacjentów, którzy przeżyli, a w grupie mężczyzn śmiertelność z powodu COVID-19 była istotnie wyższa w porównaniu do kobiet. Wyniki badań własnych wykazały, że płeć męska, występowanie duszności oraz posiadanie 4 i więcej objawów infekcji, to czynniki wpływające na konieczność przeniesienia chorego, u którego stwierdzono COVID-19 do OIT.

Istotnym wnioskiem przedmiotowej rozprawy jest fakt, że blisko dwie trzecie pacjentów przyjętych do szpitalnego oddziału ratunkowego i hospitalizowanych z powodu COVID-19 była w wieku powyżej 45 lat, a ponad połowa była płci męskiej. Wskaźnik śmiertelności wewnątrzszpitalnej z powodu COVID-19 w badanym okresie wyniósł 12,76%. Czynniki wpływającymi na ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego związanego z COVID-19 były wiek, płeć, występowanie objawów takich jak gorączka, płytki oddech i duszność oraz występowanie chorób współistniejących, takich jak cukrzyca, niewydolność nerek, niewydolność serca, POCHP oraz przebyty udar mózgu i aktywna choroba nowotworowa.

Publikacja nr 3

Badanie przeprowadzono w oparciu o analizę retrospektywną dokumentacji pacjentów przyjętych do szpitalnego oddziału ratunkowego Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie w okresie od marca 2020 do kwietnia 2021. Ostatecznie do analizy włączono 2449 przypadków. Stosowanie systemów punktacji może w skuteczny sposób ułatwić identyfikację pacjentów, których stan kliniczny się pogarsza. Przeprowadzona analiza wykazała, że skala NEWS przy przyjęciu do szpitalnego oddziału ratunkowego uzyskała najwyższą wartość mocy dyskryminacyjnej (AUC 0.76) w porównaniu do pozostałych skal, co

wskazuje, że może być przydatne dla personelu medycznego w ocenie pacjentów z COVID-19. Natomiast wszystkie pozostałe skale były akceptowalne do badań przesiewowych pacjentów z COVID-19.

Publikacja nr 4

Badanie przeprowadzono w oparciu o analizę retrospektywną dokumentacji medycznej pacjentów przyjętych do szpitalnego oddziału ratunkowego, u których potwierdzono zakażenie wirusem SARS-CoV-2. Po uwzględnieniu kryteriów włączenia i wyłączenia z badania, do ostatecznej analizy zakwalifikowano 5024 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 59 (IQR 42-74) lat, a ponad połowa (52,33%) była płci męskiej. Ponad 21% pacjentów wymagało biernej tlenoterapii, a ponad 18% pacjentów wymagało donosowej terapii wysokoprzepływowej. Przyjęcie na OIOM odnotowano u ponad 6% pacjentów. Wyniki badań własnych wykazały, że wśród analizowanych przypadków pacjentów, którzy nie przeżyli, większość stanowili mężczyźni i osoby starsze. Śmiertelność pacjentów wyniosła prawie 22%. Ze wszystkich analizowanych wyników wczesnego ostrzegania najlepszą ogólną skuteczność prognostyczną uzyskał Rapid Emergency Medicine Score (REMS) – w porównaniu z innymi systemami punktacji miał najwyższą moc dyskryminacyjną (AUC 0,84) i najwyższą ujemną wartość predykcyjną (97,4%), gdy oceniano go po przyjęciu pacjenta do szpitalnego oddziału ratunkowego.

Wyniki swych badań Autor podsumowuje we wnioskach, które wynikają z wykonanych analiz i są odpowiedzią na zadania postawione w celu pracy. Pracę uzupełniają Streszczenie w języku polskim i angielskim, które zwięźle przedstawia przebieg badań i uzyskane wyniki oraz piśmiennictwo zawierające 45 pozycji. Dobór piśmiennictwa jest trafny, obszerny i obejmuje pozycje rodzime, jak i obce. Autor wykazał się ich znajomością i umiejętnie wykorzystał w swojej pracy (w publikacjach).

Podsumowując, uważam, że Doktorant wykazał dobre przygotowanie, znajomość piśmiennictwa dotyczącego omawianego zagadnienia, umiejętność samodzielnego myślenia i rozwiązywania zagadnień oraz krytyczny, rzeczowy stosunek do omawianego tematu. Największym osiągnięciem pracy jest jej wartość praktyczna.

Uważam, że praca mgra Sławomira Butkiewicza pt. „Analiza czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby i śmiertelności wewnątrzszpitalnej w grupie 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 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 742), w związku z tym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.