



*recenzja* *Joanna Rupa-Matysek*  
prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska  
Wydział Lekarski  
ds. Nauki

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu

**Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku**

KIEROWNIK: prof. dr hab. n. med. Lidia Gil

**Katedra Hematologii i Transplantacji Szpiku**

KIEROWNIK: prof. dr hab. Krzysztof Lewandowski

60-569 Poznań, ul. Szamarzewskiego 84; tel. 061 854 93 83/ fax : 0 61 854 93 56

e-mail: sekretariat: e-mail: [jadwiga.dworek@skpp.edu.pl](mailto:jadwiga.dworek@skpp.edu.pl)

**dr hab. med. Joanna Rupa-Matysek**

**Poznań, dnia 18 października 2022r.**

**Katedra i Klinika Hematologii**

**i Transplantacji Szpiku**

**Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego**

**ul. Szamarzewskiego 84 w Poznaniu**

## RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Gągoli

„Zastosowanie osocza ozdrowieńców SARS-CoV-2/COVID-19  
w świetle działalności Regionalnego Centrum Krwiodawstwa  
i Krwiolecznictwa w Bydgoszczy”

Zgodnie z uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy z dnia 6 czerwca 2022 roku o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

11 marca 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła pandemię SARS-CoV-2 spowodowaną masowymi zakażeniami oraz ze względu na zagrożenie zdrowia publicznego. W związku z sytuacją epidemiologiczną systemy opieki zdrowotnej na całym świecie znalazły się pod stałą presją, a diagnostyka i leczenie pacjentów z SARS-CoV-2 stały się priorytetem. Pandemia SARS-CoV-2 pogorszyła funkcjonowanie służby krwi w Polsce poprzez spadek liczby dawców krwi oraz wprowadzone obostrzenia. Początkowo terapie celowane przeciwko wirusowi SARS-CoV-2 nie były dostępne, podobnie jak możliwość szczepienia przeciwko COVID-19. Leczenie osoczem pobranym od osób po przebytych infekcjach wirusowych (osocze rekonwalescencyjne) to znana od dawna metoda leczenia

niektórych chorób zakaźnych we wczesnym stadium pandemii, zwłaszcza tych, dla których nie jest dostępna skuteczna terapia ani sposób zapobiegania ich rozprzestrzenianiu (szczepienia). Może być to najbardziej odpowiednie leczenie dla osób zagrożonych ciężką chorobą, gdy alternatywne terapie (bezpośrednie środki przeciwwirusowe lub przeciwciała monoklonalne) nie są dostępne. Osocze rekonwalescencyjne może być połączone z innymi interwencjami związanymi z chorobą COVID-19 i opieką wspomagającą. Ponadto dowody na to, że SARS-CoV-2 istnieje jako lokalnie ewoluujące warianty sugerują, że różnice immunologiczne mogą wpływać na skuteczność leczenia opartego na przeciwciałach, takich jak osocze rekonwalescencyjne. Osocze powinno być najlepiej pobrane od dawców, którzy wyzdrowieli po współczesnym lub niedawno rozpowszechnionym wariantcie choroby, ponieważ przeciwciała IgM i IgG przeciwko SARS-CoV-2 rozwijają się w okresie 6-15 dni od zachorowania. Po opublikowaniu zaleceń Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC), od 10.04.2020 roku w Polsce uruchomiono program pobierania osocza od ozdrowieńców COVID-19.

Ocena skuteczności pobierania osocza ozdrowieńców SARS-CoV-2/COVID-19 oraz leczenia pacjentów, wartości i zmienności różnych czynników rokowniczych, występowania skutków ubocznych i wyniki tej terapii stały się przedmiotem licznych badań. W obliczu tego problemu, temat badań podjęty przez Doktorantkę jest bardzo ważny i aktualny.

We „Wstępie” Doktorantka omówiła rozwój pandemii na świecie i w Polsce, wpływ pandemii na publiczną służbę krwi, przebieg kliniczny i stopnie ciężkości COVID-19, rodzaje terapii w COVID-19, zastosowanie osocza ozdrowieńców (CCP), zasady i metody otrzymywania preparatów krwi, kryteria kwalifikacji do podawania preparatu, zasady przetaczania preparatu osocza oraz powikłania po przetoczeniu składników krwi.

Dowiodła tym, że posiada szeroką wiedzę w zakresie prowadzonych badań. Szczegółowo omówiła skuteczność leczenia COVID-19 osoczem ozdrowieńców. Stanowi to znakomite wprowadzenie do analizy wyników przedstawionych w pracy.

Podstawowym celem pracy była ocena zastosowania osocza ozdrowieńców SARS-CoV-2/COVID-19 w pierwszym roku otrzymywania i stosowania osocza ozdrowieńców w Polsce, tj. od 01.05.2020 r. do 30.04.2021 r., w świetle działalności Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Bydgoszczy (RCKiK).

Celami szczegółowymi były analizy danych z całej Polski, na podstawie informacji z Narodowego Centrum Krwi oraz danych dotyczących procesu kwalifikacji ozdrowieńców do oddania krwi lub jej składników, pobierania, preparatyki i wydawania osocza CCP z RCKiK w Bydgoszczy do szpitali województwa kujawsko-pomorskiego i danych dotyczących skuteczności zastosowania osocza ozdrowieńców u pacjentów leczonych z powodu COVID-19 w szpitalach województwa kujawsko-pomorskiego, na podstawie danych uzyskanych z tych szpitali, w tym: wpływu czasu zastosowania i miana przeciwciał w osoczu ozdrowieńców na przebieg hospitalizacji i przeżycie pacjentów w odniesieniu do innych czynników ryzyka. Cele pracy zostały sformułowane jasno i dostatecznie szczegółowo.

W rozdziale „Metodyka” Doktorantka omówiła etapy badania z kryteriami i sposobem kwalifikacji dawców, następnie metody otrzymywania osocza ozdrowieńców ze szczegółowymi badaniami składników krwi oraz oznaczeniem miana przeciwciał anty-SARS-CoV2. Ponadto przedstawiła sposób zbierania i źródło danych zarówno dotyczących pobierania osocza ozdrowieńców oraz jego przetaczania u pacjentów hospitalizowanych w szpitalach województwa kujawsko-pomorskiego wraz z założeniem o wykluczeniu z analizy pacjentów nieleczonych osoczem ozdrowieńców. W sposób jasny podała niezbędne definicje dotyczące donacji, rodzajów dawców, ozdrowieńca i osocza od ozdrowieńca wraz z listą analizowanych chorób współistniejących. Metodyka badań została opisana w sposób bardzo staranny i dokładny. Badania oraz analizy zostały zaplanowane, przeprowadzone i udokumentowane wiarygodnie i dokładnie, zgodne z kryteriami dobrej praktyki klinicznej i diagnostycznej.

Wyniki Autorka przedstawiła w sposób precyzyjny i wyczerpujący, dokumentując je 11 tabelami i 9 rycinami. Po przedstawieniu danych dotyczących liczby donacji od ozdrowieńców w Bydgoszczy na tle danych krajowych, a następnie szczegółowej charakterystyki donacji z uwzględnieniem 4079 ozdrowieńców oraz 6751 oddanych donacji, przeanalizowano wydania 9395 opakowań CCP dla 7182 pacjentów leczonych w szpitalach województwa kujawsko-pomorskiego. Doktorantka w uporządkowany sposób przeprowadziła analizy wyników w 3 podrozdziałach. Analiza wyników pobierania osocza w RCKiK w Bydgoszczy obejmuje dane o dawcach, dane o donacjach, analizy donacji według terminu ich pobrania oraz terminu ich wydania i szczegółowych danych dotyczących wydawania preparatów CCP. Dane kliniczne o zastosowaniu preparatów CCP zostały przeanalizowane w zakresie charakterystyki pacjentów, czasu podania pierwszego preparatu CCP od wystąpienia objawów, czasu hospitalizacji w

zależności od czasu podania preparatu CCP oraz w zależności od miana przeciwciał anti-SARS-CoV-2 i wpływu CCP na wyniki leczenia pacjentów z analizą czynników ryzyka zgonu pacjentów. Wyniki zamyka analiza czynników ryzyka zgonów oraz analiza niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych. Na uwagę zasługują obserwacje doktorantki dotyczące lepszych wyników w zależności od czasu podania pierwszej dawki CCP. Potwierdza to wartość praktyczną przeprowadzonej pracy doktorskiej.

Analizę statystyczną przeprowadzono z zastosowaniem odpowiednio dobranych metod statystycznych. Na uwagę zasługuje sposób przedstawienia wyników statystycznych, wnikliwa i wieloaspektowa analiza wyników oraz odpowiednia interpretacja danych zawartych na rycinach i w tabelach w tekście, co potwierdza wysokie umiejętności badawcze doktorantki.

Dyskusja w niniejszej pracy przeprowadzona została zgodnie z zasadami. Doktorantka wykazała się znajomością tematu, właściwie konfrontując uzyskane wyniki w stosunku do opracowań innych autorów i wyników badań międzynarodowych grup badawczych, ze szczególnym uwzględnieniem wyników badań randomizowanych opublikowanych dopiero w maju i listopadzie 2021r. Krytycznie podchodząc do ich wyników z powodu długiego czasu do randomizacji od wystąpienia pierwszych objawów oraz opóźnienia podania CCP od momentu randomizacji. Cała analiza ma bardzo praktyczny charakter, a jej wyniki mogą być przydatne w identyfikacji czynników prognostycznych, w tym wczesnego podania CCP oraz konieczności zastosowania respiratora z powodu niewydolności oddechowej, co istotnie wpływało na wyniki leczenia. Temat podjęty przez doktorantkę stwarza szansę na jego kontynuację, zwłaszcza w odniesieniu do nowych zagrożeń epidemiologicznych oraz dynamicznie pojawiających się nowych wariantów wirusa SARS-CoV2.

Sformułowane wnioski stanowią wyczerpującą odpowiedź na postawione cele i zadania badawcze. Mają one też znaczenie praktyczne, identyfikując chorych, u których intensyfikacja leczenia i sposób jej przeprowadzenia umożliwia uzyskanie najkorzystniejszych wyników.

Praca doktorska lek. Katarzyny Gągoli obejmuje 145 stron. Układ pracy jest typowy dla rozprawy doktorskiej i zawiera: spis treści, wstęp, założenia i cele pracy, metodykę, analizę danych, wyniki, dyskusje, wnioski, streszczenie w języku polskim i języku angielskim oraz piśmiennictwo. Piśmiennictwo jest bogate, obejmuje 85 pozycji; dominuje piśmiennictwo

zagraniczne, jest ono starannie dobrane i wykorzystane w pracy. Stanowi dobry przegląd aktualnej literatury, dotyczącej przeprowadzanych badań i dowodzi dobrej znajomości wielu zagadnień związanych z pobieraniem i zastosowaniem osocza ozdrowieńców SARS-CoV-2/COVID-19 oraz aktualnych rekomendacji dotyczących leczenia COVID-19, szczególnie u pacjentów w immunosupresji. Zaletą doboru piśmiennictwa jest jego aktualność, gdyż większość cytowanych prac pochodzi z ostatnich 2 lat.

W pracy znajduje się kilka błędów edytorskich. Błędy te nie umniejszają wartości pracy i świadczą o dużej samodzielności doktorantki. Rozprawa napisana jest poprawną polszczyzną, z dużą dbałością o stronę graficzną. Autorka zachowuje właściwe proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami rozprawy.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Katarzyny Gągoli świadczy o dobrym przygotowaniu Autorki do pracy naukowej. Analiza została przeprowadzona bardzo starannie, kompetentnie, z dużym nakładem pracy, a jej wyniki mają znaczenie poznawcze i praktyczne. Doktorantka wykazała się umiejętnością sformułowania i rozwiązania aktualnego problemu badawczego, uzyskała interesujące i ważne wyniki oraz przedstawiła dobrą znajomość problematyki prowadzonych badań. Mając to na uwadze, należy stwierdzić, że, rozprawa jest oryginalnym dorobkiem autorki i spełnia metodologiczne, strukturalne i merytoryczne wymogi stawiane pracom na stopień naukowy doktora.

Pracę oceniam pozytywnie i wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy o dopuszczenie lek. Katarzyny Gągoli do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Joanna Rupa-Matysek

