

Dr hab. n. med. Małgorzata Knapp

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych z OINK

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Białystok, 20.01.2025

Recenzja rozprawy doktorskiej

Lek. Michała Machowskiego

p.t.:

„Ocena rokowania i powikłań sercowo-naczyniowych w przebiegu infekcji COVID-19. Doświadczenia ośrodka referencyjnego.”

Zakażenie SARS-CoV-2 w istotny sposób wpływa na śmiertelność pacjentów ze współistniejącymi chorobami układu krążenia. Wirus wiąże się z receptorem konwertazy angiotensyny 2, pośrednicząc we wnikaniu drobnoustroju do komórek. Oprócz płuc receptor ten ulega silnej ekspresji w sercu i naczyniach krwionośnych. Ciężkie przypadki wirusowego zapalenia płuc, takie jak zakażenie SARS-CoV-2 w COVID-19, objawiają się progresją ogólnoustrojowego stanu zapalnego i nadmierną aktywacją komórek odpornościowych "burzą cytokinową", co prowadzi do uszkodzenia serca i destabilizacji blaszek miażdżycowych oraz predysponuje do stanu nadkrzepliwości, który klinicznie objawia się obserwowanym wzrostem ogólnej częstości występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zakrzepicy płuc in-situ. Ocena stężenia D-Dimeru odgrywa bardzo duże znaczenie w diagnostyce chorych z podejrzeniem zakrzepowo zatorowej. W czasie, kiedy Doktorant prowadził swoje badania było relatywnie mało danych dotyczących przydatności diagnostycznej i prognostycznej Dimeru-D u chorych z podejrzeniem zatorowości płucnej i współistniejącą infekcją COVID 19.

Pacjenci obciążeni kardiologicznie, z niewydolnością mięśnia sercowego, cechują się gorszym przebiegiem i rokowaniem przy współistniejącej infekcji SARS-CoV-2. Większą śmiertelność odnotowano również u pacjentów z nadciśnieniem płucnym. Stwierdzono także istotny wzrost ryzyka wystąpienia ostrych chorób sercowo-naczyniowych, w tym ostrego zespołu wieńcowego (ACS), ostrej zatorowości płucnej (APE) i udaru mózgu. Dlatego też optymalizacja diagnostyki oraz predyktorów rokowania, a także schematów postępowania w tej grupie chorych ma kluczowe znaczenie dla ich przeżycia.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja doktorska składa się z 2 oryginalnych prac naukowych opublikowanych w prestiżowych czasopismach o łącznej punktacji MNiSW 280 i współczynnika oddziaływania (IF) 6,1. W obu pracach doktorant jest pierwszym autorem.

1. **Machowski M**, Polańska A, Gałęcka-Nowak M, Mamzer A, Skowrońska M, Perzanowska-Brzeszkiewicz K, Zając B, Ou-Pokrzewińska A, Pruszczyk P, Kasprzak JD. Age-Adjusted D-Dimer Levels May Improve Diagnostic Assessment for Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 2022 Jun 9;11(12):3298. doi: 10.3390/jcm11123298. PMID: 35743369; PMCID: PMC9224854. IF 3,900, punkty MINISZW 140
2. **Machowski M**, Ou-Pokrzewińska A, Perzanowska-Brzeszkiewicz K, Gałęcka-Nowak M, Pacho S, Jermakow M, Wójcik A, Zoruk M, Pruszczyk A, Deutsch K, Roik M, Łabyk A, Palczewski P, Pruszczyk P. Predicting Acute Cardiovascular Complications in COVID-19: Insights from a Specialized Cardiac Referral Department. *Med Sci Monit*. 2024 Apr 22;30:e942612. doi: 10.12659/MSM.942612. PMID: 38644597; PMCID: PMC11047208. IF 2,2, punkty MINISZW 140

Należy podkreślić, że prace zostały opublikowane w uznanych i cenionych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, co potwierdza dużą wartość i znaczenie przedstawionych w rozprawie doktorskiej badań naukowych.

Rozprawa doktorska liczy ogółem 60 stron i ma typowy układ – składa się ze standardowych rozdziałów oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Uzupełniona jest o wykaz skrótów, kserokopii wymienionych publikacji oraz oświadczenia Doktoranta oraz współautorów prac o wkładzie własnym w powstanie publikacji.

Celami pracy były:

1. Ocena częstości występowania PE wśród dużej populacji kolejnych pacjentów przyjmowanych z powodu zapalenia płuc z powodu COVID-19 w dwóch referencyjnych ośrodkach.
2. Ocena progu stężenia D-Dimeru, który może być przydatny w diagnostyce i ocenie rokowania pacjentów z ostrą zatorowością płucną i współistniejącą infekcją COVID 19.
3. Ocena rokowania chorych z ostrymi chorobami układu sercowo naczyniowego to jest ostrych zespołów wieńcowych, niewydolności serca i zatorowości płucnej u chorych infekcją COVID 19

Doktorant szczególnie skupił się na pacjentach z zatorowością płucną jak i innymi chorobami układu sercowo-naczyniowego hospitalizowanych w referencyjnym ośrodku kardiologicznym starając się ocenić wpływ infekcji koronawirusowej na przebieg ostrych schorzeń sercowo-naczyniowych.

Do **pierwszego** z badań stanowiących cykl publikacji włączono kolejnych kolejnych 456 pacjentów z infekcją COVID-19 (256 pacjentów diagnozowanych i leczonych w ośrodku Doktoranta oraz 200 chorych w Klinice Kardiologii Łódzkiego Uniwersytetu Medycznego), PE rozpoznano na podstawie angiotomografii komputerowej tętnic płucnych w której uwidoczniono zmiany zakrzepowo-zatorowe przynajmniej na poziomie segmentalnych tętnic płucnych. Ponadto w ciągu 24 godzin od rozpoznania PE wykonano echokardiografię przekłatkową z oceną morfologii i czynności prawej komory. Częstość występowania objawowej PE w całej badanej grupie wynosiła 19,3%. W podgrupie pacjentów z PE śmiertelność była porównywalna z pacjentami bez PE (19/88 (21,5%) vs. 101/368 (27,4%) dla osób bez PE, $p = 0,26$). Jedynym niezależnym predyktorem śmiertelności w podgrupie chorych z PE był wiek. Na podstawie analizy danych Doktorant stwierdził, że parametrem o wysokiej czułości i specyficzności diagnostycznej jest stosunek D-dimer/wiek. Punkt odcięcia tego współczynnika na poziomie 70 charakteryzował się wysoką wykonalnością diagnostyczną (czułość, swoistość, ujemna wartość predykcyjna odpowiednio 83%, 94%, 96%, 73%). Wśród ekspertów trwa dyskusja odnośnie optymalnego punktu odcięcia dla D-dimeru w zatorowości płucnej. Niektórzy uważają, że powinien on być wyższy od powszechnie stosowanego. Stąd też opisany przez Doktoranta skorygowane o wiek poziomy D-dimerów (górna granica normy uzyskana na podstawie wieku pacjenta z formułą $x/70$) mogą być użytecznym narzędziem diagnostycznym.

Druga z publikacji wchodzących w skład dysertacji pt „*Predicting Acute Cardiovascular Complications in COVID-19: Insights from a Specialized Cardiac Referral Department*”. dotyczy oceny i identyfikacji markerów diagnostycznych dla różnych chorób układu krążenia oraz porównania przebiegu klinicznego ostrych chorób układu krążenia u pacjentów z COVID-19. Autor przeanalizował retrospektywnie dane 249 pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia SARS-CoV-2 z potwierdzonym w badaniu tomograficznym zapaleniem płuc powikłanym ostrym zespołem wieńcowym, zatorowością płucną lub zapaleniem mięśnia sercowego. Pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym oraz covidowym zapaleniem płuc mieli wyższą śmiertelność niż chorzy niepowikłani OZW. Nie stwierdzono takiej zależności u osób ze współistniejącą ostrą zatorowością płucną czy zapaleniem mięśnia sercowego. Ciekawym wynikiem jest fakt, że do różnicowania ostrych chorób sercowo-naczyniowych przydatne okazały się D-Dimer oraz NT-proBNP. Natomiast troponina T nie była pomocna w różnicowaniu ostrych zespołów wieńcowych z zapaleniem mięśnia sercowego i zatorowością płucną.

W drugiej publikacji Doktorant odnosi się do pewnych jej ograniczeń – podkreśla, że było to badanie obserwacyjne, jednośrodkowe i retrospektywne z relatywnie niedużą liczbą badanych. Ponadto podwyższony poziom troponiny stwierdzano u ponad 87% badanej grupy, a poziom odcięcia dla rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego przy aktywności troponiny powyżej 25 ng/mL Przedział pomiędzy 15 a 25 ng/mL pozostawał szarą strefą – mogli się tam znaleźć chorzy z łagodnym/umiarkowanym miokarditem, co prowadziło do pewnego rodzaju niedoszacowania grupy.

Z pracy tej wysnuto implikacje kliniczne – wg autorów wyniki leczenia pacjentów z infekcją COVID19 i współistniejącymi chorobami układu krążenia, którzy trafiają do oddziałów dedykowanych takim jednostkom, są lepsze. Autorzy mają zapewne rację, jednakże badanie ma charakter jednośrodkowy i do postawienia twardego wniosku brakuje porównania z wynikami oddziałów ogólnych, niebędących jednostkami kardiologicznymi.

W części pracy napisanej po polsku znalazły się liczne błędy literowe oraz gramatyczne, co momentami utrudniało czytanie i interpretację.

Podsumowując – rozprawa doktorska lek. Michała Machowskiego pt.: „Ocena rokowania i powikłań sercowo-naczyniowych w przebiegu infekcji COVID-19. Doświadczenia ośrodka referencyjnego.” jest bardzo ciekawa. Niezwykle cennym, w moim odczuciu, aspektem jest jej

praktyczny klinicznie charakter. Na podkreślenie zasługuje zwłaszcza opisany przez Doktoranta współczynnik D-dimer/wiek cechujący się wysokim znaczeniem diagnostycznym. Również obserwacja dotycząca ostrych powikłań sercowo-naczyniowych, z której wynika, że największą śmiertelnością cechują się pacjenci u których zakażenie SARS-Cov-2 wikało się zawałem mięśnia sercowego, ma ważne implikacje praktyczne. Na tę grupę chorych należy zwracać szczególną uwagę i wykazywać się czujnością kliniczną. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668), o stopniach naukowych i tytule naukowym. Wnoszę zatem do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Michała Machowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Małgorzata Knapp

