

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Michała Machowskiego zatytułowanej „Ocena rokowania i powikłań sercowo-naczyniowych w przebiegu infekcji COVID-19. Doświadczenia ośrodka referencyjnego.”

Koronawirus typu 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) stanowiąc czynnik etiologiczny COVID-19 (coronavirus disease 2019), doprowadził w latach 2020-2021 do kryzysu zdrowotnego w skali światowej. Oprócz zapalenia płuc, charakterystykę kliniczną determinowały wielokierunkowe i niejednokrotnie poważne konsekwencje, również w zakresie układu sercowo-naczyniowego: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, uszkodzenie mięśnia sercowego, ostre zespoły wieńcowe, niewydolność serca, arytmia. Pod względem mechanizmu patogenetycznego wskazywano na zróżnicowane komponenty uwarunkowane uogólnioną reakcją zapalną, wzrostem aktywności procesów koagulacyjnych, zaburzeniami mikrokrażenia, nieprawidłową czynnością komórek śródbłonna czy też destabilizacją blaszek miażdżycowych. Dodatkowo jednak ocenę profilu zmian utrudniało współwystępowanie typowych czynników ryzyka powikłań wieńcowych i obwodowych krążenia systemowego, czynników predysponujących rozwój choroby zakrzepowo-zatorowej, efektów spowodowanych hipokseміą, częstym unieruchomieniem, aspektami medycznymi przeprowadzonej diagnostyki i zastosowanej terapii.

Koronawirus oddziaływał również poprzez znacząco niekorzystną interakcję zmian infekcyjnych wśród pacjentów z rozpoznanymi wcześniej chorobami układu sercowo-naczyniowego o przebiegu ostrym oraz przewlekłym. W rozprawie doktorskiej Autor charakteryzuje kontekst prognostyczny zakażenia SARS-CoV-2 uwzględniając zintegrowaną obserwację z zakresu kardiologii.

Tematem przedstawionej do recenzji pracy jest analiza rokowania i powikłań sercowo-naczyniowych dotyczących COVID-19 z perspektywy ośrodka referencyjnego. Rozprawa doktorska stanowi cykl spójnych tematycznie dwóch publikacji oryginalnych. Omówienie prac składających się na dysertację poprzedza spis treści, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp oraz cel i założenia badawcze. Końcowa część zawiera podsumowanie i wnioski oraz wykaz piśmiennictwa, poza tym dołączono również Opinię Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego a także oświadczenia Współautorów. W obydwu publikacjach serii wchodzącej w skład rozprawy Doktorant Michał Machowski jest pierwszym Autorem. Sumaryczny wykaz parametrów bibliograficznych wynosi: wskaźnik oddziaływania (Impact Factor, IF) 6,1 według listy Journal Citation Reports oraz 280 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW).

Pomimo zasadniczych zmian epidemiologicznych i masywnej redukcji ryzyka zdrowotnego w zakresie SARS-CoV-2 na etapie trwającym globalnie przez bardziej współczesne lata, istnieje wciąż wiele niejednoznacznie określonych zagadnień dotyczących poważnego zagrożenia infekcją z niedawnej przeszłości. Wyniki badań naukowych stanowią też istotne źródło rozwoju najdoskonalszych metod profilaktyki w aspekcie przyszłych osiągnięć medycyny. Temat rozprawy należy więc uznać za adekwatnie uzasadniony, reprezentatywny ze strony badawczej i potencjalnie wpisujący się w perspektywę praktyczną.

Pierwsza z zawartych w dysertacji prac naukowych, Age-Adjusted D-Dimer Levels May Improve Diagnostic Assessment for Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients. Machowski M, Polańska A, Gałęcka-Nowak M, Mamzer A, Skowrońska M, Perzanowska-Brzeszkiewicz K, Zając B, Ou-Pokrzewińska A, Pruszczyk P, Kasprzak JD. J Clin Med. 2022;11:3298, stanowi retrospektywną obserwację 456 pacjentów z rozpoznaniem zmian zapalnych płuc w mechanizmie COVID-19 od 10.2020 do 05.2021; 256 hospitalizowano w reprezentowanej przez Doktoranta Klinice Chorób

Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-zatorowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz 200 w I Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Na podstawie zaplanowanego protokołu diagnostyki obrazowej u wszystkich pacjentów wykonywano tomografię klatki piersiowej, natomiast badanie tętnic płucnych po zastosowaniu kontrastu u chorych z klinicznym podejrzeniem zatorowości płucnej. Spośród oznaczeń laboratoryjnych analizowano stężenie w surowicy troponiny T oraz D-dimeru. Stwierdzony odsetek rozpoznań zatorowości płucnej stanowił 19,3% badanych. W porównaniu z pozostałymi pacjentami zaobserwowano podobny wiek – średnio 69 lat, stopień zaawansowania zmian zapalnych płuc na podstawie tomografii komputerowej – średnio 47,5% i 40%, stężenie Troponiny T – średnio 0,027 ng/ml, ale też rokowanie – śmiertelność 21,5% i 27,4%, $p=0,26$. Istotna różnica charakteryzowała poziom D-dimeru, wartość średnia odpowiednio 6764 ng/ml i 1117,5 ng/ml. U wszystkich 88 pacjentów z potwierdzoną zatorowością płucną stosowano leczenie przeciwkrzepliwe, dodatkowo u 7 z nich preparaty fibrynolityczne; wiek stanowił jedyny niezależny czynnik prognostyczny niekorzystnego rokowania. Natomiast u zdecydowanej większości pozostałych pacjentów z badanej grupy terapia farmakologiczna uwzględniała również profilaktykę żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, a poza wiekiem stopień zaawansowania zmian zapalnych w CT i stężenie D-dimeru wykazywały znaczenie predykcyjne pod względem pogorszonego wskaźnika przeżywalności. Jednocześnie z istotnej wobec założeń projektu perspektywy badawczej Autorzy na podstawie wykresu ROC zaproponowali wartość graniczną ilorazu stężenia D-dimeru oraz wieku pacjenta przekraczającą 70, która w porównaniu z jednolitym progiem 1000 ng/ml dokładniej wskazywała na przydatność dalszego procesu diagnostycznego zatorowości płucnej wśród chorych z COVID-19: poprawa reklasyfikacji (net reclassification improvement) 0,14, $p = 0,03$.

W drugiej z serii prac, Predicting Acute Cardiovascular Complications in COVID-19: Insights from a Specialized Cardiac Referral Department. Machowski M, Ou-Pokrzewińska A, Perzanowska-Brzeszkiewicz K, Galecka-Nowak M, Pacheco S, Jermakow M, Wójcik A, Zoruk M, Pruszczyk A, Deutsch K, Roik M, Łabyk A, Palczewski P, Pruszczyk P. Med Sci Monit. 2024;30:e942612, analizowano następstwa chorób układu sercowo-naczyniowego pod względem rokowania u pacjentów z COVID-19 oraz wartość diagnostyczną markerów laboratoryjnych

dotyczącą identyfikacji poszczególnych zmian w kontekście kardiologicznym. Retrospektywna obserwacja została przeprowadzona w grupie 249 chorych a ze współistniejących jednostek ustalono 42 (16,9%) rozpoznania ostrej zatorowości płucnej, 37 (14,9%) ostrych zespołów wieńcowych oraz 19 (7,6%) zapaleń mięśnia sercowego; stosowano oznaczenia troponiny T, D-dimeru, NT-proBNP oraz zależnie od adekwatnych wskazań obrazowanie tętnic płucnych w CT z kontrastem – jeżeli poziom D-dimeru przekraczał normę dostosowaną do wieku, czy też koronarografię w ramach potwierdzenia ostrych zespołów wieńcowych i zapalenia mięśnia sercowego. Stwierdzono istotne różnice między grupami w zakresie biomarkerów – stężenie hsTnT oraz NT-proBNP wyższe u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi i zapaleniem mięśnia sercowego, natomiast poziom D-dimeru wyższy u chorych z zatorowością płucną ale porównywalny z ostrymi zespołami wieńcowymi. Na podstawie analizy wykresów ROC zmierzona wartość NT-proBNP powyżej 8970 pg/ml stanowiła czynnik predykcyjny rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego (AUC 0,692, czułość 54,5% i swoistość 86,5%), a pomiar D-dimeru przekraczający 4968,0 ng/ml wskazywał na rozpoznanie ostrej zatorowości płucnej (AUC 0,850 czułość 69,4% i swoistość 96,2%). Poziomy troponiny T natomiast nie okazały się przydatne spośród parametrów warunkujących diagnostykę różnicową chorób układu sercowo-naczyniowego. W aspekcie prognostycznym odsetkowy wskaźnik rozległości zmian zapalnych płuc o charakterze COVID-19 stanowił czynnik niekorzystnego rokowania u wszystkich pacjentów z opublikowanej pracy. Odpowiednia analiza wieloczynnikowa uwzględniająca omawiany parametr wykazała wzrost ryzyka śmiertelności całkowitej zależny od ostrych zespołów wieńcowych (OR=5,27 CI95 [1,76; 16,38], p=0,003), natomiast ostra zatorowość płucna i zapalenie mięśnia sercowego nie cechowały analogicznego oddziaływania.

Uwagi szczegółowe:

- istotną determinantę z zakresu metodyki omawianych badań stanowi selektywnie wykonywane obrazowanie tętnic płucnych w CT, powodujące niekompletną weryfikację obserwowanej grupy pacjentów i potencjalnie zakłócające dokładność analizy rozpoznawanych zmian o charakterze zatorowo-zakrzepowym. Generalnie optymalizację procesu diagnostycznego COVID-19 charakteryzują złożone aspekty dotyczące uzasadnienia wyboru tomografii kontrastowej, dlatego przydatne informacje określałyby precyzyjniej komponenty zawarte w klinicznym podejrzeniu zatorowości płucnej według pierwszej z wyszczególnionych prac. Poza tym należy

wskazać opcję dodatkowo uwzględniającą odsetek wyników CT z potwierdzeniem skrzeplin spośród wszystkich angiogramów wykonanych na etapie diagnostyki obrazowej.

- dane z piśmiennictwa wskazują na zmniejszenie ryzyka zatorowości płucnej u pacjentów z COVID-19 kontynuujących terapię przeciwkrzepliwą w dawce terapeutycznej stosowaną przed przyjęciem do szpitala; jeżeli materiał rozprawy doktorskiej zawiera również informacje dotyczące porównywalnego aspektu, analiza odniosłaby korzyść z uzupełniającej obserwacji.

Podsumowując, przedstawiona praca stanowi oryginalne dokonanie Doktoranta i świadczy o wysokich kompetencjach z zakresu naukowo-badawczego kandydata na stopień doktora nauk medycznych.

W ocenie Recenzenta dysertacja lekarza Michała Machowskiego spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Seria opracowań składających się na rozprawę odzwierciedla złożoną problematykę badawczą ze sfery łączącej choroby układu sercowo-naczyniowego i powikłania infekcji koronawirusem typu 2. Publikacje w czasopiśmie naukowych podkreślają rzetelność, systematyczny plan a także zaangażowanie na etapie zrealizowanego projektu. Dane pochodzące z pracy Autora wykazują odpowiednio dostosowaną charakterystykę profilu obserwacji oraz potencjalnie praktyczne konsekwencje w perspektywie postępowania klinicznego, zwłaszcza jako świadectwo przypominające obserwowane poprzednio realia katastrofy medycznej ale też sygnał ostrzegawczy.

Przedstawione przez Recenzenta uwagi stanowią dodatkowy aspekt interpretacyjny z zakresu dyskusji nad uzyskanymi wynikami i nie pomniejszają znaczenia badań Doktoranta oraz ich pozytywnej oceny. W związku z powyższym uprzejmie proszę Wysoką Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza Michała Machowskiego do publicznej dyskusji nad rozprawą w dalszej części przewodu doktorskiego i wnioskuję o wyróżnienie przedstawionej do oceny pracy.

dr hab. med. profesor uczelni Łukasz Chrzanowski

Łódź, 21.01.2025

