

Warszawa, 14.03.2025 r.

Dr hab. n. med. Beata Zaborska, prof. CMKP
Klinika Kardiologii
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
Szpital Grochowski Sp. z o.o.

Recenzja

rozprawy przygotowanej na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

lek. Michała Machowskiego

**pt.: Ocena rokowania i powikłań sercowo-naczyniowych
w przebiegu infekcji COVID-19.
Doświadczenia ośrodka referencyjnego.**

Promotor pracy: prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Przedstawiona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. Michała Machowskiego została wykonana pod kierunkiem Pana prof. dr hab. n. med. Piotra Pruszczyka w Klinice Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-zatorowej WUM. Dotyczy ważnego problemu klinicznego jakim jest przebieg zakażenia Sars-CoV-2. Wirus ten zwykle powoduje infekcję manifestującą się zapaleniem płuc, jednakże może prowadzić do wystąpienia de novo powikłań sercowo-naczyniowych, w tym ostrych i ciężkich. Wiedza o mechanizmach patofizjologicznych tego zjawiska, epidemiologii, diagnostyce i rokowaniu nadal pozostaje niepełna. W okresie pandemii Sars-CoV-2 Klinika Chorób Wewnętrznych

i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-zatorowej WUM została przekształcona w ośrodek referencyjny leczenia chorych z infekcją COVID-19 i ostrymi stanami kardiologicznymi, stając przed, trwającym około 12 miesięcy, wyzwaniem zapewnienia specjalistycznej terapii pacjentom z ostrą zatorowością płucną, ostrym zawałem serca i innymi poważnymi patologiami układu sercowo-naczyniowego. Część zgromadzonych wówczas doświadczeń i danych została przedstawiona przez lek. Michała Machowskiego w ocenianej dysertacji.

Podstawę rozprawy doktorskiej stanowią dwie publikacje prac oryginalnych w pismach posiadających wysoki współczynnik oddziaływania (IF), oraz punkty Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

1. Machowski M, Polańska A, Galecka-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 3.9, punkty MNiSW 140

2. Machowski M, Ou-Pokrzewińska A, Perzanowska-Brzeszkiewicz K, Galecka-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 MNiSW 140

W obu publikacjach doktorant jest pierwszym autorem. Przedstawiona dysertacja zawiera oświadczenia współautorów określające wkład lek. Michała Machowskiego we współtworzenie publikacji: 30% w przypadku pierwszej- i 50% dla drugiej pracy.

Rozprawa doktorska liczy 60 stron, została przygotowana w typowym układzie i składa się z następujących części: słów kluczowych, wykazu publikacji stanowiących pracę doktorską, spisu treści, wykazu stosowanych skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstępu, celów pracy, omówienia prac, kopii opublikowanych prac, podsumowania i wniosków, bibliografii, zgody i oświadczenia Komisji Bioetycznej, oświadczeń współautorów publikacji wraz z określeniem procentowego wkładu w ich powstanie.

Wstęp do rozprawy został napisany zwięźle i przejrzyście. Autor omówił mechanizmy patofizjologiczne leżące u podłoża nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej i jej konsekwencje oraz zaburzenia krzepnięcia obserwowanych w COVID-19. Przedstawił dostępne dane z piśmiennictwa na temat ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych i ich wpływu na rokowanie co do śmiertelności. Wskazał luki w aktualnym stanie wiedzy co do przebiegu klinicznego COVID-19 z współistniejącymi chorobami układu krążenia.

Cele pracy zostały sformułowane jasno i poprawnie. Dotyczą problemów o dużym znaczeniu klinicznym.

Cele zostały zrealizowane w dwóch retrospektywnych badaniach. Pierwsze z nich do którego włączono 456 kolejnych pacjentów z infekcją COVID-19 to badanie dwuośrodkowe. Wzięła w nim udział Klinika Kardiologii Łódzkiego Uniwersytetu Medycznego, w której badaniem objęto 200 pacjentów. Oceniano znaczenie diagnostyczne D-dimeru w diagnostyce i ocenie rokowania u chorych z zatorowością płucną i współistniejącą infekcją COVID-19. U wszystkich chorych wykonano angiotomografię tętnic płucnych oraz badanie echokardiograficzne przekłatkowe z oceną morfologii i funkcji prawej komory. Oceniano predyktory złego rokowania, w tym biomarkery oraz Bova Score. Leczenie prowadzono w oparciu o wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. U 88 (19.3%) pacjentów potwierdzono objawową zatorowość płucną. W tej grupie stwierdzono wyższe wartości D-dimeru. Zastosowanie współczynnika D-dimer w stosunku do wieku poprawiło trafność rozpoznania. W analizie krzywej ROC potwierdzono wysoką wartość diagnostyczną ($AUC = 0.788$) współczynnika, ustalając punkt odcięcia równy 70. Dokonano także analiz wartości diagnostycznej proponowanego wskaźnika w zależności od stopnia zajętego mięszu płucnego i stopnia rozległości zmian zatorowo-zakrzepowych w tętnicach płucnych, potwierdzając istotną przydatność w diagnostyce na wstępnym etapie. W podgrupie pacjentów z objawową zatorowością płucną śmiertelność wewnątrzszpitalna wyniosła 21.5% (19/88 pacjentów) i nie różniła się od śmiertelności w pozostałej badanej grupie, bez zatorowości – 27.4% (101/368 pacjentów). W analizie wieloczynnikowej jedynym niezależnym predyktorem śmiertelności był wiek. W drugim z opublikowanych badań retrospektywną analizą objęto 249 kolejnych pacjentów z zapaleniem płuc o etiologii COVID-19. Oceniono częstość występowania ostrych chorób układu krążenia. Była ona wysoka i wynosiła odpowiednio 16.9% dla ostrej zatorowości płucnej, 14.9 % dla ostrych zespołów wieńcowych oraz 7.6% dla zapalenia mięśnia serca. U trzech pacjentów rozpoznano zespół Tako-Tsubo. Analizowano wartość diagnostyczną biomarkerów w tej grupie chorych. Wykazano przydatność,

potwierdzoną analizą ROC, oceny NT-proBNP oraz D-dimeru w diagnostyce różnicowej. W badanej grupie nie wykazano istotnych statycznie różnic dla troponiny- T pomiędzy poszczególnymi patologiami układu sercowo-naczyniowego. Autorzy analizowali przebieg kliniczny, między innymi konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji, wystąpienie dysfunkcji prawej komory i śmiertelność, w okresie wewnątrzszpitalnym. W całej grupie badanej zgon wystąpił u 60 (24.1%) pacjentów. Wykazano, że predyktorem śmiertelności był stopień zajęcia płuc. Wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego prowadziło do wzrostu śmiertelności, niezależnie od stopnia zajęcia płuc. Tej zależności autorzy nie zaobserwowali dla zatorowości płucnej i zapalenia mięśnia serca.

Dyskusja wyników przedstawiona w pracach oryginalnych jest obszerna, dogłębna i merytoryczna. W obu przypadkach starannie omówiono ograniczenia prac, co świadczy o dużej dojrzałości badacza.

Wnioski rozprawy doktorskiej stanowią syntetyczne podsumowanie uzyskanych wyników, są oparte o wykonane analizy i w pełni odpowiadają na postawione cele badania.

Bibliografia zawarta w recenzowanej pracy liczy łącznie 73 pozycje, prawidłowo dobrane i wyczerpująco obrazujące aktualny stan wiedzy.

Po zapoznaniu się z przedstawioną mi rozprawą mam następujące pytania do Doktoranta:

1. Proszę o wyjaśnienie zastosowanych kryteriów prawdopodobnego rozpoznania zapalenia mięśnia serca, w szczególności włączenia do nich obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej 40%. Zapalenie mięśnia serca może charakteryzować się różnym stopniem dysfunkcji mięśnia.
2. Co przemawiało za włączeniem pacjentów z zespołem Tako-Tsubo do grupy chorych z ostrym zespołem wieńcowy, pomimo różnego podłoża patofizjologicznego obu patologii?
3. Czy w badanych grupach pacjentów obserwowano cechy ostrego zapalenia osierdza?

Z obowiązku recenzenta muszę zauważyć, że w rozprawie doktorskiej znalazło się sporo „literówek” i drobnych niedociągnięć edytorskich, nie wpływających na wartość merytoryczną pracy. W bibliografii dwukrotnie wymieniono pracę Connors JM, Levy JH opublikowaną w *Blood* 2020, 135, 2033-2040 – po raz pierwszy pomyłkowo dołączoną do pozycji pierwszej: Task Force for the management of Covid-19 of the European Society of Cardiology, a następnie już prawidłowo jako pozycję piątą piśmiennictwa.

Równocześnie chcę podkreślić nienaganną poprawność i staranność edytorską obu prac oryginalnych.

Powyższe pytania i uwagi nie mają wpływu na pozytywną ocenę przedstawionej rozprawy. Uważam, że jest ona przemyślaną i dobrze zaprojektowaną pracą o dużej wartości klinicznej. Doktorant zaprezentował w niej wysoki poziom ogólnej wiedzy teoretycznej w dziedzinie, której praca dotyczy. Wykazał się dobrym przygotowaniem i umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, poczynając od zaplanowania badań naukowych, poprzez zebranie wyników, ich analizę, prawidłowe wnioskowanie aż po zakończenie publikacjami. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt prowadzenia pracy dwuośrodkowej, obejmującej dużą liczbę pacjentów. Lekarz Michał Machowski przedstawił oryginalne rozwiązanie problemu naukowego poprzez wskazanie i potwierdzenie wartości diagnostycznej stężenia D-dimeru skorygowanego o wiek chorego, zgodnie ze wzorem wiek pacjenta x 70, w rozpoznaniu ostrej zatorowości płucnej u pacjentów hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc w przebiegu infekcji COVID-19. Ponadto wyniki jego pracy mają istotną wartość poznawczą w zakresie oceny rokowania co do śmiertelności ogólnej w grupie chorych z zapaleniem płuc COVID-19, powikłanym ostrymi chorobami układu sercowo-naczyniowego. Uzyskane wyniki mają znaczenie praktyczne i powinny być brane pod uwagę w codziennej praktyce klinicznej.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Michała Machowskiego spełnia warunki określone w art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r., Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2018 poz.1668). Zatem zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Michała Machowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, ze względu na istotne znaczenie kliniczne wyników przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej oraz fakt, że zostały one opublikowane w czasopiśmie o wysokim współczynniku oddziaływania, z łącznym IF 6,1 i sumą 280 punktów MNiSW wnoszę o wyróżnienie pracy.

Z wyrazami szacunku

dr hab. n. med. Beata Zaborska, prof. CMKP