

WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
1 KLINIKA ANESTEZJOLOGII I INTENSYWNEJ TERAPII kierownik kliniki: dr hab.
n. med. **Janusz Trzebicki**
02-005 Warszawa, ul. Lindleya 4 tel. +48 22 5021721; fax. +48 22 5022103 e-
mail: klinanestl@wum.edu.pl; <http://anestezjologia.wum.edu.pl>

Warszawa, dnia 16.09.2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Tomasza Drygalskiego

pt. „Wpływ otyłości, schorzeń towarzyszących oraz ciężkości stanu pacjentów przy przyjęciu do OIT, na rokowanie i przeżywalność chorych wymagających leczenia ciężkiej niewydolności oddechowej w przebiegu infekcji COVID-19. Ocena jakości życia ozdrowieńców, u których stosowano oksygenację pozaustrojową VV-ECMO”.

Promotor pracy: prof. dr hab. n. med. Jerzy Wordliczek

Promotor pomocniczy: dr n. med. Anna Wrzosek

Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej

Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

Podczas pandemii COVID-19 wywołanej przez koronawirusa SARS-CoV-2, według oficjalnych danych z września 2023 r., na świecie zanotowano ponad 695 mln przypadków zakażeń, z czego prawie 7 mln osób zmarło. W Polsce od 4 marca 2020 r. do 16 września 2023 r. liczba zakażeń wyniosła 6 520 625, a zgonów 119 644. W naszym kraju nadal odnotowuje się nieliczne nowe przypadki zakażeń i pojedyncze zgony u osób z chorobami współistniejącymi z COVID-19.

Zakażenie koronawirusem SARS-CoV-2 przenoszone jest drogą kropelkową lub przez bezpośredni kontakt z osobą zakażoną. Może być bezobjawowe, a w większości przypadków jego przebieg jest łagodny lub umiarkowany. Do najczęstszych objawów COVID-19 należą gorączka, kaszel, duszność, utrata węchu lub smaku.

U ok. 15% przypadków występuje postać ciężka zakażenia, wymagająca hospitalizacji, w tym u ok. 5% pacjentów dochodzi do stanu bezpośredniego zagrożenia życia i konieczne jest leczenie w oddziale intensywnej terapii (OIT). Śmiertelność jest

szacowana na ok. 2% wszystkich przypadków COVID-19. Najczęstszym objawem ciężkiego zakażenia SARS-CoV-2 jest niewydolność oddechowa, której przyczyną jest śródmiąższowe zapalenie płuc, prowadzące do hipoksemii i następnej niewydolności wielonarządowej, a w skrajnych przypadkach do zgonu. Jednocześnie zakażenie SARS-CoV-2 powoduje nadreaktywność układu odpornościowego gospodarza, zaburzenia hematologiczne i układu hemostazy, co zwiększa ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych, w wyniku których może dochodzić do niewydolności serca, udarów mózgu, zatorów płucnych i w naczyniach obwodowych. Spektrum objawów w ciężkich zakażeniach SARS-CoV-2 jest bardzo szerokie i wymaga leczenia wielodyscyplinarnego w wyspecjalizowanych oddziałach, w których istnieje możliwość zastosowania technik podtrzymujących funkcje życiowe, do których należą m.in. wysokoprzepływowa tlenoterapia, respiratoroterapia, terapia nerkozastępcza czy pozaustrojowa oksygenacja membranowa (ECMO).

Dotychczas nie opracowano skutecznej terapii przeciwwirusowej. W leczeniu wykorzystywane są leki przeciwwirusowe w celu ograniczenia replikacji wirusa w pierwszych dniach infekcji, jednak terapia ciężkich zakażeń opiera się głównie na zwalczaniu skutków zakażenia i podtrzymywaniu funkcji życiowych zakażonego organizmu dla optymalizacji homeostazy, co pozwala na uzyskanie czasu na regenerację poszczególnych tkanek i narządów.

Wyniki leczenia są różne w zależności od ciężkości przebiegu COVID-19, stanu ogólnego chorego przed wystąpieniem zakażenia oraz powikłań, które wystąpiły podczas terapii.

W celu poprawy wyników leczenia, czyli optymalizacji procedur diagnostycznych i postępowania terapeutycznego, podczas pandemii i po jej zakończeniu przeprowadzono na świecie liczne badania analizujące, jakie czynniki związane z chorym oraz wdrożonymi procedurami medycznymi mogą mieć istotne znaczenie rokownicze u pacjentów z COVID-19. Jakość diagnostyki i leczenia można poprawiać jedynie, gdy istnieją informacje, jaka jest skuteczność dotychczasowych terapii. Znając czynniki ryzyka dla ciężkiego przebiegu danego zakażenia, wystąpienia powikłań choroby podstawowej czy schorzeń współistniejących lub zastosowanej terapii, możemy im w przyszłości zapobiegać, a przynajmniej je ograniczać, co zwiększy szanse chorych na wyleczenie, a w niektórych przypadkach poprawi jakość życia, gdy negatywne skutki choroby są długoterminowe lub nieodwracalne.

Z powyższych powodów tematyka pracy doktorskiej lek. Tomasza Drygalskiego wpisuje się w światowe trendy badań prowadzonych na poziomie międzynarodowym, regionalnym jak i obejmujących populację chorych poszczególnych oddziałów, w których analizuje się wpływ czynników demograficznych i klinicznych oraz parametrów biochemicznych na przebieg zakażenia i skuteczność podjętej terapii u chorych z COVID-19.

Doktorant przedstawił autorskie badanie retrospektywne, obejmujące chorych hospitalizowanych w Klinice Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej UJCM z powodu COVID-19 w okresie od marca 2020 r. do marca 2021 r. Na przeprowadzenie badania uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej UJ.

Głównym celem badania była analiza pacjentów z COVID-19 hospitalizowanych z powodu niewydolności oddechowej w OIT w zakresie wpływu wybranych czynników demograficznych, klinicznych i parametrów laboratoryjnych na czas hospitalizacji i śmiertelność, porównanie przebiegu leczenia w zależności od trybu przyjęcia, ocena korelacji czynników klinicznych z parametrami laboratoryjnymi, a także analiza skuteczności zastosowania ECMO i jakości życia po tej terapii.

Dysertacja zawiera 149 stron i ma typowy układ dla tego typu opracowań. Składa się z 10 rozdziałów. Całość pracy napisana jest poprawnie, bez istotnych błędów językowych, a błędy literowe są sporadyczne.

We Wstępie Doktorant w sposób zwięzły omówił zagadnienia dotyczące zakażenia SARS-CoV-2, skutków COVID-19, dostępnych metod leczenia przyczynowego i objawowego, charakterystykę stosowanych badań laboratoryjnych oraz czynniki determinujące jakość życia chorych po hospitalizacji w OIT. Ostatni podrozdział Wstępu lek. Tomasz Drygalski poświęcił przedstawieniu problematyki związanej z otyłością chorych z COVID-19 i jej wpływem na przebieg zakażenia i jego leczenie. Całość Wstępu jest ciekawym wprowadzeniem czytelnika w tematykę związaną z COVID-19, a dane są dobrze udokumentowane dzięki prawidłowo dobranemu piśmiennictwu.

Cele pracy zostały przedstawione w 7 punktach, logicznie opisujących zadania, jakie postawił sobie Doktorant, projektując badanie.

W rozdziale Materiał i metodyka lek. Tomasz Drygalski omówił szczegółowo, jakie dane demograficzne i kliniczne oraz które wyniki badań laboratoryjnych zostały włączone

do analizy statystycznej. Przedstawił przyjęte skale oceny wyjściowego stanu ogólnego chorych, czas pobierania badań laboratoryjnych, których wyniki poddano analizie. Opisał, które czynniki kliniczne i interwencje terapeutyczne zostały włączone do analizy korelacji z wynikami badań laboratoryjnych, a także kryteria kwalifikacji do ECMO i zastosowany kwestionariusz dla oceny jakości życia ozdowieńców. .

Analizę statystyczną uzyskanych wyników lek. Tomasz Drygalski przeprowadził przy wykorzystaniu programu R, wersja 4.1.1 dobierając odpowiednie testy statystyczne. Wyniki badania zostały przedstawione na 77 stronach z wykorzystaniem 24 tabel i 17 rycin, których część znajduje się w tekście, a część w aneksie.

Badaniem objęto dokumentację 414 dorosłych pacjentów, którzy w okresie 12 miesięcy byli hospitalizowani w OIT z powodu wystąpienia niewydolności oddechowej w przebiegu COVID-19. Ocenie poddano zebrane dane demograficzne (płeć, wiek, BMI), kliniczne (choroby współistniejące, punktację w skali APACHE II i SAPS II), tryb przyjęcia (dom, inny oddział), przeprowadzone interwencje terapeutyczne (wentylacja mechaniczna, terapia nerkozastępcza, tracheotomia, ECMO), wyniki wybranych badań laboratoryjnych uzyskanych w 1., 3. i 7. dobie hospitalizacji w OIT. Lek. Tomasz Drygalski przeprowadził analizę statystyczną jedno- i wieloczynnikową ww. danych w całej grupie badanej oraz ustalonych podgrupach w celu określenia ich wpływu na śmiertelność i czas hospitalizacji. Oceniał korelacje pomiędzy czynnikami demograficznymi, klinicznymi i wynikami badań laboratoryjnych, a także skuteczność terapii ECMO i jej wpływ na jakość życia po 6 miesiącach od wypisu z OTT.

Na kolejnych 8 stronach Doktorant przedstawił dyskusję, która została poprowadzona w sposób wskazujący na dużą wiedzę Autora i umiejętność krytycznej oceny własnych wyników w oparciu o doniesienia innych badaczy. Większość przedstawionych w pracy doktorskiej jest zbieżna z danymi literatury światowej, co wskazuje, że badanie zostało prawidłowo zaprojektowane i przeprowadzone. Stwierdzone różnice w wynikach badania własnego w porównaniu z innymi opracowaniami zostały omówione i wyjaśnione przez Doktoranta w sposób logiczny i przekonujący w oparciu o dobrze dobrane argumenty potwierdzone odpowiednimi cytacjami. Ciekawym fragmentem dyskusji jest analiza wpływu otyłości na przebieg zakażenia SARS-CoV-2 oraz wyniki leczenia. Temat jest kontrowersyjny i wielokrotnie podnoszony w różnych opracowaniach. W badaniu własnym Doktorant nie stwierdził, aby otyłość była niezależnym predyktorem zgonu. Zakres i sposób omówienia tego zagadnienia przez lek. Tomasza Drygalskiego potwierdza Jego odpowiednie przygotowanie do prowadzenia badań naukowych.

Siedem wniosków przedstawionych przez Doktoranta stanowi podsumowanie przeprowadzonych analiz i realizację celów pracy. Stwierdził On, że śmiertelność w analizowanej grupie wynosiła niewiele ponad 60%, a predyktorami zgonu były wiek i starszy pacjent, tym wyższe ryzyko, niewydolność nerek, konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej, wyższa punktacja w skali APACHE II i SAPS II. Pacjenci przyjmowani do OIT bezpośrednio z domu byli w cięższym stanie, a czas hospitalizacji był dłuższy. W grupie chorych, którzy zmarli, czas przeżycia, a tym samym hospitalizacji był odwrotnie proporcjonalny do wartości punktacji w skalach APACHE II i SAPS II. Wyższe stężenia WBC, IL-6, LDH istotnie korelowały z większym ryzykiem zgonu, natomiast wyższe wartości fibrynogenu, PLT i hemoglobiny z niższym ryzykiem zgonu. W grupie chorych poddanych terapii ECMO śmiertelność wynosiła 73%, a analiza jakości życia u ozdrowieńców wskazuje, że jest to interwencja terapeutyczna, która może być wartościowa u młodych, nieobciążonych wielochorobowością pacjentów.

Wykaz piśmiennictwa zawiera 97 pozycji i obejmuje większość poważnych publikacji z zakresu omawianej tematyki. Zostały one prawidłowo dobrane i wykorzystane w tekście. Z obowiązku recenzenta przedstawiam kilka uwag, które wymagają wyjaśnienia lub dopracowania.

Doktorant w tytule pracy umieścił otyłość jako jeden z podstawowych parametrów, który jest analizowany w kontekście jego wpływu na rokowanie i przeżywalność chorych, natomiast w celach dysertacji nie jest on wyszczególniony, a we wnioskach został pominięty. Wydaje się, że powinno się przynajmniej we wnioskach wskazać, że otyłość nie miała istotnego znaczenia rokowniczego w badanej grupie. Nie znalazłem adnotacji we Wstępie lub w rozdziale Materiał i metodyka, dlaczego w analizie uwzględniono wśród wyników badań laboratoryjnych stężenie trójglicerydów i hemoglobiny. Nie jest to błąd merytoryczny, ale brak informacji, które powinny znaleźć się w opracowaniu.

Wydaje się, że niektóre sformułowania należałoby zmienić: str. 12: „...NRL może czulej prognozować...”, str. 13: „W patogenezie zaburzeń zakrzepowo-zatorowych leżą: uszkodzenie śródbłonna...”, str. 15: „...problemy te utrzymywały się po także wyzdrowieniu.” Na str. 109 w 3. wniosku zapisano, że wyższa punktacja w skalach APACHE II i SAPS II wiązała się w grupie chorych, którzy zmarli z krótszą hospitalizacją i szybszym zgonem. Według recenzenta szybszy zgon jest tożsamy z krótszą hospitalizacją. Doktorant nie ustrzegł się pewnych błędów literowych, ale nie są one liczne, natomiast błędy edytorskie dotyczą cytowanego piśmiennictwa. Na str. 15 zacytowano pozycję piśmiennictwa nr 91 i 92 przed nr. 38 i 39. Na str. 101 nr 55 znajduje się po nr. 52, nr 53 i 54 po nr. 57, nr 78 po

nr. 58. Brakuje nr. 59. Na str. 103 nr 77 jest po nr. 70, a przed nr. 71. Na str. 104 nr 81 i 82 podano przed nr. 79. Na str. 105 nr 86 znajduje się po nr. 88. W tekście brakuje nr. 91 i 92, a nr 93 znajduje się na str. 108 po nr. 97. W mojej ocenie niedociągnięcia związane z numeracją cytowanego piśmiennictwa wynikają ze zmian, jakie Doktorant wprowadzał podczas pisania dyskusji. Cytacje są prawidłowo przypisane do poszczególnych fragmentów pracy, a jedynie numeracja jest nieprawidłowa.

Przedstawione powyżej uwagi w żadnym wypadku nie umniejszają bardzo pozytywnej oceny rozprawy doktorskiej lek. Tomasza Drygalskiego.

Projekt badania, jego wykonanie oraz umiejętne przedstawienie tak dużej liczby wyników, jak również bardzo interesująco i dojrzałe poprowadzona dyskusja zakończona wnioskami odpowiadającymi postawionym w pracy celom wskazują na dobry warsztat badawczy Doktoranta i odpowiednie przygotowanie merytoryczne. Autor udowodnił, że jest w pełni przygotowany do samodzielnego prowadzenia prac badawczych. Jestem przekonany, że praca lek. Tomasza Drygalskiego powinna być opublikowana w celu umożliwienia zapoznania się z jej wynikami szerokiej rzeszy lekarzy pracujących w oddziałach intensywnej terapii. Jest to praca w wielu aspektach nowatorska i ważna z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej.

Bez analizy danych, charakteryzujących populację leczonych pacjentów, i informacji zwrotnej o wynikach terapii nie można poprawić jakości w medycynie.

Uważam, że rozprawa doktorska lek. Tomasza Drygalskiego spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim, które są zawarte w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym (Dz. U. nr 65, poz. 596 z późn. zm.).

Wobec powyższego wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie o dopuszczenie lek. Tomasza Drygalskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med.

Janusz Trzebicki