

Warszawa 1.09.2023

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Tomasza Drygalskiego

nt. „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”.

Oceniana przeze mnie rozprawa doktorska lek. 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” z Kliniki Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie to niezwykle interesująca i ważna publikacja. Praca ta, może być dedykowana jak wynika to już z jej tytułu do wszystkich lekarzy zaangażowanych w proces leczenia chorych zakażonych wirusem SARS-CoV-2 a zwłaszcza do „intensywiistów”. Jestem przekonana, że przedstawiona w sposób skondensowany wiedza i doświadczenie wielu lekarzy zajmujących się przez rok ogromną grupą 414 chorych z ciężkim przebiegiem choroby w OIT, opracowana przez lek. Tomasza Drygalskiego może być przydatna dla każdego lekarza. Informacje uzyskane po przeczytaniu pracy, które wynikają z doświadczeń własnych autora, a dodatkowo poparte aktualnym piśmiennictwem skłonić powinny każdego czytelnika do głębokich refleksji i przemyśleń, które w przyszłości mogą pomóc zapobiec podjęciu złej decyzji terapeutycznej. Ryzyko popełnienia błędów jest szczególnie wysokie jeżeli nasza wiedza jest niekompletna - a taką mieliśmy zwłaszcza na początku pandemii. Od szybkiej i jednocześnie trafnej decyzji terapeutycznej często zależy życie chorego

a wiele ważnych decyzji, zwłaszcza dotyczących wskazań do hospitalizacji w OIT chorych zakażonych wirusem SARS-CoV-2 a także wybór terapii, który zależeć powinien od stopnia zaawansowania choroby i stanu klinicznego pacjenta wynikającego również z chorób współistniejących (zwłaszcza otyłości) ma kluczowe znaczenie w rokowaniu.

Wiadomo, że COVID-19, w aktualnym przebiegu w większości przypadków przechodzi bezobjawowo lub łagodnie, nie można jednak zapominać, że nadal może rozwinąć się do stanu krytycznego, a nawet zgonu w przebiegu nadmiernej reakcji układu odpornościowego. Prowadzić to może do poważnych uszkodzeń narządów, wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych, a także do odległych powikłań przechorowania COVID-19. W leczeniu infekcji SARS-CoV-2 wysiłki terapeutyczne powinny koncentrować się na wyciszeniu nadmiernej reakcji zapalanej, dbałości o zapewnienie optymalnej terapii oddechowej, dbałości o zapewnienie wydolności narządów oraz na profilaktyce przeciwzakrzepowej. COVID-19 jest chorobą o bardzo zróżnicowanym przebiegu, a jej obraz kliniczny u poszczególnych chorych może się znacznie różnić. Natężenie objawów zależy od wielu czynników, m.in. od ogólnego stanu zdrowia chorego, jego wieku, płci i zaawansowania choroby. Dlatego tak ważne jest abyśmy dokonywali retrospektywnych analiz, które z czynników mają znaczący wpływ na rokowanie i przeżywalność chorych wymagających leczenia w OIT i które w swojej konsekwencji powinny prowadzić do uzyskiwania praktycznych wniosków terapeutycznych w celu bardziej optymalnej ochrony chorujących pacjentów. Pozyskiwane z pracy wyniki dotyczące wpływu czynników demograficznych, klinicznych i laboratoryjnych oraz korelacji tych czynników na przeżywalność chorych ma wymiar wielokierunkowy a przede wszystkim jest do praktycznego wykorzystania zawartych w nim informacji w celu optymalizacji terapii naszych przyszłych pacjentów, gdyby ponownie doszło do rozwoju pandemii jakimkolwiek innym wirusem.

Do tych niezwykle interesujących i ważnych zagadnień odnosi się Doktorant w swojej pracy doktorskiej.

Rozprawa zawiera 149 stron, 17 rycin i 24 tabele. Praca ma układ typowy dla tego typu opracowań. Podzielona została na 6 rozdziałów, ponadto zawiera streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz stosowanych skrótów oraz spis piśmiennictwa - 97 starannie dobranych pozycji, oraz aneks.

Wstęp pracy, przedstawiony na 12 stronach, zapoznaje czytelnika z problematyką zarówno epidemiologii zakażenia wirusem COVID-19, objawami klinicznymi choroby, ze szczególnym uwzględnieniem objawów ze strony układu oddechowego, zapoznaje z dostępnymi metodami, leczenia zwłaszcza farmakoterapią. Opisuje charakterystykę badań laboratoryjnych. Zajmuje się jakością życia chorych poddawanych terapii ECMO. Opisuje problemy zdrowotne związane z otyłością. Należy podkreślić, że zagadnienia te zostały omówione w sposób bardzo szczegółowy i zgodny ze współczesną wiedzą medyczną.

Celami ocenianej pracy była:

- Analiza wpływów czynników demograficznych i klinicznych na przeżywalność chorych.
- Analiza wpływu parametrów laboratoryjnych na śmiertelność chorych.
- Porównanie przebiegu hospitalizacji u pacjentów przyjętych do OIT z innych oddziałów do pacjentów przyjętych bezpośrednio z domu (poprzez szpitalny oddział ratunkowy).
- Ocena długości hospitalizacji chorych, którzy przeżyli w porównaniu do pacjentów, którzy zmarli oraz analiza wpływu czynników demograficznych i klinicznych oraz parametrów laboratoryjnych na długość hospitalizacji.
- Ocena korelacji czynników klinicznych i parametrów laboratoryjnych.
- Analiza skuteczności leczenia pacjentów, którzy wymagali pozaustrojowego wspomaganie oddychania (ECMO).
- Analiza jakości życia chorych, u których stosowano pozaustrojowe wspomaganie oddychania.

Analizą objęto 414 chorych w wieku między 20-93 lat, obu płci (285-M, 129-K), ze średnim BMI 29,87, którzy z powodu COVID-19 hospitalizowani byli w Klinice Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej UJCM w Krakowie w okresie od 03.2020 do 03.2021. Ocenie porównawczej poddano: płeć, wiek, BMI, obecność chorób współistniejących (NT-70,53%, cukrzyca -35,02%, NN-15,22%, POCHP-7,73%, nadwaga, otyłość), wyjściowy stan ciężkości stanu chorego (oceniany w skali APACHE II i SAPS II), wentylację mechaniczną, tracheostomię, terapię nerkozastępczą, ECMO i wybrane parametry laboratoryjne. Analizie poddano

przebieg hospitalizacji w zależności od trybu przyjęcia do OIT, wpływ wybranych czynników na długość hospitalizacji u chorych, którzy przeżyli i u chorych, którzy zmarli, korelacje wyników laboratoryjnych z wyjściowym stanem chorych, sposobem prowadzonej wentylacji, stosowaniem terapii nerkozastępczej, stosowaniem ECMO, czasem hospitalizacji i śmiertelnością. Ocenie poddano również jakość życia chorych, którzy przeżyli terapię ECMO.

W rozdziale „Materiał i Metody” przedstawiono w sposób czytelny i przekonujący metodologię przeprowadzonych badań, co warunkuje istotną wartość i rzetelność uzyskanych wyników. Zarówno parametry badane, jak i metody statystyczne, wykorzystane w badaniach Doktoranta, zostały wybrane prawidłowo, a ich zastosowanie warunkowało uzyskanie wiarygodnych wyników.

W świetle powyższych rozważań, uzyskane przez Doktoranta wyniki badań są bardzo interesujące, Nie stwierdzono, aby płeć wpływała istotnie statystycznie na ryzyko zgonu. Wiek leczonych chorych był istotnym parametrem rokowniczym - każdy kolejny rok życia zwiększał wystąpienie zgonu o 3,5%. Bardzo interesujące wyniki uzyskano w przypadku współistniejącej otyłości, Wydawałoby się, że otyłość uznana za chorobę cywilizacyjną powinna pogarszać rokowanie pacjentów, jednak okazało się, że nadwaga istotnie statystycznie wpływała na rokowanie, ale w sposób pozytywny redukując szansę zgonu o 42.6%. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, że tłuszcz jest rezerwuarem cytokin a chorzy z nadwagą zareagowali znacznie mniejszą burzą cytokinową. NT, cukrzyca, POCHP nie wpływały istotnie statystycznie na ryzyko zgonu. Ryzyko zgonu wzrastało 2,142% w przypadku NN a konieczność zastosowania terapii nerkozastępczej zwiększało ryzyko zgonu ponad 6 krotnie. Ryzyko zgonu zwiększał również ciężki stan chorych w chwili przyjęcia do OIT, każdy kolejny punkt w skali APACHE II zwiększał ryzyko zgonu o ponad 10% a w skali SAPS o prawie 5%. Nie stwierdzono, aby tryb przyjęcia do OIT wpływał statystycznie znamienne na ryzyko zgonu. W grupie 414 chorych 349 chorych wymagało stosowania wentylacji mechanicznej i był to czynnik zwiększający ryzyko zgonu. Natomiast sam fakt założenia tracheostomii i czas jej wykonania tego ryzyka nie zwiększał. Szczególnie ciekawych wyników analitycznych dostarcza duża grupa chorych wymagająca zastosowania ECMO (36 chorych) - nie stwierdzono, aby zastosowanie ECMO zwiększało ryzyko zgonu, a bardziej dawało ono szansę na przeżycie najciężej chorym pacjentom. Unikatowe w tej pracy jest uzyskanie

oceny jakości życia u tych chorych. Ciekawych obserwacji dostarczyły również wyniki badań laboratoryjnych. Wartości CRP, trójglicerydów, Wit D3, poziom limfocytów, neutrofilów w pierwszej dobie pobytu nie korelowały z ryzykiem zgonu. Korelacje ze zwiększeniem ryzyka zgonu uzyskano dla poziomu IL6 (wzrost o 1 pg/ml = wzrost ryzyka zgonu o 0,2%), wskaźnika NRL (wzrost o 1 = 1,8%), ferrytyny (wzrost o 1mg/l = 0,04%), fibrynogenu (wzrost o 1g/l = 16,7%), LDH (wzrost o 1U/l = 0,2%). Korelacje pozytywna uzyskano dla wyjściowego poziomu HB (wzrost o 1g/d = zmniejszenie zgonu o 10,4%) i liczby płytek (każdy kolejny wzrost o 10 do 3-ciej/mil zmniejszał ryzyko zgonu o 0,3%). Bardzo interesujące są również wyniki analiz wieloczynnikowych względem czasu hospitalizacji dla chorych którzy przeżyli i tych, którzy zmarli. Należy podkreślić, że wyniki tych badań są bardzo ważne dla praktyki klinicznej każdego lekarza zajmującego się chorymi zakażonymi COVID-19 a zwłaszcza dla „intensywiistów”.

Pragnę podkreślić, że interpretację wyników Doktorant przeprowadził bardzo starannie i rzetelnie, choć brakuje mi we wnioskach wypunktowania otyłości jako czynnika ryzyka zgonu, które byłoby nawiązaniem autora do tytułu pracy, w którym otyłość jest szczególnie wyeksponowana. Radziłabym, aby przygotowując tak dobrą pracę do druku, ten punkt znalazł się we wnioskach. Radziłabym również osobno wyeksponować ocenę jakości życia najcięższej grupy chorych jako osobny punkt wniosków, bo trochę ginie ona we wniosku nr 5 dotyczącym terapii ECMO. Wszystko to jednak w żaden sposób nie umniejsza wartości recenzowanej pracy. Dyskusja jest napisana poprawnie i co istotne – przejrzysta, a czyta się ją z dużą przyjemnością. Doktorant interpretuje uzyskane w badaniach własnych wyniki w oparciu o „bardzo szeroko” cytowane aktualne pozycje piśmiennictwa - 97 pozycji. Wysunięte przez Doktoranta wnioski są spójne z postawionym celami pracy oraz wynikami przeprowadzonych badań. Rozprawa doktorska jest napisana bardzo ładnym, poprawnym językiem a Doktorant wykazał się umiejętnością zaprogramowania badań i ich przeprowadzenia w oparciu o właściwą metodykę, umiejętnością interpretowania uzyskanych wyników i posługiwania się piśmiennictwem. Dlatego bardzo dobrze oceniam całość rozprawy doktorskiej, która wg mnie wnosi istotne elementy zarówno poznawcze, jak i ważne z punktu widzenia praktyki klinicznej.

Uważam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Tomasza Drygalskiego nt. „**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”.

spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (*Dz. U. Nr ^%, poz. 595, z późn. zm.*), przeto mam zaszczyt wnosić do Wysokiej Rady Uniwersytetu Jagiellońskiego CM w Krakowie o dopuszczenie lek. med. Tomasza Drygalskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Bardzo czytelna i wieloczynnikowa analiza uzyskanych wyników, wykonana na ogromnej, reprezentatywnej liczbie pacjentów, rzetelna ich ocena, poznawcza wartość uzyskanych wyników oraz pionierski, w skali naszego kraju charakter badań, za jaki uważam zwłaszcza ocenę jakości życia przeprowadzoną na grupie chorych poddanych ECMO skłaniają mnie do złożenia wniosku o wyróżnienie tej pracy przez Wysoką Radę Uniwersytetu Jagiellońskiego CM w Krakowie.

Dr hab. n med. Małgorzata Malec-Milewska, prof. CMKP