

Wzrost 15.09.2023

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE

zastępca przewodniczącego

prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okolów

dr hab. med. Szczepan Cofta

Poznań, 29 sierpnia 2023 roku

Katedra i Klinika Pulmonologii,

Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej

Uniwersytetu Medycznego

im. Karola Marcinkowskiego

w Poznaniu

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	07 -09- 2023
L. dz. RN-BM/	1555/2023

RECENZJA ROZPRAWY

na stopień doktora nauk medycznych

lek. Cyryła Jacka Daroszewskiego

Ocena związku między czynnością wewnątrzwydzielniczą mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej a przebiegiem stanu zapalnego u chorych na COVID-19

Promotor

dr hab. med. Anna Brzecka prof. UMW

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Zgodnie z uchwałą Rady Dyscyplin Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o powołaniu mnie na recenzenta powyższej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić swoją opinię.

Jednym z istotnych wyzwań współczesnej medycyny stało się w ostatnich latach COVID-19 - infekcja wywołana przez SARS-CoV-2. Pandemia, która dotknęła nas w ostatnich latach, stała się inspiracją do rozlicznych badań, w tym określających charakterystykę stanu zapalnego oraz czynników rokowniczych przebiegu schorzenia. W ten ważny - z punktu widzenia medycznego - nurt pracy naukowej - wpisują się dokonania Doktoranta podejmującego przedstawiany temat.

Ocena rozprawy

Przedstawiona do oceny rozprawa ma postać wydruku komputerowego liczącego 116 stron. W układzie typowym obejmuje: wstęp, określenie celu pracy, przedstawienie materiału oraz metodyki, wyniki z ich omówieniem i dyskusją. Zakończona jest przedstawieniem wniosków, streszczeniami w języku polskim i angielskim. Umieszczono również spis piśmiennictwa, załączniki. Korpus pracy nie został ubogacony spisem rycin (32), tabel (10) oraz wykazem stosowanych skrótów. W spisie piśmiennictwa znajduje się 309 pozycji, w zdecydowanej mierze w języku angielskim. Z racji poruszanego tematu pozycje piśmiennictwa dotyczą ostatnich lat. Pozycje wymienione są w kolejności cytowania.

Układ pracy jest typowy, konstrukcja przejrzysta, a poszczególne jej części wydają się pozostawać we właściwych proporcjach. Rozprawę zilustrowano rycinami oraz tabelami. Przyjęto koncepcję nie przedstawienia ich spisu.

Praca napisana jest starannie, poprawnie stylistycznie, bez uchybień językowych, a tabele oraz ryciny w istotny sposób przyczyniają się do łatwiejszego zrozumienia jej treści.

We wstępie Doktorant przedstawił podstawowe informacje dotyczące COVID-18 z uwzględnieniem patogenezy i symptomatologii, zagadnienia związane z patologią mięśni szkieletowych oraz otyłości u chorych na COVID-19. Ukazane zostały też biomarkery stanu zapalnego u zakażonych wirusem SARS-CoV-2.

Doktorant sformułował precyzyjnie cele. Celem pracy była odpowiedź na następujące pytania: 1. czy u chorych na COVID-19 istnieje związek między czynnością wewnątrzwydzielniczą mięśni i tkanki tłuszczowej a nasileniem stanu zapalnego?; 2. Czy w czasie leczenia chorych na COVID-19 zmienia się czynność wewnątrzwydzielnicza mięśni i tkanki tłuszczowej?; 3. czy na podstawie stężeń wybranych miokin i adypokin można przewidywać przebieg COVID-19?

Badaniem objęto 99 chorych (w tym 46 kobiet) hospitalizowanych na oddziale pulmonologicznym Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu przeznaczonym dla chorych na COVID-19, w latach 2020 – 2021. Zakażenie SARS-CoV-2 potwierdzono badaniem wymazu z nosogardzieli metodą RT-PCR.

W analizie związku między stężeniami miokinin i adypokinin a ciężkością COVID-19 uwzględniano takie parametry, jak ocena stanu ogólnego chorych, rozległość zmian w obrazie radiologicznym klatki piersiowej wg typowej skali oraz utlenowanie krwi tętniczej na początku hospitalizacji oraz w jej trakcie.

W analizie nasilenia stanu zapalnego posłużono się wskaźnikami biochemicznymi (MMP-9, ferrytyna, białko S100B, CRP i D-dimery) oraz wskaźnikami obliczanymi na podstawie morfologii krwi (NLR (neutrophil/lymphocyte ratio) – stosunek liczby granulocytów obojętnochłonnych do liczby limfocytów, PLR (platelet/lymphocyte ratio) – stosunek liczby płytek krwi do liczby limfocytów i SII (systemic inflammation index) – wskaźnik uogólnionego zapalenia, tj. stosunek ilorazu liczby płytek i liczby granulocytów obojętnochłonnych do liczby limfocytów).

Miokiny, adypokiny i wskaźniki stanu zapalnego, takie jak MMP-9, ferrytyna, białko S100B, NLR, PLR i SII oznaczano za początku hospitalizacji oraz przed wypisem chorych z oddziału dla chorych na COVID-19 lub przed zgonem, a wskaźniki stanu zapalnego, takie jak CRP i D-dimery – także w czasie hospitalizacji, wybierając do analizy ich największą wartość.

Interesująco został dokonany podział ze względu na wskazania do tlenoterapii i konieczność wyboru metody tlenoterapii i/lub zastosowania nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej wyniki badań analizowano w trzech grupach: chorych nie wymagających tlenoterapii (przebieg łagodny) chorych, wymagających podawania tlenu w niedużych dawkach, tj. przez kaniulę nosową lub przez maskę prostą (przebieg ciężki) i chorych wymagających podawania tlenu w dużych dawkach, tj. przez maskę z rezerwuarem lub metodą tlenoterapii

wysokoprzepływowowej lub wymagających nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej (przebieg krytyczny).

Doktorant zastosował poprawne i dostosowane do zadań opracowania statystyczne.

Przedstawiając i analizując wyniki określono, że stężenie iryzyny korelowało dodatnio z wartościami wykładników stanu zapalnego, takimi jak MMP-9, ferrytyna, NLR, PLR, SII, CRP i najwyższe stężenie D-dimerów. Im cięższy był stan ogólny chorych przy przyjęciu do szpitala i im rozleglejsze były zmiany w obrazie radiologicznym klatki piersiowej, tym większe było stężenie iryzyny; w dalszej obserwacji chorych początkowe wysokie stężenie iryzyny ujemnie korelowało z najmniejszym oraz z końcowym utlenowaniem krwi tętniczej. W grupie chorych z krytycznym przebiegiem choroby stężenie iryzyny było wyższe niż u chorych z przebiegiem ciężkim ($p < 0,0001$) i łagodnym ($p < 0,0001$). Stężenie iryzyny powyżej mediany stanowiło niezależny czynnik ryzyka progresji do stanu krytycznego ($p < 0,05$). Stężenie iryzyny powyżej mediany stanowiło czynnik ryzyka zgonu ($p < 0,05$), jednak nie był to czynnik niezależny. U 92% chorych, u których oznaczono stężenie iryzyny na końcu hospitalizacji, nastąpił spadek jej stężenia, a u pozostałych 8% chorych stężenie iryzyny wzrastało. Nie stwierdzono istotnych różnic między tymi grupami pod względem rozległości zmian zapalnych w obrazie radiologicznym, utlenowania krwi tętniczej, ciężkości przebiegu klinicznego lub nasilenia stanu zapalnego.

Średnie stężenie korelowało dodatnio ze stężeniem ferrytyny i maksymalnym stężeniem D-dimerów. U pacjentów z krytycznym przebiegiem choroby stężenie miostatyny było większe niż u chorych z przebiegiem ciężkim ($p < 0,01$). Jej stężenie korelowało ujemnie z utlenowaniem krwi tętniczej pod koniec leczenia. Stężenie miostatyny powyżej mediany stanowiło czynnik ryzyka przebiegu krytycznego ($p < 0,05$), ale nie był to czynnik niezależny. U 49% chorych doszło do wzrostu, a u 51% do spadku jej stężenia; chorzy, u których w czasie hospitalizacji obniżało się stężenie miostatyny mieli przy przyjęciu wyższe wartości NLR, PLR, SII.

Początkowe średnie stężenie adyponektyny ujemnie korelowało ze stężeniami ferrytyny. Stężenie adyponektyny powyżej trzeciego kwartyła było niezależnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko progresji COVID-19 do stanu krytycznego ($p < 0,05$). U 56% chorych dochodziło do wzrostu i u 44% do spadku jej stężenia. Chorzy, u których w czasie hospitalizacji dochodziło do spadku stężenia adyponektyny mieli wyższe wskaźniki stanu zapalnego, takie jak NLR, PLR i SII, niż chorzy u których następował wzrost jej stężenia. Końcowe stężenie adyponektyny było większe u chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi niż u chorych bez takich obciążeń.

Średnie stężenie rezystyny korelowało dodatnio ze stężeniami MMP-9, ferrytyny, CRP, najwyższym stężeniem D-dimerów oraz z NLR i SII. Stężenie rezystyny było większe u pacjentów z krytycznym przebiegiem choroby niż u pacjentów z przebiegiem ciężkim ($p < 0,05$) i łagodnym ($p < 0,0001$), a także większe u pacjentów z przebiegiem ciężkim niż łagodnym ($p < 0,05$). Stężenie rezystyny przekraczające medianę było czynnikiem ryzyka progresji do krytycznego przebiegu choroby ($p < 0,05$), chociaż nie jako czynnik niezależny. U 69% chorych nastąpił spadek, a u 31% chorych wzrost stężenia rezystyny; nie stwierdzono istotnych różnic między tymi grupami pod względem rozległości zmian radiologicznych, utlenowania krwi tętniczej, ciężkości przebiegu klinicznego i nasilenia stanu zapalnego.

Doktorant przedstawił dyskusję, podczas której rzeczowo i kompletnie przeanalizował otrzymane wyniki, skomentował je oraz odniósł do dostępnych danych literaturowych.

Następnie sformułowane zostały wnioski, wynikające wprost z przeprowadzonych badań. Doktorant określił, że mięśnie poprzecznie prążkowane i tkanka tłuszczowa biorą udział w odpowiedzi organizmu na zakażenie wywołane przez SARS-CoV-2. 2. U chorych na COVID-19 zwiększone stężenie iryzyny

odzwierciedla większe nasilenie stanu zapalnego, rozleglejsze zmiany zapalne w płucach i większe zaburzenia utlenowania krwi tętniczej, pozwala przewidywać krytyczny przebieg choroby i zwiększone ryzyko zgonu; u większości chorych jej stężenie zmniejsza się w trakcie leczenia. U chorych na COVID-19 zwiększone stężenie miostatyny odzwierciedla większe nasilenie stanu zapalnego i pozwala przewidywać krytyczny przebieg choroby; stężenie miostatyny obniża się lub wzrasta w trakcie leczenia. Ponadto stwierdzono, że u chorych na COVID-19 zwiększone stężenie adyponektyny odzwierciedla większe nasilenie stanu zapalnego i chroni przed progresją choroby do stanu krytycznego; stężenie adyponektyny obniża się lub wzrasta w trakcie leczenia. Finalnie stwierdzono także, że u chorych na COVID-19 zwiększone stężenie rezystyny odzwierciedla większe nasilenie stanu zapalnego i sprzyja progresji choroby do stanu krytycznego; a u większości chorych jej stężenie zmniejsza się w trakcie leczenia.

Protokół badania zyskał zgodę odpowiedniej Komisji Bioetycznej. 26

Uwagi recenzenta

1. Zastanawia, dlaczego praca nie została ubogacona spisem rycin oraz tabel, co ułatwiłoby Czytelnikowi możliwość wglądu w interesujące - przy bieżącej lekturze - dane.
2. Korzystnym byłoby umieszczenie wykazu stosowanych skrótów. Oczywiście przy pierwszym użyciu terminy są wytłumaczone, jednak sporządzenie wykazu ułatwiłoby odbiór pracy.
3. Na str. 26 doszło do pomyłki dotyczącej wieku chorych - dane przedstawione w odpowiadającej treści opisu tabeli są prawidłowe.
4. W tytułach podrozdziałów i oraz opisów tabel i rycin powinno się stosować określenie dotyczące oznaczanych stężeń ze sprecyzowaniem, w czym te stężenia są określane (dotyczy krwi lub jej surowicy). Część opisów mogłaby więc być bardziej precyzyjna.

Podobnie w opisach być może powinna być wyjaśniona część skrótów.

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości przedstawionej do recenzji pracy.

Podsumowanie recenzji

Doktorant dokonał niezwykle trafnego wyboru problematyki badawczej. Przeprowadził dobrze zaplanowane, pracochłonne badania i uzyskał wartościowe, interesujące wyniki.

Uzyskane w toku pracy doktorskiej wyniki pozwoliły na sformułowanie precyzyjne wniosków odpowiadających na przedstawione założenia i cele pracy

Przedstawiona analiza stężeń miokin – iryzyny i miostatyny – oraz adypokin – adyponektyny i rezystyny – u chorych na COVID-19 wykazała, że mięśnie poprzecznie prążkowane i tkanka tłuszczowa biorą udział w odpowiedzi organizmu na zakażenie wywołane przez SARS-CoV-2. Zwiększone stężenie miokin i adypokin odzwierciedla większe nasilenie stanu zapalnego. Zwiększone stężenie iryzyny i miostatyny pozwala przewidywać krytyczny przebieg choroby. Zwiększone stężenie adyponektyny chroni przed progresją, a zwiększone stężenie rezystyny sprzyja progresji COVID-19 do stanu krytycznego. Stężenia iryzyny i rezystyny obniżają się u większości chorych, a stężenia miostatyny i adyponektyny zwiększają się lub obniżają w trakcie leczenia szpitalnego. Uzyskanie tych wyników i ich prawidłowa interpretacja ukazuje wartość danych, wnoszących nowe, istotne informacje, do naszej wiedzy o aspektach przebiegu COVID-19.

Zachowane zostały zasady prawidłowości metodologicznej poprawnością formułowania problemów i hipotez, z dokonaniem właściwego doboru literatury i umiejętnością wykorzystania źródeł. Autor dokonał trafnego doboru metod i narzędzi badawczych umiejętnie je stosując.

Zachowana została poprawność formalno – językowa, stylistyczna i interpunkcyjna.

Można by wyrazić wątpliwość, Nie wpływa to jednak na całościową ocenę rozprawy.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

Reasumując: oceniana praca doktorska stanowi oryginalne opracowanie o dużych wartościach merytorycznych dotycząc niezwykle istotnych aspektów medycznych. Porusza niezwykle ważny problem związany z aspektami przebytej przez ludzkość pandemii oceniając wnikliwie związek między czynnością wewnątrzwydzielniczą mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej a przebiegiem stanu zapalnego u chorych na COVID-19. Kompetentne przedstawienie tych zagadnień stanowi potwierdzenie szczególnych umiejętności metodologicznych Doktoranta.

Z powyższych względów przedkładam wniosek Wysokiej Radzie Dyscyplin Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Cyryla Jacka Daroszewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na szczególną rangę tematyki oraz pogłębiony i rzetelny sposób przedstawienia prac wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

7001420
Dypl. med. Szczepan Cofla
LEKARZ
CHOROBY WEWNĘTRZNYCH I
SPECJALISTA CHOROBY PŁUC
POZNAŃ, ul. Wieszowa 48
tel. 504 161 683