

W004

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Zastępca Przewodniczącego
M. Podhorska-Okołów
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	14-11-2023
L. dz. RN-BM/	2041

Warszawa 12.11.2023

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Chmielak

Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej

Narodowy Instytut Kardiologii im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego

w Warszawie

**Ocena rozprawy doktorskiej lekarza Michała Kosowskiego
na temat „Ocena wpływu biegu maratońskiego na wybrane parametry obciążenia
układu sercowo-naczyniowego oraz aktywacji układu immunologicznego u mężczyzn po
50. roku życia uprawiających rekreacyjnie biegi długodystansowe”**

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Reczuch

Wykazano jednoznacznie, że wysiłek fizyczny wywiera korzystny wpływ na stan zdrowia. Regularne ćwiczenia poprawiają funkcjonowanie układu krążenia oraz redukują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego co w efekcie prowadzi do zmniejszenia częstości zachorowań i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Przeprowadzone badania udowodniły, że umiarkowany wysiłek fizyczny jest bezpieczny natomiast wysiłek bardzo intensywny zwiększa ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo naczyniowych. Wykazano również, że ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w trakcie wysiłku jest odwrotnie proporcjonalne do częstości wykonywanych treningów.

W wyniku intensywnego wysiłku fizycznego dochodzi do szeregu zmian w organizmie w tym między innymi do wzrostu stężenia biomarkerów do których należą również troponiny. W praktyce klinicznej troponiny (troponina I i troponina T) są najczęściej oznaczane przy pomocy testów o wysokiej czułości u chorych z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego. Stwierdzenie podwyższonego stężenia troponiny u chorego z OZW stanowi podstawę do rozpoznania zawału mięśnia sercowego. Wzrost stężenia troponiny obserwujemy również u sportowców, którzy wykonali duży wysiłek fizyczny. Jednak powysiłkowe zmiany stężenia troponiny występujące u sportowców różną się od kinetyki troponin w przebiegu zawału serca. W przypadku sportowców powysiłkowy wzrost stężenia troponiny pojawia się bezpośrednio po wysiłku fizycznym, najwyższe stężenia stwierdza się po kolejnych 3 – 6 godzinach a powrót do wartości prawidłowych następuje zwykle w okresie 24 -72 godzin po wysiłku.

Do niedawna wzrost stężenia troponin występujący po intensywnym wysiłku fizycznym traktowano jako zjawisko fizjologiczne. Jednak wyniki dużego badania, do którego włączono ponad 700 osób (średni wieku 61 lat) wykazały, że ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo naczyniowych w trakcie obserwacji jest istotnie wyższe u osób u których po wysiłku występuje wzrost stężenia troponiny powyżej 99 percentyla w porównaniu do osób u których wzrost stężenia troponin nie przekraczał 99 percentyla. Dlatego powysiłkowy istotny wzrost stężenia troponiny u sportowców wykonujących znaczne wysiłki fizyczne nie zawsze jest zjawiskiem fizjologicznym może być również wyrazem uszkodzenia mięśnia sercowego lub też wczesnym markerem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przyszłości.

Udział w biegu maratońskim wiąże się z ekstremalnym, długotrwałym wysiłkiem fizycznym. Do niedawna w biegach maratońskich brały udział przede wszystkim osoby młode. Natomiast obecnie coraz częściej w biegach maratońskich biorą również udział osoby

w średnim wieku, u których prawdopodobieństwo zarówno obecności bezobjawowej choroby serca jak i ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest wyższe niż u osób młodych.

Jak dotychczas opublikowano niewiele prac na temat wpływu ekstremalnego, długotrwałego wysiłku fizycznego na układ sercowo naczyniowy u osób w średnim wieku. Dlatego z uznaniem należy przyjąć wybór tematu pracy doktorskiej lekarza Michała Kosowskiego. Należy tu zaznaczyć, że Doktorant wykonał badania w wiodącym ośrodku, na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu pod kierunkiem Prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Reczucha,

Przedstawiona do recenzji rozprawa wpisuje się w obecnie prowadzone badania nad wpływem intensywnego wysiłku fizycznego na układ krążenia. Rozprawa doktorska lekarza Michała Kosowskiego obejmuje dwie powiązane ze sobą tematycznie prace opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych. W obu pracach Doktorant jest pierwszym autorem. Łączny współczynnik oddziaływania Impact Factor obu prac wynosi 7.600. Należy również podkreślić, że lekarz Michał Kosowski jest pierwszym autorem lub współautorem łącznie 65 prac w tym w 26 opublikowanych w czasopismach z Impact Factor a sumaryczny współczynnik oddziaływania Impact Factor wszystkich prac wynosi 56,631. Tak bogaty dorobek naukowy świadczy, że lekarz Michał Kosowski jest doświadczonym badaczem.

Rozprawa została starannie przygotowana liczy 67 stron i składa się ze spisu treści, wykazu skrótów, streszczenia w języku Polskim i języku Angielskim, wprowadzenia w skład którego wchodzi trzy podrozdziały: epidemiologia i prewencja chorób układu krążenia, kierunki badań: biomarkery i kierunki badań: badania obrazowe. Kolejne rozdziały to: cel projektu badawczego, materiał i metody, obejmujący: badania laboratoryjne, badania obrazowe, obciążenia treningowe, pomiar tętna i badanie spiroergometryczne. Następne rozdziały to analiza statystyczna, kopie obu publikacji stanowiących rozprawę doktorską, ograniczenia, podsumowanie, liczące 48 pozycji, aktualne piśmiennictwo, załączniki: opinia Komisji Bioetycznej, dorobek naukowy, oświadczenia współautorów dotyczących ich udziału w przygotowaniu publikacji, stanowiących rozprawę doktorską.

W przejrzystym napisanym wprowadzeniu Doktorant z dużym zapałem tematu podsumował aktualny stan wiedzy na temat prewencji chorób układu krążenia w kontekście regularnej aktywności fizycznej zaznaczając, że aktywność fizyczna o bardzo dużej intensywności zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W dalszej części wprowadzenia przedstawione zostały wyniki dotychczas opublikowanych prac, oceniających wpływ wysiłku fizycznego na układ krążenia w oparciu o analizę stężenia biomarkerów. Doktorant zauważył, że wyniki dotychczasowych badań, różniły się w zależności od wybranej

populacji i zastosowanej metodologii i w związku z tym nie dają jednoznacznej odpowiedzi na temat potencjalnie niekorzystnych następstw intensywnego wysiłku fizycznego. Dlatego też w swojej pracy Doktorant analizował powysiłkowe zmiany w stężeniu biomarkerów, które mają udowodnioną wartość predykcyjną i są możliwe do oznaczenia. Następnie zostały przedstawione możliwości i znaczenie nowoczesnych technik obrazowych takich jak echokardiografia przezklatkowa oraz rezonans magnetyczny w ocenie czynności skurczowej i rozkurczowej oraz zmian morfologii mięśnia sercowego.

Wiodącym celem pracy była: „Wieloaspektowa ocena wpływu regularnego treningu w ramach przygotowania do maratonu oraz startu w maratonie na układ sercowo-naczyniowy u mężczyzn po 50 roku życia, rekreacyjnie uprawiających biegi długodystansowe.

Ocena opierała się na analizie:

1. Osoczowych stężeń biomarkerów obciążenia układu sercowo-naczyniowego, takich jak: wysokoczuła troponina I, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B oraz endoteliny-1;
2. Osoczowych stężeń biomarkerów aktywacji immunologicznej, takich jak: czynnik martwicy nowotworów- α , interleukina-6 oraz liczby leukocytów w morfologii krwi obwodowej;
3. Wybranych parametrów morfologicznej i czynnościowej oceny miokardium w przezklatkowym badaniu echokardiograficznym oraz rezonansie magnetycznym serca.”

Obie publikacje składające się na pracę doktorską są prospektywnymi badaniami obserwacyjnymi i obejmują tę samą grupę 33 mężczyzn (średni wiek grupy badanej 57 lat), którzy wzięli udział w biegu maratońskim, który odbył się we Wrocławiu w 2014 roku. Mężczyźni włączeni do badania uprawiali sport rekreacyjnie i już wcześniej wzięli udział w co najmniej jednym maratonie. Wszyscy uczestnicy badania mieli pobrane próbki krwi: 4-8 tygodni przed maratonem, bezpośrednio po zakończeniu biegu, 72-96 h po maratonie (podgrupa 12 biegaczy, którzy zostali poddaniu badaniu rezonansu magnetycznego) oraz 7 dni po biegu maratońskim. Wszystkich biegaczy poproszono o unikanie wysiłku fizycznego co najmniej przez 24 h. przed pobraniem pierwszej próbki krwi. Podczas całego biegu w jednoniutowych odstępach czasowych rejestrowano częstość tętna poprzez mierniki umiejscowione na klatce piersiowej (HR). Ponadto na początku badania oraz bezpośrednio po biegu w namiocie medycznym wykonano przezklatkowe badanie echokardiograficzne (TTE).

Pierwsza publikacja pt “Cardiovascular stress biomarker assessment of middle-aged non-athlete marathon runners” została opublikowana w European Journal of Preventive Cardiology w 2019 roku. Celem pracy była ocena wpływu biegu maratońskiego na układ krążenia u biegaczy w średnim wieku, których badano rejestrując zmiany w stężeniu trzech biomarkerów: troponiny I, NT-proBNP i oraz endoteliny-1. Dodatkowo uczestnicy badania mieli wykonane badanie echokardiograficzne w celu ustalenia związku pomiędzy zmianami w stężeniu biomarkerów a zmianami w funkcji skurczowej i rozkurczowej serca w badaniu echokardiograficznym. Ponadto u 28 biegaczy w okresie 14 do 45 dni po maratonie wykonano ergospirometrię.

Wyniki wszystkich badań laboratoryjnych wykonanych bezpośrednio po biegu maratońskim wykazały istotny wzrost stężenia wszystkich badanych biomarkerów obciążenia układu sercowo-naczyniowego hs-cTnI, NT-proBNP i ET-1 w porównaniu do wartości wyjściowych a następnie normalizację po 2-4 dniach.

Wzrost stężenia troponiny powyżej normy obserwowano prawie u 88% biegaczy.

U biegaczy bardzo intensywnie trenujących (pokonywany dystans >169 km/miesiąc), stwierdzono istotnie niższe stężenie troponiny po maratonie niż wynosiła średnia w całej badanej grupie. W badaniu echograficznym wykonanym po biegu maratońskim nie stwierdzono zmian w wymiarach obu komór serca a funkcja skurczowa i globalne odkształcenie podłużne lewej komory (LVGLS) nie uległy zmianie.

Druga publikacja pt “Inflammatory activation biomarker profile after marathon running and its impact on cardiovascular stress in amateur middle-aged male” została opublikowana w Advances in Clinical and Experimental Medicine 2023 w roku. Celem pracy było zbadanie wpływu wysiłku fizycznego na aktywację biomarkerów stanu zapalnego leukocytów, interleukiny-6 (IL-6) i czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α). Ponadto u 12 losowo wybranych osób wykonano pomiędzy 2 a 4 dniem po maratonie a następnie po 3 miesiącach badanie rezonansu magnetycznego

Tak jak w poprzedniej pracy również w przypadku biomarkerów stanu zapalnego obserwowano istotne wzrosty stężenia po biegu maratońskim a następnie normalizację stężenia po kilku dniach. Badanie metodą rezonansu magnetycznego (CMR) przeprowadzone między 2. a 4 dniem po maratonie oraz badanie kontrolne po 30 dniach nie wykazały nieprawidłowości w wymiarach lub funkcji miokardium. Stosunek wartości sekwencji short tau inversion recovery (STIR) serca do mięśni szkieletowych pozostał w granicach normy, co wyklucza obrzęk miokardium. W obrazowaniu z zastosowaniem techniki późnego wzmocnienia kontrastowego z zastosowaniem gadolinu (LGE) nie stwierdzono cech włóknienia miokardium

Wnioski

Wysiłek fizyczny o dużym natężeniu, taki jak bieg maratoński, wiąże się z przejściowym, ale istotnym wzrostem stężeń biomarkerów obciążenia sercowo-naczyniowego i biomarkerów zapalnych we krwi.

Nie stwierdzono związku między aktywacją układu odpornościowego a uwalnianiem biomarkerów sercowo-naczyniowych.

W badaniach obrazowych nie stwierdzono cech trwałego uszkodzenia miokardium spowodowanego niedokrwieniem lub stanem zapalnym.

Patofizjologia i kliniczne znaczenie przedstawionych wyników wymagają dalszych badań.

Obie publikacje były oceniane i zaakceptowane do druku w uznanych czasopismach przez niezależnych recenzentów. Prace zostały przygotowane starannie, napisane w sposób przejrzysty. Dołączone ryciny i tabele są czytelne i ułatwiają czytelnikowi zrozumienie uzyskanych wyników. Przeprowadzone analizy statystyczne zostały właściwie dobrane wykonane prawidłowo. W obu pracach dyskusja została poprowadzona w sposób przejrzysty i poprawnie merytorycznie. W dyskusji lekarz Michał Kosowski konfrontuje wyniki swoich prac z wynikami uzyskanymi przez innych autorów. Krytyczne podejście do uzyskanych wyników oraz przedstawione ograniczenia pracy świadczą o dojrzałości naukowej Doktoranta.

Oceniam wysoko badania naukowe prowadzone w ramach pracy doktorskiej przez lekarza Michała Kosowskiego. Doktorant podjął istotną z punktu widzenia klinicznego tematykę wpływu długotrwałego intensywnego wysiłku fizycznego na układ sercowo-naczyniowy u osób w średnim wieku. W celu uzyskania obiektywnych wyników w obu

pracach oceniano zarówno stężenie biomarkerów jak też stosowano zaawansowane techniki obrazowe. Dlatego uzyskane wyniki mają istotne znaczenie kliniczne. Nadrzędnym celem tej pracy było znalezienie parametru bądź parametrów, które pozwoliłyby na określenie ryzyka wystąpienia zdarzenia niepożądanego u osób w średnim wieku wykonujących intensywne wysiłki fizyczne. Mam nadzieję, że Doktorant będzie kontynuował badania na ten temat.

Z obowiązku recenzenta chciałbym przedstawić moje uwagi i zapytania.

- Wszyscy biegacze zostali poproszeni o powstrzymanie się od wykonywania treningu wytrzymałościowego przez co najmniej 24 godziny przed pierwszym pobraniem krwi. Podwyższone stężenie troponiny na wizycie 1 stwierdzono u 7 biegaczy. Czy to oznacza, że część osób jednak trenowało intensywnie przed pierwszym pobraniem krwi?.
- W niektórych pracach wykazano związek pomiędzy czasem trwania biegu maratońskiego a stężeniem troponiny natomiast w Pana badania nie wykazały tej korelacji W. jaki sposób można to wytłumaczyć?

Wymienione powyżej uwagi krytyczne nie umniejszają wysokiej ogólnej oceny przedstawionej rozprawy. Praca lekarza Michała Kosowskiego posiada istotną wartość naukową oraz kliniczną i świadczy o dużej samodzielności badawczej. Rozprawa doktorska lekarza Michała Kosowskiego spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn.zm.)”. Wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego i.m. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza Michała Kosowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Prof. dr hab. med.
ZBIGNIEW CHMIELAK
kardiolog
3287656