



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



RPW/19107/2024 P
Data: 2024-10-21

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RADY DYSCYPLINY
NAUKI MEDYCZNE

wpł.
dnia 22-10-2024

L. dz. RN-BM/ 1472

KLINIKA CHOROÓB ZAKAŻNYCH DLA DOROSŁYCH

Woli 22.10.2024

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE

M. Podhorska-Okołów
zastępca przewodniczącej
prof. dr hab. Marzena Podhorska-Okołów

RECENZJA

Do oceny przedstawiono rozprawę doktorską lek. med. Eweliny Tuchendler zatytułowaną „Wybrane wyjściowe wskaźniki laboratoryjne w prognozowaniu przebiegu zakażenia SARS- Cov-2 ”.

Promotorem pracy doktorskiej jest Pan Prof. dr hab. nauk med. Krzysztof Simon, rozprawa odbywa się w Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Praca liczy 135 stron, pisanych jednostronnie, zawiera 125 pozycji piśmiennictwa, 41 tabel i 29 wykresów.

Materiał badawczy stanowiły dane 200 pacjentów z potwierdzonym zakażeniem Covid-19 hospitalizowanych w Klinice Chorób zakaźnych i Hepatologii UM we Wrocławiu.

Badanie uzyskało zgodę komisji etycznej, co w świetle obecnych przepisów jest obowiązujące, ale nie zawsze egzekwowane. Dobrze to świadczy zarówno o Klinice, jak i Uczelni.

We wstępie pracy autorka omówiła wyczerpująco charakterystykę wirusa oraz epidemiologię, następnie drogi zakażenia SARS-CoV-2, krótko patogenzę choroby. Dużo uwagi poświęciła omówieniu skali opisującej stopień ciężkości choroby, gdyż jest to kluczowe dla zrozumienia analiz dokonywanych w ramach ocenianej pracy doktorskiej. Następnie omówiono liczne czynniki, które mogą wpływać na ciężkość przebiegu choroby.

We wstępie cytowane są pozycje piśmiennictwa, dobrze oddające problem i ilustrujące w sposób właściwy omawiane zagadnienia.

Istotną część wstępu zawiera omówienie diagnostyki zakażenia. Opisane prawidłowo są testy antygenowe i testy molekularne oraz testy serologiczne. Fragmenty te świadczą wyraźnie, iż autorka stosowała je właściwie i ze zrozumieniem różnic pomiędzy nimi.

Następnie omówiono tak zwaną definicję przypadku, stosowaną w ośrodku, co jest o tyle ważne, że mamy do czynienia z nową jednostką chorobową, która cały czas jest badana, i której cały czas obraz kliniczny się zmienia.

Dalej omówiono znane powikłania Covid-19 – choć może należałoby trochę szerzej omówić te, które były poddawane analizie w recenzowanej pracy.

Na koniec, już całkiem pokrótce (tym razem słusznie – bo nie było to tematem pracy) – omówiono metody leczenia zakażenia.

Na stronie 31 znajduje się część główna dysertacji – czyli cel i założenia pracy.

Celem głównym była ocena wartości wybranych wyjściowych badań laboratoryjnych w prognozowaniu u przebiegu Covid-19 w zależności od dominującego wariantu wirusa SARS CoV-2.

Założono, iż istnieje związek wybranych wyjściowych wyników badań laboratoryjnych wykonywanych w chwili przyjęcia do szpitala a dalszym przebiegiem zakażenia, niezależnie od chorób współistniejących.

Cel bardzo ambitny i mający bardzo praktyczne znaczenie, gdyż Covid zostaje z nami na długo, pacjenci będą chorować, zwłaszcza w okresach jesienno - zimowych, i znalezienie takich parametrów znacznie poprawiłoby rokowanie chorych dzięki staranniejszemu monitorowaniu zagrożonej grupy.

Celami dodatkowymi było zbadanie zależności między wartością wybranych badań laboratoryjnych a wystąpieniem powikłań oraz próba określenia wartości wybranych parametrów laboratoryjnych w prognozowaniu ciężkości choroby u osób zakażonych różnymi wariantami wirusa w trzech różnych falach epidemii.

Badanie obejmowało 3 grupy pacjentów, hospitalizowanych w różnym czasie, co dało asumpt do wysnucia wniosku, że zakażenia były powodowane różnymi wariantami wirusa, które dominowały w danym okresie. Autorka, jak się wydaje, nie dysponowała jednak wynikami badań własnych, ale opierała się o dane ogólnopolskie, opublikowane przez badaczy biorących udział w badaniu SARS-Ter. Należy przyjąć, że dane są też reprezentatywne dla ośrodka wrocławskiego, włączonego również w ten program.

Pierwszą grupę stanowiło zatem 100 pacjentów hospitalizowanych w okresie od marca 2020 roku do sierpnia 2020 (dominował wariant Alfa i Beta) drugą grupę tworzyło 50 osób hospitalizowanych od sierpnia 2021 do grudnia 2021 (dominacja wariantu Delta), trzecią analogicznie 50 osób leczonych w Klinice od stycznia 2022 do czerwca 2022 roku, kiedy to większość zakażeń wywoływał wariant Omicron.

Nieco inne też były kryteria włączenia do badania. U pacjentów w pierwszym okresie nie wymagano stwierdzenia zaburzeń saturacji, w następnych okresach warunkiem niezbędnym była saturacja $<94\%$, a ponadto okresach II i III ograniczano czas od wystąpienia objawów do 7 dni przed wystąpieniem objawów. W żadnym okresie natomiast nie zdarzyło się

, aby do badania był zakwalifikowany pacjent wymagający wentylacji mechanicznej przy przyjęciu.

W pierwszym okresie ośrodek wrocławski, podobnie jak i wiele innych, przyjmował do szpitala wszystkich pacjentów objawowych, bez względu na saturację, co spowodowane było faktem, iż epidemia wywołana była przez wirusa, który do tej pory nie był znany, a ze względu na potencjalne ryzyko masowych zachorowań i pojawienia się znacznej liczby pacjentów wymagających leczenia zespołu ostrej niewydolności oddechowej (Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS) istniała z jednej strony potrzeba poznania nowego zespołu chorobowego, jakim był Covid-19 , z drugiej zaś przypuszczano, że izolacja chorych spowolni przebieg epidemii i zmniejszy liczbę zakażonych. Miało to rzeczywiście wpływ na przebieg epidemii w Polsce, bo w porównaniu z innymi krajami europejskimi notowano w tym okresie znacznie mniejszą liczbę zachorowań.

Analiza obejmowała dane kliniczne, uzyskane w ramach badania podmiotowego i badania przedmiotowego oraz badania laboratoryjne, które były wykonywane w dniu przyjęcia, a najpóźniej w 2 dniu . Wykonywano oznaczenia pełnej morfologii krwi oraz :

Poziom białka C reaktywnego

Poziom prokalcytoniny

D-dimery

Moczniki kreatynina

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT)

Wskaźnik protrombinowy

Poziomy glukozy, ferrytyny

Poziomy bilirubiny aktywności transaminazy alaninowej i asparaginowej

Aktywność gamma glutamylotranspeptydazy (GGTP)

Aktywność dehydrogenazy mleczanowej

Stężenie sodu i potasu

Wyniki gazometrii krwi obwodowej (pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, TCO₂, SO₂, BE, BCO)

Dalsza część pracy jest poświęcona analizie wystąpienia powikłań klinicznych w przebiegu Covid-19 w poszczególnych grupach. Autorka wzięła pod uwagę występowania zapalenia płuc , posocznicy, ARDS, ostrej niewydolności nerek i wtórne zakażenia bakteryjne, określane jako inne. Nie wiem dlaczego słowo SEPSA jest pisane przez autorkę dużymi literami, to nie jest skrótowiec. Nie znalazłem też w pracy ani określenia kryteriów, które pozwoliły na rozpoznanie posocznicy, ani skali w której był oceniany stan pacjenta.

Próba powiązania wystąpienia wymienionych powikłań oraz ocena wartości prognostycznej stopnia ciężkości przebiegu choroby z wynikami badań laboratoryjnych stanowi o wartości pracy i jest oryginalnym, cennym wkładem autorki, a znalezienie tych korelacji stanowiłoby istotną wskazówkę dla lekarzy klinicystów. Interesujące i nowatorskie też są próby uproszczenia stosowanych powszechnie skal ciężkości przebiegu Covid -19 i analiza przydatności wybranych parametrów laboratoryjnych. Im prościej – tym lepiej i bardziej praktycznie.

W analizie statystycznej metodą analizy wielorakiej badano korelacje pomiędzy wybranymi parametrami klinicznymi, a przebiegiem choroby według własnej czterostopniowej skali choroby,; skali opracowanej, jak pisze doktorantka, na podstawie skali stosowanej przez AOTMiT oraz na podstawie zaleceń Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych.

Ostatecznie skala ciężkości przebiegu wygląda następująco: pacjentów podzielono na cztery grupy, a jako kryteria przyjęto:

- Wystąpienie ARDS, charakteryzowanej jako pojawienie się niewydolności wielonarządowej u pacjentów wymagających wentylacji inwazyjnej
- ciężkiego zapalenia płuc, wymagającego tlenoterapii wysokoprzepływowowej
- zapalenia płuc, wymagającego tlenoterapii biernej

Ostatnią grupę stanowili pacjenci pozostali, w tym bezobjawowi/skapoobjawowi – bez zapalenia płuc.

Oryginalnym pomysłem autorki, , było podjęcie próby uproszczenia tej skali do skali dwustopniowej, co dla klinicysty zwłaszcza wydaje się być zawsze przydatnym.

Pytanie postawione przez doktorantkę zatem brzmi: Czy istnieje związek pomiędzy wartością wybranych wyjściowych wyników badań laboratoryjnych chorych z zakażeniem SARS Cov-2 w chwili przyjęcia do szpitala a przebiegiem zakażenia?

Próba odpowiedzi na to pytanie była celem głównym dysertacji.

Tak zwanymi zmiennymi objaśniającymi były wyjściowe wyniki badań laboratoryjnych oraz płeć i wiek pacjenta. Listę badań laboratoryjnych branych pod uwagę podano powyżej. Stosując regresję wieloraką ustalono listę zmiennych, które wpływają istotnie na przebieg choroby, określany według przyjętej skali.

W grupie I do oceny związku pomiędzy przebiegiem choroby weszły tylko wartości LDH, pytki krwi (PLT) i RDW-CV (RDW-CV to skrót, który oznacza współczynnik zmienności rozkładu objętości erytrocytów (z ang. red blood cell distribution width – coefficient of variation). Parametr ten określa, jak bardzo krwinki czerwone obecne w badanej próbce różnią się od standardowej, uśrednionej objętości erytrocytu.

Wykazano, że im wyższy poziom wyjściowy poziomu dehydrogenazy mleczanowej oraz wyższy wskaźnik RDW- CV tym cięższy przebieg ; i odwrotnie - w przypadku płytek krwi, im niższy, tym przebieg cięższy.

W II grupie pacjentów również istotna statystycznie jest korelacja pomiędzy poziomem LDH a ciężkością przebiegu choroby. Ponadto stwierdzono korelacje pomiędzy wartością MCHC

(Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) - wskaźnikiem, opisującym średnie stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej – im niższy, tym przebieg cięższy . Nadto wykazano, iż im wyższy poziom pCO_{2+} , tym łagodniejszy przebieg Covid -19 w tej grupie pacjentów.

W grupie III stwierdzono znacznie większą liczę parametrów wyjściowych , mających wpływ na ciężkość przebiegu choroby, Ponownie wykazano, iż i w tej fali była istotna korelacja poziomu LDH z przebiegiem choroby (im wyższy poziom, tym cięższy przebieg), a ponadto podobne korelacje pomiędzy jednym z parametrów gazometrii krwi obwodowej SO_{2+} . Również stwierdzono podobną korelację pomiędzy wartością *MCV* (średnia objętość erytrocytu) , a odwrotną w przypadku *MCH* (wskaźnik średniej masy hemoglobiny w krwince) i poziomem leukocytów zasadochłonnych (BAS), czyli tym razem - im wyższy poziom, tym przebieg kliniczny łżejszy.

Nieco inne korelacje znaleziono stosując test ANOVA Kruskala Wallisa. Analiza ta miała na celu określenie, która z badanych zmiennych – wskaźników laboratoryjnych różnicują w sposób istotny statystycznie pacjentów w trakcie poszczególnych fal epidemii zgrupowanych wg czterostopniowej skali Covid.

I tak wykazano, iż w trakcie pierwszej fali – istniały korelacje między przebiegiem choroby a poziomem liczby leukocytów kwasochłonnych i zasadochłonnych oraz monocytów, Jak również pomiędzy wartościami pO_2 i SO_2 , jak i d-dimerów, LDH, czy poziomu transaminaz alaninowej. Inne wskaźniki , jak np. RDW-CV, czy płytki korelowały z przebiegiem choroby w trakcie drugiej i trzeciej fali, aczkolwiek we wszystkich falach zawsze czynnikiem skorelowanym z ciężkością choroby był poziom dehydrogenazy mleczanowej.

W następnej części zaprezentowano analizę korelacji wyników badań laboratoryjnych, wieku oraz płci pacjentów z przebiegiem choroby określanej według skali 2 stopniowej, Poprzednio używane parametry opisujące przebieg choroby w skali czterostopniowej, tym razem zostały ocenione według proponowanej skali dwustopniowej , przy czym łagodny przebieg obejmował przebieg bezobjawowy i/lub skąpoobjawowy oraz zapalenie płuc o miernym nasileniu, w tym pacjentów wymagających tlenoterapii biernej. Pacjenci z zapaleniem płuc wymagający tlenoterapii wysokoprzepływowej oraz pacjenci z ARDS, niewydolnością wielonarządową i wymagający wentylacji inwazyjnej tworzyli drugą grupę. W analizie zastosowano model regresji logistycznej. Analiza ta wykazała, że w każdej fali, ryzyko ciężkiego przebiegu wzrastało proporcjonalnie do wzrostu poziomu LDH oraz wzrostu wartości RDW-CV.

Następnym etapem analizy była próba znalezienia korelacji pomiędzy wiekiem, płcią i BMI a ciężkością przebiegu choroby, określaną w skali czterostopniowej. Nie znaleziono różnicy statystycznie istotnej pomiędzy kobietami i mężczyznami w żadnej z fal chorych, ocenionych oddzielnie. Być może wynikało to z niedużej liczebności grup pacjentów. Ciekawe byłoby ocenienie, jak te zależności się kształtują w całej dwuosobowej analizowanej populacji.

Tym niemniej zastosowanie skali dwustopniowej przebiegu choroby, być może właśnie ze względu na uzyskanie tym sposobem większych liczebności pacjentów, pozwoliło wykazać, iż ciężiej chorują mężczyźni. Nie znaleziono jednak w pierwszej fali pacjentów korelacji pomiędzy wiekiem a przebiegiem choroby w skali dwustopniowej. W grupie I nie wykonano analizy zależności od BMI ze względu na brak danych.

W drugiej i w trzeciej fali również nie znaleziono różnicy statystycznie istotnej pomiędzy płciami, ani wartością BMI, ani wiekiem pacjentów jeśli chodzi o przebieg choroby ocenianej w skali dwustopniowej.

Następnym etapem pracy było badanie związku wartości wyjściowych wyników badań laboratoryjnych chorych a wystąpieniem powikłań u chorych z Covid-19. Doktorantka zaznacza, iż to jest cel dodatkowy.

Jako powikłanie traktowano wystąpienie zapalenia płuc, powikłań zakrzepowych, ARDS, ostrej niewydolności nerek, sepsy i inne zakażenia bakteryjne.

Ponieważ zamawiający recenzję zaznaczył w par.3.punkt 2 umowy o dzieło, że w recenzji powinny być szczegółowo wymienione wszystkie zauważone przez recenzenta błędy oraz niesłuszne lub niedokładne sformułowania – to

Na stronie 16 podano – „okres wylegania wirusa może trwać do 14 dni” oczywista pomyłka – może chodzić o okres wylegania choroby albo też „czas wydalania wirusa”.

Na stronie 21 – BMI > 35 kg/ m² – o ile się nie mylę wskaźnik ten oblicza się dzieląc masę ciała (w kilogramach) przez wzrost do kwadratu (w metrach), ale podaje się tylko liczby, czyli BMI >35. Nawiasem mówiąc - I stopień otyłości zaczyna się już od BMI 30, a nie jak sugerowane jest w pracy - powyżej 35.

Nie bardzo można zgodzić się z interpretacją danych statystycznych, jakie zostały zaprezentowane kilkakrotnie w pracy. Np. na stronie 77 pada stwierdzenie: *z analizy wynika, że w badanej grupie pacjentów istnieje zależność pomiędzy przebiegiem Covid: w grupie cięższego przebiegu większość stanowili mężczyźni, lżejszego kobiety. Jednakże wartość statystyki w teście (sic! Co to jest?) niezależności zmiennych (.....) wskazuje na to, że nie jest to zależność statystycznie istotna.*

Truizmem jest twierdzenie, że jeśli różnica jest statystycznie istotna na danym poziomie ufności – to jest, a jak nie – to oznacza, że w badanej próbie nie udowodniono różnicy. Zatem nie można mówić o istnieniu zależności....

Należy jednak podkreślić, że w zdecydowanej większości autorka dysertacji jednak prawidłowo interpretuje wyniki badań statystycznych – jak różnica nie jest statystycznie istotna – to nie ma zależności.

Co więcej – w wielu miejscach pracy widać, że doktorantka biegle posługuje się nietrywialnymi przecież dla lekarza pojęciami i wynikami badań statystycznych. Przykładem jest kluczowa analiza istotności oceny ryzyka ciężkiego przebiegu Covid w przypadku dwóch zmiennych, a mianowicie RDW-CV oraz LDH, znajdująca na stronach 64- 69. Udowodnienie i precyzyjne określenie związku poziomu tych parametrów i powiązanie ich z wartością predykcyjną jest niewątpliwym osiągnięciem doktorantki i stanowi dowód, iż prawidłowo odpowiedziała na postawione sobie pytanie, znajdując badania laboratoryjne, które mogą być pomocne dla klinicystów w prognozowaniu przebiegu choroby, a co z kolei powinno umożliwić i ułatwić szybką i skuteczną terapię. Nie tylko je znalazła, ale i podjęła uwieńczoną sukcesem próbę precyzyjniejszego policzenia związku wzrostu lub spadku parametrów a ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby.

Analiza takiej liczby danych nie jest zadaniem prostym, zwłaszcza że dane pochodzą z dokumentacji lekarskiej, i mimo ich prospektywnego charakteru zawsze są niekompletne – być może stąd wynikają znalezione błędy. To nie było badanie kliniczne sensu stricto, bo byłoby to niemożliwe w warunkach zwykłych, a nie tylko nadzwyczajnych, jaką była pandemia. Materiał przedstawiony w dysertacji jest bardzo obszerny, i powinien wystarczyć nie na jedną, ale na kilka publikacji. Wtedy też jest możliwe skupienie się na detalach.

Trzecia hipoteza, postawiona przez doktorantkę – brzmi : (czy) Między grupami zakażonych różnymi wariantami wirusa SARS-CoV-2 występują istotne różnice wśród wybranych wyjściowych parametrów laboratoryjnych u pacjentów z łagodnym i ciężkim przebiegu Covid-19

Autorka, opierając się o wcześniejsze wyniki badań wyodrębniła dwa parametry laboratoryjne, a mianowicie LDH i RDW- CV i korzystając z przyjętej przez siebie dwustopniowej skali ciężkości przebiegu choroby – porównała zachowanie tych parametrów w trzech grupach pacjentów, chorujących w kolejnych falach, zakażonych innymi wariantami wirusa.

Analizę przedstawiono, jak podaje doktorantka, „ w tabelach 40-41 i wykresach 29 a-30. ” Otóż – tabela 41 zawiera co innego, bo jak głosi jej opis – jest to zestawienie powikłań, które występowały w każdej trzech grup....., nie ma tam jednak żadnego odniesienia do wskazanych uprzednio wartości laboratoryjnych. Tabela ta winna się znaleźć w rozdziale traktującym o powikłaniach.

Wyniki badań autorki są zgodne z danymi pochodzącymi z cytowanej literatury. Zabrakło mi odniesienia się do danych ośrodka warszawskiego, że zaznaczą nieśmiało pro domo sua. W trakcie trzech fal – do listopada 2021 hospitalizowano w Szpitalu Zakaźnym w Warszawie 2138 pacjentów, z których 12,8% zmarło. Autorzy - M. Paciorek i wsp: piszą:(...) we found that decreased platelet count and bilirubin concentration and increased levels of LDH and NT-proBNP were laboratory test results that independently indicated a higher risk of mortality. (Hospital Admission Factors Independently Affecting the Risk of Mortality of COVID-19 Patients, J. Clin. Med. 2023, 12, 6264).

Dyskusja jest przeprowadzona prawidłowo, zgodnie z przyjętymi zasadami dla prac doktorskich. Wyczerpująco omawia implikację stwierdzonych zjawisk. Nowatorskim osiągnięciem autorki jest wprowadzenie dwustopniowej skali oceny przebiegu choroby i powiązanie możliwości przewidywalności przebiegu choroby od nieprawidłowych wyników wybranych badań laboratoryjnych. Spostrzeżenie to jest bardzo praktycznym wynikiem analizy przeprowadzonej na materiale klinicznym, wcale nie tak dużym nawiasem mówiąc. Tym większe uznanie dla autorki tej analizy. Wyniki tych badań będą wskazówką dla lekarzy klinicystów planujących leczenie pacjentów i przyczynią się niewątpliwie do poprawy wyników leczenia. Z tego też powodu wyniki tych badań powinny być jak najszybciej opublikowane, aby mogły być zastosowane w praktyce, jako że mamy przed sobą następny sezon zachorowań na Covid-19.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ustęp 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65. Poz. 795 z późn. zm.).

Wnioskuje zatem do dopuszczenia lekarz medycyny Eweliny Tuchendler do dalszych etapów postępowania.


Prof. dr hab. n. med. Andrzej Horban
specjalista chorób zakaźnych
nr 1873287

3.10.2024