

KLINIKA ZABIEGÓW REUMATOL
I CHOROBY MIĘDZYNACZNIKOWYCH
02-776 Warszawa, ul. Jędrzeja Gandhi 14
tel. 022 34 90 15 24 90 15 9

Recenzja pracy doktorskiej lek. Doroty Wyróstkiewicz

pt. „Ocena czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych po COVID-19”

Recenzent:

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga

Przedmiotem przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej lek. Doroty Wyrostkiewicz jest ocena związku żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej z przebytą chorobą COVID-19 (coronavirus disease 2019). COVID-19, to choroba układu oddechowego wywołana przez koronawirusa oznaczonego jako SARS-CoV-2. Choroba została wykryta w Wuhan, Prowincji Hubei w Chińskiej Republice Ludowej, której władze w dniu 31 grudnia 2019 roku przekazały raport do Światowej Organizacji Zdrowia na temat niewyjaśnionych przypadków zapalenia płuc. Nowa choroba zaczęła się szybko rozprzestrzeniać w Azji, następnie w Europie i na innych kontynentach. Z tego powodu, WHO uznało COVID-19 za pandemię.

Uważna obserwacja pacjentów z COVID-19 wykazała już w pierwszych miesiącach pandemii, że u wielu z nich pojawiają się odchylenia w badaniach laboratoryjnych układu krzepnięcia krwi, które przypominają układowe koagulopatie, takie jak rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, ale także inne zaburzenia hemostazy, jak np. mikroangiopatie zakrzepowe. Nadto, dość szybko okazało się, że u znacznego odsetka pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 rozwijają się powikłania zakrzepowo-zatorowe w układzie żylnym (VTE) i tętniczym (ATE). W kolejnych miesiącach trwania pandemii najpierw opisano nową jednostkę chorobową VITT – zależną od szczepienia zakrzepową małopłytkowość, która może się rozwinąć w ciągu 5-30 dni od przyjęcia szczepionki wektorowej przeciwko SARS-CoV-2, a później zwrócono uwagę, że u osób wymagających hospitalizacji z powodu COVID-19, ryzyko rozwoju VTE może utrzymywać się przez dłuższy czas po wypisie ze szpitala.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje uważam, że temat pracy doktorskiej lek. Doroty Wyrostkiewicz jest aktualny i bardzo ciekawy. Oceniana praca doktorska ma typowy układ. We wstępie doktorantka w przystępny i przejrzysty sposób przedstawia patofizjologię i klasyfikację COVID-19, a następnie skupia się na patofizjologii, obrazie klinicznym i zasadach rozpoznawania, a także profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanej z zakażeniem SARS-CoV-2. Lekarka Dorota Wyrostkiewicz umiejętnie korzysta ze współczesnego piśmiennictwa i trafnie wybiera zagadnienia najważniejsze dla tematyki swej pracy doktorskiej.

Doktorantka stawia sobie dwa cele: 1) ocenę częstości występowania VTE u chorych po przebytym COVID-19 oraz 2) analizę czynników patofizjologicznych mogących mieć wpływ na patogenezę choroby zakrzepowo-zatorowej. W krótkim opisie do celów pracy, lekarz D.

Wyrostkiewicz podkreśla, że efektem podjętych przez nią badań może być ustalenie nowych czynników ryzyka rozwoju VTE.

W kolejnych dwóch częściach pracy, doktorantka przedstawia metodologię badań prowadzonych w trakcie realizacji pracy, charakterystykę badanej grupy pacjentów oraz metody statystyczne wykorzystane do analizy uzyskanych wyników. Prospektywne badanie obserwacyjne było prowadzone w okresie od 5 stycznia 2021 do 30 czerwca 2023 r. Pacjenci byli przyjmowani do oddziału po ustąpieniu ostrej fazy choroby wirusowej, w celu dalszej diagnostyki takich objawów jak duszność, kaszel, ból w klatce piersiowej, a także objawów klinicznych VTE i/lub w celu leczenia VTE rozpoznanej w trakcie lub po przechorowaniu COVID-19. Do badania włączono łącznie 108 pacjentów w średnim wieku 57 ± 13 (zakres 29-82) lata, w tym 69 mężczyzn i 39 kobiet. Doktorantka opisuje w tej części swej pracy parametry demograficzne oraz przedstawia charakterystykę kliniczną osób badanych, a także zakres testów laboratoryjnych i badań obrazowych, które wykonano w trakcie realizacji badania. Przebieg COVID-19 podzielono na 4 stopnie ciężkości.

Część piąta doktoratu liczy 15 stron i przedstawia uzyskane wyniki. Pacjentów włączonych do badania podzielono na dwie grupy: grupę z VTE – liczącą 43 osoby (40%) i grupę bez VTE – 65 osób (60%). Obie grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem analizowanych parametrów demograficznych. W trakcie ostrego okresu COVID-19 wykryto VTE u 18/43 (42%) pacjentów, po przechorowaniu COVID-19 a przed pierwszą hospitalizacją w IGiChP – u 7 (16%) osób, zaś w trakcie pierwszej hospitalizacji w IGiChP – u kolejnych 18 (42%) pacjentów.

Analiza danych klinicznych wykazała istotną różnicę statystyczną odnośnie stosowania NOAC (bezpośrednie doustne antykoagulanty); mianowicie częściej stosowały je osoby w grupie VTE. Jeśli chodzi o choroby współistniejące, to obie grupy pacjentów nie różniły się od siebie istotnie statystycznie. W całej badanej grupie dominował ciężki przebieg COVID-19 albowiem łącznie (w obu grupach) 54 (50%) osoby były zakwalifikowane jako pacjenci z III stopniem ciężkości COVID-19. Cztery osoby przechodziły COVID-19 bardzo ciężko (IV stopień), zaś u pozostałych 50 (46%) osób COVID-19 przebiegał umiarkowanie lub łagodnie. Obie porównywane grupy pacjentów nie różniły się istotnie statystycznie pod względem ciężkości przebiegu COVID-19. Także większość oznaczanych parametrów laboratoryjnych krwi nie

różniło się istotnie statystycznie między obiema grupami, za wyjątkiem TNF- α , którego mediana stężenia była istotnie statystycznie wyższa w grupie VTE niż w grupie bez VTE [37,23 (3,33-206,49) vs 27,94 (13,97-86,31); $p=0,015$]. Doktorantka porównała wyniki oznaczeń laboratoryjnych dokonanych podczas pierwszej wizyty, która miała miejsce (mediana) 150 dni od rozpoznania COVID-19 z wynikami uzyskanymi w czasie drugiej wizyty, która odbyła się 5-13 miesięcy po pierwszej wizycie. Wyniki oznaczeń dokonanych w trakcie drugiej wizyty nie różniły się istotnie statystycznie między obiema grupami, choć mediana stężenia TNF- α wciąż była wyższa w grupie z VTE. Doktorantka porównała także wartości wybranych parametrów laboratoryjnych u pacjentów, u których VTE wystąpiła przed hospitalizacją w IGiChP z wynikami tych samych parametrów u pacjentów, u których VTE rozpoznano w trakcie hospitalizacji w IGiChP, ale nie stwierdziła w tym zakresie różnic istotnych statystycznie.

Część 6 pracy doktorskiej, to liczące 19 stron Omówienie wyników. Doktorantka wnikliwie odnosi się do swoich wyników, porównując je z wynikami uzyskanymi przez inne grupy badawcze zajmujące się związkiem COVID-19 ze skłonnością do żylnej choroby zakrzepowozatorowej. W pierwszej części Omówienia wyników, lek. Dorota Wyrostkiewicz skupia się na aspektach klinicznych badanych zagadnień, zaś w części drugiej – na wynikach laboratoryjnych oznaczeń wybranych markerów stanu zapalnego i czynności układu hemostazy. Z oczywistych względów, doktorantka dużo miejsca poświęca TNF- α , czyli markerowi, który okazał się potencjalnie różnicujący grupę pacjentów z VTE od osób z COVID-19, u których nie rozwinęła się VTE. Ta część pracy kończy się podsumowaniem, w którym doktorantka m.in. podkreśla, że przeprowadzone przez nią badania po raz pierwszy wykazały, że u pacjentów z VTE, przez około 4 miesiące od przebycia COVID-19 utrzymuje się podwyższone stężenie TNF- α . Autorka zauważa przy tym, że oznaczanie TNF- α może być wykorzystane w monitorowaniu pacjentów po przebytym COVID-19 w celu łatwiejszego kwalifikowaniu do badań obrazowych w kierunku zatoru tętnicy płucnej (ZTP) tych chorych, u których występują objawy (m.in. duszność, obniżona tolerancja wysiłku, tachypnoe) mogące wskazywać na ZTP. Doktorantka sugeruje jako próg odcięcia wartość TNF- $\alpha > 30,15$ pg/ml.

Lek. Dorota Wyrostkiewicz wyciąga 3 wnioski płynące z jej badań: 1) wysoką, blisko 40% częstość VTE u chorych po przebytym zakażeniu SARS CoV-2; 2) jedynym markerem

laboratoryjnym, różnicującym grupę z VTE od grupy bez VTE było znamienne statystycznie wyższe stężenie TNF- α u pacjentów z VTE; 3) pozostałe markery laboratoryjne, tj. stężenia interleukin 6, 8, 10, a także PAI-1, ferrytyny i dimeru D nie różniły się istotnie statystycznie w obu badanych grupach.

Ogólnie, pracę lek. Doroty Wyrostkiewicz oceniam bardzo pozytywnie. Temat dysertacji, zastosowane metody, sposób prezentacji wyników, ich omówienie w odniesieniu do międzynarodowego piśmiennictwa oraz wyciągnięte wnioski są w mojej opinii dowodem na dobre przygotowanie doktorantki do pracy naukowej. Wartość tej pracy doktorskiej, zarówno w aspektach metodyczno-naukowych, jak i praktyki klinicznej oceniam wysoko.

Z obowiązku recenzenta miałbym do doktorantki i jej pracy kilka pytań bądź uwag. Po pierwsze, część pacjentów stosowała leki przeciwkrzepliwe, które mogły mieć wpływ na wyniki niektórych oznaczeń laboratoryjnych. Sądzę, że warto byłoby uwzględnić informacje na temat dawkowania tych leków oraz relacji czasowej między pobieraniem próbek krwi do badań a stosowaniem tych leków. Po drugie, warto byłoby sprecyzować jakie leki z grupy bezpośrednich doustnych antykoagulantów stosowano w obecnym badaniu. Nie jest też dla mnie jasne przez jaki czas stosowano leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów, którzy rozwinęli VTE oraz jaka była skuteczność pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej, którą z pewnością zastosowano u części chorych w chwili rozpoznania COVID-19.

Ciekawi mnie też komentarz doktorantki do kwestii objawowej i bezobjawowej zakrzepicy wykrywanej w trakcie badania. Czy znaczenie kliniczne obu postaci zakrzepicy jest takie samo w ocenie autorki badania?

I dwie drobne uwagi na koniec. Na stronie 23, jako czynniki specyficzne ryzyka zakrzepicy doktorantka wymienia „leki hormonalne”. Rozumiem, że autorka miała na myśli preparaty zawierające estrogeny i gestageny? Stosowanie skrótu NOAC jest wciąż obecne w piśmiennictwie naukowym (choć chyba dominuje DOAC), ale rozwinięcie tego skrótu, to „Non-vitamin K oral anticoagulants”, zatem tłumaczenie na język polski jako „doustne antykoagulanty nowej generacji” chyba już nie jest aktualne.

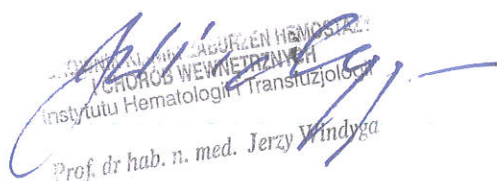
Moje uwagi w niczym nie umniejszają wartości dysertacji lek. Doroty Wyrostkiewicz pt. „Ocena czynników ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych po COVID-19”.

Stwierdzam, że spełnia ona wymogi określone w artykule 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.) i stanowi znaczący wkład w dziedzinę nauk medycznych wnosząc nowe dane w zakresie poznawczym i dla medycyny praktycznej. Stąd wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie o dopuszczenie lek. Doroty Wyrostkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc pod uwagę wartość merytoryczną pracy oraz staranność w opracowaniu rozprawy, wnoszę o wyróżnienie dysertacji doktorskiej lek. Doroty Wyrostkiewicz.

Warszawa, 05-03-2025 r.

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga



Instytut Hematologii i Transfuzjologii
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga