

75
LAT



ŚLĄSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY
W KATOWICACH

Katowice, 7 października 2024

Dr hab. med. Jerzy Jaroszewicz, prof. SUM

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii

Wydział Nauk Medycznych w Zabrze

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Kacpra Gana

**pt. „OCENA STEŻENIA TRANSFERYNY I JEJ IZOFORM ORAZ BIAŁEK OSTREJ
FAZY U CHORYCH NA COVID-19”**

przeprowadzonej pod kierunkiem: Prof. dr hab. n. med. Anatola Panasiuka

Wirus SARS-Cov2 był czynnikiem sprawczym największej dotąd pandemii w XXI wieku, prowadząc do śmierci ponad 7 milionów ludzi. Choroba wywoływana przez tego wirusa, COVID-19, ma złożoną i nie do końca wyjaśnioną patogenezę. Obejmuje zakażenie wielu komórek m.in. nabłonka oddechowego, pneumocytów, kardiomiocytów, hepatocytów,

cholangiocytołów, enterocytołów, neuronów; bezpośrednie działanie cytopatyczne; często niewspółmierną / nadmierną aktywację układu odpornościowego, a także układu krzepnięcia oraz wywołanie autoimmunizacji. Znaczenie nadmiernej aktywacji układu odpornościowego wydaje się być kluczowym czynnikiem prowadzącym do rozwoju niewydolności oddechowej typu ARDS, lecz także niewydolności wielonarządowej oraz zgonu. Znaczenie tego faktu podkreślają dobre wyniki stosowania leków przeciwcytokinowych w fazie pre-ARDS COVID-19, m.in. tocilizumabu. Warto jest tu podkreślić znaczenie polskich prac, które w tym zakresie można śmiało nazwać pionierskimi.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Kacpra Gana podejmuje tematykę oceny surowiczego stężenia poszczególnych białek ostrej fazy, w aspekcie diagnostycznym (m.in. wystąpienia tzw. „burzy cytokinowej”) lecz także rokowniczym (m.in. śmiertelności) w COVID-19. Podjęcie tej tematyki uważam za zasadne, tym bardziej, że brakuje kompleksowych opracowań podsumowujących przydatność kliniczną oznaczania tzw. białek ostrej fazy. Doktorant swoje badania przeprowadził w dość dobrze scharakteryzowanej grupie 96 chorych zakażonych SARS-Cov2 pochodzących z jednego ośrodka.

Rozprawa jest napisana w języku polskim, liczy 121 stron, ma układ klasyczny i zawiera wstęp, cele, opis zastosowanej metodyki, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie oraz piśmiennictwo. Wyniki są dodatkowo wzbogacone 36 tabelami oraz 8 rycinami. Piśmiennictwo jest aktualne i zawiera 107 pozycji krajowych i zagranicznych. Mankamentem piśmiennictwa jest brak uwzględnienia wielośrodkowych polskich prac oryginalnych dotyczących patogenezy i leczenia COVID-19. Niektóre z tych prac, szczególnie uwzględniające efekty leczenia burzy cytokinowej (tocilizumab, baryctynib, deksametazon), lecz także uwzględniające odmienności przebiegu SARS-Cov2 w populacji polski mogłyby istotnie wzbogacić wstęp oraz dyskusję. Warto jest dodatkowo moim zdaniem zacytować często stosowane w wielu ośrodkach prowadzących leczenie zakażonych SARS-Cov2 polskie wytyczne PTEiLChZ.

Wstęp jest sporządzony zwięźle i przejrzysto. Doktorant opisuje w nim między innymi budowę i zmienność SARS-Cov2, mechanizm zakażenia i patogenezę COVID-19. Pewien niedosyt pozostawia jedynie skrótowe przedstawienie patomechanizmu i znaczenia aktywności

zapalnej w SARS-Cov2 (burzy cytokinowej). Dokładniejszy opis, szczególnie z uwzględnieniem dynamiki uwalniania cytokin prozapalnych, które są często tzw. triggerami syntezy białek ostrej fazy, pozwoliłby na swobodniejsze przyswojenie uzyskanych wyników. Z drugiej strony, ciekawą lekturą jest opis patofizjologii białek ostrej fazy.

Doktorant stawia 7 celów poznawczych swojej rozprawy doktorskiej, które są zasadne z naukowego punktu widzenia. Co ważne, cele te zrealizowane są w dalszych etapach pracy.

Do badania włączono 96 chorych hospitalizowanych w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w okresie 11.2021-03.2022r. z rozpoznaniem COVID-19 zgodnie z obowiązującymi w tym czasie standardami. Grupa jest dość dobrze scharakteryzowana klinicznie i biochemicznie, włącznie z oceną parametrów prężności gazów oddechowych we krwi oraz równowagi kwasowo-zasadowej oraz stężeniem IL-10. Z drugiej strony sugerowałbym rozbudowanie opisu grupy o bardziej precyzyjny spis chorób współistniejących (które często determinują dalszy przebieg choroby) oraz zastosowanie leczenia (szczególnie glikokortykoidy oraz leczenie przeciwwirusowe), które nie tylko może wpływać na stężenie badanych w drugim punkcie kontrolnym białek ostrej fazy, ale przede wszystkim modyfikować rokowanie. Nie jest też jasne ilu chorych znajdowało się w poszczególnych stadiach choroby przy przyjęciu, w szczególności z SpO₂ <95% (faza zapalenia płuc) oraz <90% (faza pre-ARDS/ARDS).

Zastosowana metodyka oznaczania poszczególnych białek ostrej fazy, tj. CRP, fibrynogenu, ferrytyny, alfa1-antytrypsyny, ludzkiej alfa1-kwaśnej glikoproteiny, transferyny i haptoglobiny jest precyzyjna i nie budzi wątpliwości. Podobnie też zastosowane metody statystyczne są prawidłowe. Projekt uzyskał pozytywną opinię komisji bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Wyniki są przedstawione zgodnie z kolejnością sformułowanych w celach hipotez, skrupulatnie, również z opisem tych bez istotności statystycznej oraz wzbogacone licznymi tabelami. Elementem wartym dopracowania jest układ Tabel, a w szczególności ich przejrzystość. Niektóre z nich zawierają jedynie wartości mierzonych czynników, bez wyników analizy statystycznej, inne zaś jedynie wyniki analizy statystycznej, ale bez wartości. Często też wyniki dla poszczególnych grup (np. badana vs kontrolna) lub punktów czasowych (pierwsza

dość vs dość wypisu) są pokazywane w różnych Tabelach co utrudnia ich interpretację. Niezależnie, do kluczowych moim zdaniem obserwacji należą:

- wykazanie istotnie wyższych stężeń w surowicy krwi CRP, ferrytyny, prokalcytoniny oraz 5-sialoTRF u chorych z krytycznym vs umiarkowanym przebiegiem choroby
- brak związku haptoglobiny, AGP, AAT, 2-, 3- oraz 4-sialo TRF z nasileniem COVID-19
- powiązanie surowiczych stężeń CRP, ferrytyny, PCT, transferryny oraz AAT ze stężeniem IL-10 (≤ 100 lub > 100 ng/ml), uznanego czynnika rokowniczego nasilenia ARDS
- powiązanie wyższych stężeń surowiczych CRP, haptoglobiny, AGP, PCT i AAT z potrzebą stosowania tlenoterapii wysokoprzepływowej
- oraz finalnie stwierdzenie zależności pomiędzy stężeniami PCT, transferryny oraz jej izoform 4-sialo TRF oraz 5-sialo-TRF z ryzykiem zgonu

Uzyskane wyniki podkreślają znaczenie kliniczne powszechnie już stosowanych białek ostrej fazy takich jak CRP, PCT oraz ferrytyna jako potencjalnych czynników rokowniczych, lecz również wskazują na potencjalne nowe zastosowanie transferryny oraz jej izoformy 5-sialoTRF jako wykładników rokowniczych. Wyniki te z całą pewnością ułatwią interpretację uzyskanych pomiarów białek ostrej fazy u chorych przyjmowanych do leczenia szpitalnego COVID-19.

Rozprawa doktorska nie oparła się jednak pewnym uproszczeniom powodując, że siła niektórych wyników może być słabsza. Z drugiej strony, przeprowadzenie dodatkowych analiz może te wyniki w mojej opinii znacząco wzmocnić. Do ograniczeń przeprowadzonych analiz zaliczyłbym:

- brak uwzględnienia zastosowanego leczenia, szczególnie potencjalnie wpływającego na stężenie badanych markerów w analizie dotyczącej 2-giego punktu kontrolnego (pobranie B-2) oraz ryzyka zgonu. W mojej opinii należałoby co najmniej uwzględnić stosowanie GKS, leków przeciwcytokinowych, przeciwwirusowych oraz heparyn.
- analiza współwystępowania chorób dodatkowych jako jednej kategorii bez rozbicia na poszczególne choroby lub ich grupy. Trudno uznać, że znaczenie rokownicze nadciśnienia tętniczego jest porównywalne z niewydolnością serca itd. Współchorobowość może mieć również znaczenie dla stężeń badanych białek ostrej fazy.

- brak uwzględnienia losów chorych przekazanych do OIT. W mojej opinii w analizie zgonów należałoby również uwzględnić tych chorych, którzy zmarli po przekazaniu do OIT (znaczenie nieco dłuższego niż 9 dni follow-up)
- brak analizy typu ROC oraz czułości, swoistości, PPV i NPV dla poszczególnych białek ostrej fazy, przeprowadzenie takiej analizy pomogłoby nie tylko w ocenie przydatności poszczególnych białek ale też w porównaniu, które z nich charakteryzują się najwyższą przydatnością kliniczną
- brak analizy wieloczynnikowej oraz wzajemnej zależności badanych białek

Opisane wyżej ograniczenia nie umniejszają znaczenia poznawczego większości wyników, jednak ich uwzględnienie w mojej opinii może znacząco poprawić rozprawę, szczególnie w jej przygotowaniu do publikacji.

Wyniki są skonfrontowane ze stanem wiedzy w Dyskusji. Doktorant szczegółowo i inteligentnie analizuje uzyskane wyniki w kontekście wiedzy dotyczącej zachowywania się białek ostrej fazy znanych z innych chorób. Lek. Kacper Gan sprawnie buduje hipotezy tłumaczące zaobserwowane zależności. Niestety, niektóre z wykazanych zależności są nieoczywiste i nieoczekiwane, np. fakt niższego stężenia PCT u chorych z chorobami współistniejącymi w porównaniu do chorych nieobciążonych i trudno jest je tłumaczyć inaczej niż stosunkowo małą liczebnością oraz heterogennością grupy badanej. Moim zdaniem warto uzupełnić dyskusję o akapit omawiający ograniczenia pracy.

Lek. Kacper Gan w podsumowaniu swojej rozprawy doktorskiej stawia prawidłowe wnioski, które są uzasadnione przeprowadzonymi analizami. Wnioski mają nie tylko charakter poznawczy, lecz także potencjalnie praktyczny i mogą być punktem wyjścia dalszych badań. Jedyne wnioski numer 5 winien być sformułowany bardziej ostrożnie lub pominięty. Po pierwsze analiza skali MEWS nie była celem rozprawy, a po drugie znaczenie tej skali w COVID-19 co prawda szeroko dyskutowane, było wielokrotnie walidowane w większych kohortach chorych.

Podsumowując przedstawioną do oceny rozprawę doktorską lekarza Kacpra Gana pt. „Ocena stężenia transferyny i jej izoform oraz białek ostrej fazy u chorych na COVID-

19” oceniam pozytywnie, uważam ją za wartościową naukowo oraz ważną z klinicznego punktu widzenia. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021r., poz. 1668). Wnoszę zatem do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarza Kacpra Gana do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK

Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

dr hab. n. med. Jerzy Jaroszewicz, prof. SUM

Dr hab. med. Jerzy Jaroszewicz, prof. SUM

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii

Wydział Nauk Medycznych w Zabrze

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach