

Prof. dr hab. n.med. Katarzyna Gruszczyńska  
Katedra Radiologii i Medycyny Nuklearnej  
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## RECENZJA

**Rozprawy doktorskiej lek. Jadwigi Fijałkowskiej**

**Pt.: *Zmiany w budowie i funkcji mięśnia sercowego oceniane w badaniu MR serca u pacjentów po przebytej chorobie COVID – 19***

**Promotor: dr hab. Joanna Pieńkowska, II Zakład Radiologii GUMed**

**Promotor Pomocniczy: dr Karolina Dorniak, Zakład Diagnostyki Chorób Serca GUMed.**

Niniejszą recenzję sporządziłam po otrzymaniu pisma Przewodniczącej Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego prof. dr hab. Alicji Dębskiej-Ślizień z informacją o powołaniu mnie na podstawie art. 190 ust. 3 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.), na recenzenta w/w rozprawy doktorskiej przez Radę Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, na posiedzeniu w dniu 28.09.2023r.

Lekarz Jadwiga Fijałkowska zajęła się niezwykle aktualnym problemem naukowym, medycznym oraz społecznym. Według WHO, w czasie pandemii Covid-19 od 11 marca 2020r do 5 maja 2023r. zakażeniu uległo ponad 765 mln. osób. Zmarło prawie 7 milionów ludzi. W tym czasie w Polsce zakażeniu uległo 6,8 miliona osób a zmarło prawie 120 tys. Pandemia zmieniła nasze życie, a jej skutki, w tym zdrowotne, trwają nadal. Dotyczy to również serca, ponieważ zapalenie mięśnia sercowego i jego niewydolność należą do najczęstszych powikłań po przebytych COVID-19. Wrażliwość serca na wirus Sars - CoV2 wynika z ekspresji receptorów ACE2, obecnych w komórkach mięśnia sercowego, pericytach, komórkach nabłonka i mięśni gładkich naczyń wewnątrzsercowych. Zmiany patologiczne naczyń mikro i makrokrążenia płucnego prowadziły dodatkowo do zwiększenia obciążenia prawej komory serca. Razem z

uszkodzeniem wielonarządowym na tle burzy cytokinowej, ciężki przebieg COVID-19 prowadził do nieodwracalnego uszkodzenia serca. Na ile natomiast łagodny przebieg COVID-19 powodował uszkodzenie serca, nie było dotychczas wiadome. Przedstawiona do recenzji praca doktorska lek. Jadwigi Fijałkowskiej wypełnia te luki w dotychczasowej wiedzy.

#### **Ocena układu pracy:**

Rozprawa doktorska Lek Jadwigi Fijałkowskiej pt.: „Zmiany w budowie i funkcji mięśnia sercowego oceniane w badaniu MR serca u pacjentów po przebytej chorobie COVID – 19” jest zbiorem dwóch powiązanych tematycznie artykułów:

1. **Cardiac abnormalities detected by echocardiography and cardiac magnetic resonance in healthcare professionals recovered from non-severe COVID-19** opublikowanym w *Kardiol. Pol* 2021; 79(11):1256-1258 o IF 3,71 (100pkt MNiSW)
2. **Cardiac Magnetic resonance relaxometry parameters, late gadolinium enhancement, and feature-tracking myocardial longitudinal strain in patients recovered from COVID-19** opublikowanym w *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2023, 10 (7) 278 o IF 2,4 (MNiSW 20pkt ).

Oba artykuły to prace oryginalne, w których Doktorantka jest pierwszym autorem. Ich sumaryczny IF to 6,11. W dostarczonym do recenzji manuskrypcie obie prace poprzedzone są komentarzem w języku polskim i angielskim, zawierającym wprowadzenie, cele pracy, materiał i metody, metodykę statystyczną, wyniki, podsumowanie oraz piśmiennictwo. Poza tym przedstawiona rozprawa zawiera typowe elementy jak spis treści, słowa kluczowe, wykaz skrótów. Na końcu Doktorantka zamieściła oświadczenia współautorów prac, potwierdzające jej indywidualny wkład w opracowanie koncepcji, wykonywanie części eksperymentalnej opracowanie i interpretację wyników.

#### **Ocena merytoryczna pracy: - omówienie artykułów:**

1. *Jadwiga Fijałkowska, Jakub Sobolewski, Anna Glińska, Izabela Pisowodzka, Radostaw Nowak, Marta Żarczyńska-Buchowiecka, Joanna Pieńkowska, Marcin Gruchała, Edyta Szurowska, Karolina Dorniak, Marcin Fijałkowski: **Cardiac abnormalities detected by echocardiography and cardiac magnetic resonance in healthcare professionals recovered from non-severe COVID-19** *Kardiol. Pol* 2021; 79(11):1256-1258 IF 3,71 (100pkt MNiSW)*

*Środki z których została sfinansowana publikacja pochodzą z Grantu Gdańskiego UM : "Young Creator of Science" — części programu naukowego "Excellence Initiative — Research University".*

W tym artykule Doktorantka i współautorzy postanowili zbadać, za pomocą MR serca, częstość i stopień uszkodzenia mięśnia sercowego, w tym występowanie zapalenia, w grupie pracowników ochrony zdrowia po przebytej infekcji Covid-19 o łagodnym przebiegu, niewymagającym hospitalizacji. Zbadano 95 osób z dodatnim testem RT-PCR. Badania echokardiograficzne i MR wykonano do 4 miesięcy po chorobie, od grudnia 2020 do kwietnia 2021 – czyli badane osoby przebyły Covid w trakcie pierwszej poważnej fali pandemii. Uszkodzenie mięśnia sercowego zostało rozpoznane przy użyciu nowoczesnych metod diagnostycznych – w echokardiografii oceniano odkształcenie podłużne LK (GLPS), a w MR wykonano badanie parametryczne, w tym mapy T1, T2, ECV oraz obecność późnego wzmocnienia miokardium po podaniu Gadoliny. Zmiany w MR oceniano w 12 segmentach LK - 6 podstawnych i 6 śródkomorowych. Zastosowano zmodyfikowane kryteria Lake-Louis do oceny zapalenia miokardium w MR. Cechy uszkodzenia miokardium pod postacią obniżenia EF stwierdzono u 29% chorych, podczas gdy nieprawidłowe odkształcenie podłużne stwierdzono w ECHO u 39% osób. W MR zmiany w przynajmniej 1 segmencie stwierdzono u: 32% osób - podwyższenie czasu T1, (objaw niespecyficzny, obecny w ostrym uszkodzeniu miokardium, zapaleniu, włóknieniu i/lub martwicy). Cechy ostrego uszkodzenia / obrzęku miokardium pod postacią wydłużenia czasu T2 stwierdzono w MR w co najmniej 1 segmencie u 39% osób. Opóźnione wzmocnienie kontrastowe o charakterze nie -niedokrwiennym w pojedynczym segmencie stwierdzono aż u 57% osób i w sumie w 9% segmentów

Praca lek. Jadwigi Fijałkowskiej i współautorów udowodniła częste występowanie uszkodzenia miokardium u pracowników służby zdrowia po łagodnej / umiarkowanej infekcji Sars-CoV2. Poważne uszkodzenie LK, obejmujące wszystkie badane segmenty stwierdzono u 9% - na podstawie podwyższenia natywnego czasu relaksacji T1 oraz ECV i aż u 19% chorych na podstawie podwyższenia we wszystkich segmentach czasu relaksacji T2. 15 % osób spełniało zmodyfikowane kryteria rozpoznania ostrego zapalenia miokardium w MR , pomimo, iż większość pacjentów była bezobjawowa.

Praca została napisana wcześniej w trakcie pandemii COVID -19 , pomiędzy jej pierwszą i drugą falą, we wrześniu 2021r, natomiast badania przeprowadzono od grudnia 2020 do kwietnia 2021, czyli tuż po pierwszej, jesiennej fali pandemii. Należy pogratulować

doktorantce i współautorom, ponieważ pomimo szybkiej reakcji na sytuację pandemii, praca jest pod względem formalnym przeprowadzona bardzo starannie. Kryteria włączenia i wyłączenia chorych, założenia i cel pracy są poprawne. Mocnym atutem metodyki MR w przedstawionej do recenzji pracy jest segmentalna analiza map parametrycznych. Mam jedynie uwagę co do metodyki. Wyniki charakterystyki tkankowej w MR ocenianej na podstawie map parametrycznych podlegają różnym artefaktom: zależnym od wieku i płci pacjenta, stopnia nawodnienia, natężenia pola magnetycznego aparatu, rodzaju cewek, sposobu segmentacji i są również zależne od operatora. **Proszę Doktorantkę o przybliżenie metodyki mapowania parametrycznego T1 i T2 w przedstawionej pracy**

Dyskusja jest krótka, co wynika z formalnych przepisów, ponieważ artykuł doktorantki został przez redakcję Kardiologii Polskiej zakwalifikowany jako tzw. krótki komunikat, liczący 3 strony. W tym akapicie Kandydatka i współautorzy trafnie podają ograniczenia pracy, przede wszystkim brak wyjściowej oceny serca w MR oraz brak grupy kontrolnej. Dobrze to świadczy o zmyśle krytycznym Doktorantki. Na podstawie przeprowadzonych badań sformułowano poprawne wnioski. Wg Kandydatki, największe znaczenie kliniczne ma stwierdzenie częstego uszkodzenia miokardium u osób po przebyciu łagodnej i umiarkowanej postaci COVID-19. Ten wniosek jest oryginalny w świetle dotychczasowej wiedzy, ponieważ stwierdzano częste uszkodzenie serca, jednak przede wszystkim u pacjentów po ciężkim przebiegu choroby. Praca nasuwa szereg pytań, niektóre z nich zostały sformułowane przez Kandydatkę, jak konieczność monitorowania pacjentów dla oceny trwałości uszkodzenia miokardium oraz dla oceny częstości kardiologicznych zdarzeń niepożądanych.

2. *Jadwiga Fijałkowska, Anna Glińska, Marcin Fijałkowski, Katarzyna Sienkiewicz, Dorota Kulawiak-Gałqzka, Edyta Szurowska, Joanna Pieńkowska, Karolina Dorniak: **Cardiac Magnetic Resonance Relaxometry Parameters, Late Gadolinium Enhancement, and Feature-Tracking Myocardial Longitudinal Strain in Patients Recovered from COVID-19.** J. Cardiovasc. Dev. Dis. 2023, 10(7), 278; <https://doi.org/10.3390/jcdd10070278>, IF = 2,4 (MNI<sub>SW</sub>=20)*

Drugi artykuł przedstawiony do recenzji jest pracą oryginalną, w której lek. Jadwiga Fijałkowska i współautorzy zwrócili uwagę na populację chorych po przebytej łagodnej i umiarkowanej postaci COVID, którzy zgłaszają przewlekłe objawy wskazujące na możliwość uszkodzenia serca. Jest to aktualny problem kliniczny w kontekście wzrastającej, po kolejnych falach pandemii, liczby chorych zgłaszających objawy związane z przebyłym zakażeniem SARS-

-CoV2. Wśród nich objawy ze strony układu krążenia są najczęstsze. Ten problem jest obecnie intensywnie badany i ma swoje określenia, zależnie od czasu trwania objawów i ich jak: Post Acute Sequela of Sars-Cov2, chronic Covid czy long-Covid. Doktorantka i współpracownicy obiektywizują te dolegliwości w badanej, bardzo specyficznej grupie chorych z zachowaną frakcją wyrzutową, (średnia LV EF 59%). Kandydatka wykorzystuje zaawansowane techniki kardiologicznego MR: odkształcenie podłużne miokardium (GLS) badane metodą śledzenia plamki. GLS w echokardiografii okazał się lepszym czynnikiem prognostycznym umiarkowanego uszkodzenia funkcji LK serca w porównaniu z LV EF. Doktorantka ocenia ten parametr w MR serca. Bada jego zależność od aktualnych, (wg kryteriów Lake-Loius), parametrów uszkodzenia miokardium w MR: czasu relaksacji T1 i T2 ocenianego w mapach parametrycznych, ECV, oraz późnego wzmocnienia kontrastowego. Ocena GLS metodą śledzenia plamki w MR jest możliwa wstecznie na wykonywanych w trakcie każdego badania serca sekwencjach cine i wymaga jedynie odpowiedniego, dostępnego komercyjnie, oprogramowania. Grupę badaną stanowiło 81 osób z przetrwałymi objawami klinicznymi ze strony serca, pod postacią bólu w klatce piersiowej, arytmii, duszności i zmęczenia. Szczegółowo opisano metodykę MR, które wykonano w ciągu 3 miesięcy po chorobie. Doktorantka i współautorzy posłużyli się typowym w badaniach serca aparatem 1,5T, stosując ogólnie przyjęty protokół badania. GLS uznano za znacznie zredukowany gdy wynosił ponad -2SD, czyli mniej niż -15% wartości referencyjnej. Obecność LGE była oceniona wizualnie. Oceniono wskaźniki uszkodzenia miokardium - mapy parametryczne czasu T1, T2 i ECV za pomocą dedykowanego oprogramowania. Uzyskane przez Doktorantkę i wsp. wyniki potwierdziły częste występowanie uszkodzenia miokardium po łagodnym i umiarkowanym COVID-19 wyrażone zmianami w nowoczesnych parametrach MR. Oceniany GLS dodatkowo korelował z czasem relaksacji T1 i ujemnie z LV EF, (LV EF w grupie pacjentów z GLS poniżej -15% była o ok. 10% niższa niż w grupie z zachowanym GLS). Wartość GLS -14,5% z największą czułością i specyficznością korelowała z przedłużeniem natywnego czasu T1 i z obecnością wizualnie ocenionego LGE. Przeprowadzono również analizę regionalną odkształcenia miokardium LK w poszczególnych segmentach. **Równocześnie zastanawia mnie dlaczego u tak wielu osób stwierdzono obecność LGE (52 osoby, 64%), w porównaniu do liczby osób z podwyższonym czasem relaksacji T1 (12 osób – 15%) i ECV (13 osób – 16%). Bardzo proszę Doktorantkę o jej interpretację tej rozbieżności pomiędzy liczbą osób z LGE oraz nieprawidłowym T1 i ECV, czy np. segmenty występowania LGE były inne niż segmenty**

**mapowania T1?** Ważnym wynikiem jest również stwierdzenie, że redukcja regionalnego podłużnego odkształcenia w segmentach podstawnych bocznych oraz środkowym dolnym były nieprawidłowe, ale jedynie obniżenie regionalnego odkształcenia segmentu 5 miało znamienny wpływ na GLS. W dyskusji Doktorantka koreluje ten wynik z innymi dostępnymi w literaturze w nadziei, że lokalne zaburzenia odkształcenia w tym rejonie są specyficzne dla zmian w przebiegu Covid-19, jednak dochodzi do wniosku, że na podstawie własnych wyników nie jest to możliwe do udowodnienia.

Doktorantka słusznie zauważa ograniczenia pracy, z których największym jest brak grupy kontrolnej i podkreśla, że wyciąganie wniosków z analizy odkształcenia miokardium wymaga odpowiedniego kontekstu klinicznego. Wyniki uzyskane przez Kandydatkę są zgodne z doniesieniami z literatury. Mają duże znaczenie kliniczne, gdyż obiektywnie potwierdzają uszkodzenie funkcji serca po łagodnym i umiarkowanym COVID-19 u osób skarżących się na przewlekłe objawy po chorobie. Jest to generalnie pierwsze badanie, które potwierdza użyteczność GLS opartego na MR serca w tej populacji. W przypadku osób zgłaszających przewlekłe objawy ze strony serca wskazuje na konieczność zachowania czujności klinicznej i pogłębienia diagnostyki. Równocześnie Doktorantka wskazuje, że oprócz tradycyjnych wskaźników MR metody nowoczesne, czyli natywny czas T1 i GLS są bardziej użyteczne, ponieważ diagnozują uszkodzenie miokardium nawet w przypadku zachowanej frakcji wyrzutowej lewej komory serca.

#### **Wniosek końcowy:**

Reasumując, uważam, że przedstawione do recenzji rozprawa doktorska, zawierająca dwa artykuły, których pierwszym autorem jest lek. Jagoda Fijałkowska **spełnia kryteria Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) względem rozpraw doktorskich**. Przedstawiona do recenzji praca spełnia wszystkie wymogi formalne. Praca ma elementy nowości - Doktorantka posłużyła się nowymi parametrami kardiologicznego MR do oceny ważnego, aktualnego problemu klinicznego. Uzyskane wyniki stanowią osiągnięcie naukowe i mają znaczenie praktyczne.

W przedstawionych artykułach, które zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach, (uzyskując 6,11 IF i 120 punktów MNISW), potwierdzono uszkodzenie serca u osób po łagodnym i umiarkowanym Covid-19. Pierwszy raz nowe parametry kardiologicznego MR, (ocena odkształcenia podłużnego GLS), wykorzystano w tej populacji pacjentów. Uzyskane

przez Kandydatkę wyniki potwierdzają istnienie przewlekłych skutków ubocznych przebytego zakażenia SARS-CoV-2. Wskazują na konieczność pogłębienia diagnostyki u osób zgłaszających przewlekłe objawy sercowe po przebytej chorobie. Równocześnie wskazują, że nowoczesne parametry oceny serca w MR są dedykowane do obiektywnego stwierdzenia uszkodzenia miokardium w tej populacji.

Pozytywnie oceniam przedstawioną do recenzji rozprawę Doktorską lek. Jadwigi Fijałkowskiej. Wnoszę do Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Kandydatki do Dalszych etapów przewodu doktorskiego. Równocześnie, uwzględniając przedstawione powyżej znaczenie kliniczne, aktualność i zastosowanie nowych metod diagnostycznych badanego problemu naukowego, wnoszę o wyróżnienie przez Radę Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego ocenianej przeze mnie rozprawy doktorskiej.

Kołowise 13.12.2023r.

Przesyłam wywery  
branża.

Kołowise Uniwersytetu