

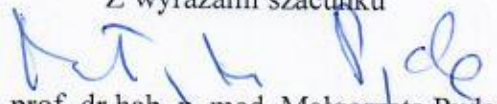
Poznań, 05.12.2023 roku

prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pyda  
Katedra i Klinika Kardiologii  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego  
ul. Długa 1/2  
61-848 Poznań

**Szanowna Pani**  
**prof. dr hab. M. Alicja Dębska-Ślizień**  
**Przewodnicząca Rady Nauk Medycznych**

Na podstawie art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2021 r poz. 478 ze zm.) przesyłam recenzję rozprawy doktorskiej lek. Jadwigi Fijałkowskiej.  
W załączeniu przesyłam również rachunek dla Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Z wyrazami szacunku



prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pyda

MPi. 13.12.2023



Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Katedra Kardiologii, I Klinika Kardiologii

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pyda

Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego. Ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań

Tel. 61 854 91 46, fax. 61 854 90 94, email:

malgorzata.pyda@skpp.edu.pl



Poznań, 4.12.2023 roku

### Recenzja rozprawy doktorskiej

*lek. med. Jadwigi Fijałkowskiej z II Zakładu Radiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pt. „Zmiany w budowie i funkcji mięśnia sercowego oceniane w badaniu MRI serca u pacjentów po przebytej chorobie COVID-19”*

*Promotor: dr hab. n. med. Joanna Monika Pieńkowska z II Zakładu Radiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego*

*Promotor pomocniczy: dr n. med. Karolina Dorniak z Zakładu Diagnostyki Chorób Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego*

Zgodnie z uchwałą Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o powołaniu mnie na recenzenta ww. rozprawy przedstawiam recenzję pracy doktorskiej lek. med. Jadwigi Fijałkowskiej.

Materiały do recenzji otrzymałam w dniu 5.10.2023. Dokumenty są przygotowane prawidłowo i według mojej oceny spełniają wymogi ustawowe art. 16 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych (Dz.U. z dnia 27 września 2017 poz1789).

Uszkodzenie mięśnia sercowego w przebiegu COVID-19 jest przedmiotem wielu opracowań i publikacji naukowych. Mimo, że od początku pandemii COVID-19 upłynęło już parę lat, ciągle trwa dyskusja na temat następstw infekcji SARS -CoV-2. Od grudnia 2019

roku zanotowano ponad 600 mln przypadków zachorowań i ponad 6,4 mln zgonów, głównie z przyczyn płucnych. W opublikowanych badaniach dyskutuje się różne powikłania sercowe takie jak: zapalenie mięśnia sercowego, zawał serca, arytmia, kardiomiopatia Tako-Tsubo czy wstrząs kardiogeny. Zagadnienie stanowi niezwykle ciekawy problem kliniczny z kilku względów.

Po pierwsze uszkodzenie mięśnia sercowego w przebiegu COVID-19 wiąże się często z cięższym przebiegiem infekcji i powinno być dobrze zdiagnozowane. Po drugie do częstych zakażeń dochodzi szczególnie wśród personelu medycznego. Dlatego właśnie zbadanie takiej populacji pacjentów jest niezwykle interesujące. Po trzecie spośród metod obrazowych rezonans magnetyczny obok echokardiografii jest metodą z wyboru w ocenie uszkodzenia serca. Rezonans magnetyczny serca jest nowoczesną, nieinwazyjną metodą obrazowania umożliwiającą dokładną ocenę funkcji i morfologii oraz tzw. charakterystykę tkanki polegającą na ocenie występowania i rozległości obrzęku, zwłóknienia mięśnia i innych patologii. Nowe techniki, takie jak mapowanie T1 i T2 oraz analiza odkształcenia miokardium, mają na celu poprawę dokładności diagnozowania zapalenia mięśnia sercowego. Badania wykazały także, że badane parametry odkształcenia mięśnia sercowego są bardziej czułymi wskaźnikami dysfunkcji skurczowej niż tradycyjne wskaźniki.

Powyższe wpisuje się zatem w odwieczny dylemat nauk medycznych potrzeby określenia kryteriów diagnostycznych, tak aby rozpoznanie choroby wynikało z ich wysokiej czułości przy jednoczesnym zachowaniu zadowalającej swoistości.

Wybór właśnie tej metody z zastosowaniem wieloparametrycznej analizy do oceny uszkodzenia mięśnia sercowego w przebiegu COVID-19 jest jak najbardziej merytorycznie uzasadniony i stanowi o bardzo nowoczesnym podejściu doktorantki do zagadnienia. Należy podkreślić, że wymaga wysoko specjalistycznej wiedzy i opanowania nowoczesnych metod postprocessingowych, wspieranych nierzadko przez sztuczną inteligencję.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Jadwigi Fijałkowskiej oparta jest na dwóch pracach oryginalnych opublikowanych w impaktowanych czasopismach. Doktorantka jest pierwszym autorem w obydwu pracach.

1. Fijałkowska J, Sobolewski J, Glińska A, Pisowodzka I, Nowak R, Żarczyńska-Buchowiecka M, Pieńkowska J, Gruchała M, Szurowska E, Dorniak K, Fijałkowski M. *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, DOI: 10.33963/KP.a2021.0114.

IF 3,3 | MNiSW: 100 pkt.

2. Fijałkowska J, Glińska A, Fijałkowski M, Sienkiewicz K, Kulawiak-Gałąska D, Szurowska E, Pieńkowska Joanna, Dorniak K. *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 | MNiSW:

Łączny IF cyklu: 5,7; całkowity IF: 143.9; punkty MNiSW: 2017

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść obu publikacji. Omówienie prac składa się z krótkiego wstępu, w którym doktorantka przedstawia przesłanki uzasadniające tematykę badawczą, przedstawienia celu pracy, opisu grup badanych, metodyki, wyników, wniosków i dyskusji. Praca doktorska przedstawiona do recenzji spełnia wszystkie warunki poprawnej rozprawy doktorskiej włącznie z akceptacją Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Gdańskiego.

Cel pracy został przedstawiony jednoznacznie i dotyczy diagnostyki uszkodzenia m. sercowego w przebiegu COVID-19.

Celem pracy pierwszej była ocena częstości występowania zmian patologicznych w badaniu rezonansu magnetycznego serca oraz stopnia uszkodzenia mięśnia sercowego, w tym zapalenia mięśnia sercowego w grupie pracowników ochrony zdrowia po przebytej infekcji COVID-19 o łagodnym przebiegu, u pacjentów niewymagających hospitalizacji.

Celem drugiej pracy była analiza globalnego odkształcenia podłużnego mięśnia lewej komory (GLS), wpływu czasów relaksacji T1, T2 oraz ECV i LGE na GLS u pacjentów, którzy wyzdrowieli z COVID-19.

Materiał i metodyka prac są właściwie dobrane do ww. celów. Metodyka została przedstawiona przejrzysto i rzeczowo.

Do pierwszego badania zostało zakwalifikowanych 95 pracowników medycznych, natomiast do badania drugiego włączono 86 badanych, którzy zachorowali na COVID-19. Wszyscy wyzdrowieli, a przebieg infekcji był łagodny lub umiarkowany, żaden z pacjentów nie był hospitalizowany. Badani mieli wykonane echo przezklatkowe oraz CMR do 4 miesięcy od rozpoznania infekcji.

Nasuwa się pytanie: Jaki byłby sugerowany przez doktorantkę optymalny czas wykonania CMR w celu oceny uszkodzenia miokardium w przebiegu COVID-19?

Badanie CMR wykonano przy użyciu 1,5-T skanera (Magnetom Aera lub Magnetom Sola, Siemens Healthineers, Erlangen, Niemcy) z 18-kanalową cewką kardiologiczną przy zastosowaniu standardowych protokołów obrazowania. GLS lewej komory mierzono za pomocą metody *feature tracking*. Dane ilościowe przeanalizowano przy użyciu oprogramowania Circle CVI ver. 4.2 (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, AB, Kanada). Obecność zwłóknienia za pomocą LGE oceniano wizualnie.

Zwłóknienie oceniano na podstawie frakcji objętości pozakomórkowej (ECV). Obrzęk określono na podstawie stosunku intensywności sygnału (SI) mięśnia sercowego do intensywności sygnału (SI) mięśni szkieletowych na obrazach T2 zależnych.

Do analizy badań CMR użyto oprogramowania (SyngoVia VB40, Siemens Healthineers, Erlangen, Niemcy).

Doktorantka zastosowała normy własne obliczone w pracowni, w której wykonywano badania, a nie oparła się na ogólnie dostępnych normach. Jest to bardzo istotne, gdyż pozwoliło na pominięcie analizy grupy kontrolnej „zdrowych” badanych.

Analiza statystyczna została przeprowadzona poprawnie przy użyciu programu Statistica w wersji 13.3. oraz oprogramowania SPSS v. 21 (IBM, Armonk, NY, USA).

Wyniki obu prac zostały przedstawione osobno w odniesieniu do każdej z prac. W badaniach TTE i CMR w analizowanej grupie badanych wykazano, że uszkodzenie mięśnia sercowego, definiowane jako obniżenie frakcji wyrzutowej wystąpiło u 29% pacjentów, a upośledzenie funkcji podłużnej mięśnia sercowego lewej komory u 39% badanych.

Nasuwa się pytanie, czy badani nie mieli już uprzednio obniżonej frakcji wyrzutowej lub GLS? Czy obniżona funkcja skurczowa uległa poprawie po jakimś czasie?

W badaniu CMR wykazano 32% pacjentów z wydłużonym natywnym czasem T1, 39% z wydłużonym czasem T2 i 57% z LGE przynajmniej w jednym segmencie.

Zmiany najczęściej dotyczyły segmentów przegrody oraz ściany dolno-bocznej. Tzw. nowe kryteria Lake-Louise spełnione były u 15% badanych, z których większość była bezobjawowa, stare u 3,5%

Czy wobec tego stosowanie „starych” kryteriów w przypadku braku możliwości oceny wieloparametrycznej ma obecnie uzasadnienie kliniczne?

Ośmioro pacjentów (9%) miało podwyższoną średnią T1 obliczoną dla wszystkich 12 segmentów LV. Czas relaksacji poprzecznej T2 był wydłużony przynajmniej w jednym segmencie u 35 pacjentów, co stanowiło 39% badanych i podobnie jak wydłużony T1 najczęściej dotyczył segmentów podstawnych i środkowych przegrody oraz ściany dolno-bocznej. Siedemnaścioro pacjentów (19%) miało podwyższone średnie T2 obliczone dla wszystkich 12 segmentów lewej komory.

W drugiej publikacji wykazano, że pacjenci z GLS mniejszym (czyli krótszym) niż 15% mieli istotnie niższą LVEF ( $53,6\% \pm 8,9$  vs.  $61,6\% \pm 4,8$ ;  $<0,001$ ) i częściej mieli wydłużony T1 ( $28,6\%$  vs.  $7,5\%$ ;  $p = 0,019$ ). GLS lewej komory istotnie korelował z T1 ( $r = 0,303$ ;  $p = 0,006$ ) i LVEF ( $r = -0,732$ ;  $p < 0,001$ ). Ujemny GLS lewej komory mniejszy niż 15% był 7,5 razy bardziej prawdopodobny u pacjentów z wydłużonym T1 (HR 7,62; 95% CI 1,25-46,64). Zmniejszone podstawowe podłużne odkształcenie segmentu podstawnego dolno-bocznego miało znaczący wpływ na globalne podłużne odkształcenie lewej komory. Wyniki analizy ROC sugerowały, że GLS wynoszący 14,5% przewidywał wydłużenie czasu relaksacji T1 z najlepszą czułością i swoistością.

Czy wobec takich wyników należy na podstawie skróconego GLS w echokardiografii pogłębić diagnostykę uszkodzenia m. sercowego o CMR?

W podsumowaniu doktorantka podkreśla zalety rezonansu magnetycznego w diagnostyce powikłań COVID-19.

CMR jest metodą obrazowania, która pozwala diagnozować zmiany zachodzące w ostrym procesie zapalnym mięśnia sercowego przy użyciu kombinacji sekwencji skanowania, które wykrywają obrzęk, przekrwienie i zwłóknienie. Jednak nowsze metody obrazowania ilościowego, takie jak parametry relaksometrii T1 i T2 serca, mogą poprawić dokładność diagnostyczną CMR i są obecnie zalecane do stosowania klinicznego przez panel ekspertów. Wprowadzenie analizy odkształcenia mięśnia sercowego dodatkowo poprawia wstępną ocenę pacjentów z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego.

Warto podkreślić, że segmentalna ocena odkształcenia jest istotna w ocenie uszkodzenia mięśnia sercowego i powinna być szerzej stosowana w praktyce klinicznej.

Jak podkreśla doktorantka, zmiany w globalnym i segmentowym podłużnym odkształceniu lewej komory CMR są związane z wydłużonym czasem relaksacji T1 i mogą służyć jako łatwo dostępny nowy parametr do wykrywania globalnego i regionalnego uszkodzenia i dysfunkcji mięśnia sercowego szczególnie w tych ośrodkach, w których nowsze techniki ilościowego mapowania miokardium są niedostępne.

Omawiana praca naukowa jest bardzo oryginalną, kompleksową analizą oceniającą uszkodzenie mięśnia sercowego przy pomocy metody rezonansu magnetycznego. Dobór grupy badanej jest niezwykle trafny, gdyż była to i jest nią nadal jedna z najbardziej narażonych grup społecznych na zachorowanie na COVID-19. Cele badania określone w pracy są nowatorskie, obie prace napisane w sposób ciekawy i poprawny. Poszerzają wiedzę na temat powikłań sercowych zakażenia SARS-COV-2 i proponują bardziej specjalistyczne podejście do zagadnienia.

Wnioskuje do Wysokiej Rady Medycznej Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie lek. med. Jadwigi Fijałkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz ze względu na duży walor poznawczy i zastosowane nowoczesne metody badawcze wyróżnienie pracy przez Radę Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Z poważaniem

*Małgorzata Pyda*

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pyda