

**Oponentský posudok habilitačnej práce MUDr. Štefana Laššana, PhD., MPH, univ. doc.
v odbore vnútorné lekárstvo 7.1.4. na Lekárskej fakulte Slovenskej zdravotníckej univerzity
v Bratislave**

Habilitačná práca má názov „Vysoké dávky systémových kortikosteroidov hospitalizovaných pacientov s respiračným zlyhaním pri COVID-19.“ Publikácia má 167 strán, 22 tabuliek, 3 grafy a 9 obrázkov. Autor v nej spracoval 337 citácií, z toho 87% bolo publikovaných v posledných piatich rokoch pred vydaním. Členenie práce je štandardné a prehľadné s rozdelením do ôsmich kapitol, predtým so zoznamom obrázkov, zoznamom grafov a tabuliek a zoznamom použitých skratiek, na konci so zoznamom literatúry.

Jednotlivé kapitoly po úvode popisujú etiopatogézu choroby COVID-19, vybrané aspekty imunopatogenézy COVID-19, klinické prejavy choroby COVID-19, pľúcne postihnutie pri COVID-19, farmakologickú liečbu u hospitalizovaného pacienta s COVID-19, systémové kortikosteroidy v liečbe ochorenia COVID-19 a výsledkovú časť.

Úvodom autor uvádza pôsobivé epidemiologické aspekty ochorenia COVID-19 tak vo svete ako aj v Slovenskej republike s pozitívnymi testami do konca marca 2023 u 1,8 miliona obyvateľov SR (33,3%), vrátane 25 889 úmrtí obyvateľov SR na COVID-19, keď v roku 2021 sa zaznamenal celkový počet úmrtí 73 461 osôb – najvyšší v novodobej histórii krajiny od 1919 a dokonca vyšší ako v roku 1945 (67 505) počas druhej svetovej vojny a prechode frontu našim územím.

V kapitole etiopatogenéza COVID-19 poskytuje autor podrobný a komplexný pohľad na koronavírus SARS-CoV vrátane umiestnenia v rodine koronavírusov ako aj vymedzenia voči iným kmeňom zodpovedným v 2002- 2003 za „závažný akútny respiračný syndróm“ (SARS-Svere Acute Respiratory Syndrome) a v rokoch 2012-2013 za „blízkoýchodný respiračný syndróm“ (MERS – Middle East Respiratory Syndrome. Podrobne popisuje štruktúru vírusu jej súčastí vo vzťahu k patogenéze. Upozorňuje na hlavné patofyziologické mechanizmy zodpovedné za klinické prejavy ako sú: priama vírusová toxicita, poškodenie endotelu, mikrovaskulatúry, trombóza a mikroangiopatia, dysregulácia imunitného systému so

stimuláciou hyperinflamačného stavu a hyperkoagulabilitu s následnou trombozou a maladaptáciou dráhy angiotenzin-konvertujúceho enzýmu 2.

V ďalšej kapitole o niektorých aspektoch imunopatogenézy COVID-19 sa autor sústreďuje na dve fázy imunologickej odpovede na infekciu SARS-CoV-2. Úvodnú, „replikačnú“, alebo „inkubačnú“ fázu, v ktorej sa uplatňuje predovšetkým špecifická adaptívna imunitná odpoveď umožňujúca získať kontrolu nad proliferáciou vírusu, jeho elimináciou a zastavením progresie choroby a fázu „imunologickej dysregulácie“, ktorá u niektorých pacientov spôsobuje rozvoj hyperinflamačného stavu s nekontrolovaným uvoľňovaním zápalových cytokínov a s progresiou do orgánového poškodenia.

Veľmi pekne je napísaná kapitola o klinických prejavoch ochorenia COVID-19 vrátane popisu pľúcnych i mimopľúcnych príznakov, ako aj rozlíšenia ľahkých, stredných, ťažkých a kritických stavov podľa klasifikácie WHO smerujúcich až k ARDS syndrómu a sepe. S prehľadným popisom a percentuálnym zastúpením úvodných klinických prejavov ako sú horúčka, kašeľ a dýchavičnosť, nešpecifických generalizovaných prejavov (únava, myalgie, bolesť v hrdle, výtok z nosa, anosmia, ageusia), pľúcnych i mimopľúcnych (gastrointestinálnych, tromboembolických, neurologických, kardiálnych, obličkových, endokrinných aj dermatologických) prejavov. Pozornosť autor zameriava tiež na ko-infekcie ďalšími, zvlášť bakteriálými, patogénmi ako aj reaktiváciu latentných infekcií (latentnej tbc, hepatitídy B a herpes zoster) i nozokomiálne nákazy. V tejto kapitole sa venuje pozornosť neustálemu pokračujúcemu procesu náhodných mutácií vírusu SARS-CoV-2 nielen v oblasti receptorovej väzbovej domény spike-proteínu určujúcej väzbovú aktivitu vírusu na ACE2-receptor, ale aj N proteínu, RNA-dependentnej RNA polymerázy a veľkého multidoménového proteínu NSP3

Pľúcne postihnutie pri ochorení COVID-19 ako aj ďalšie formy systémového postihnutia v rámci tejto choroby vykazujú vysokú mieru interindividuálnej aj intraindividuálnej variability závisiacimi od množstva faktorov. Autor v tejto kapitole podáva prehľad kritérií hodnotiacich závažnosť priebehu COVID-19 podľa rôznych autorov vrátane NIH, USA 2023, ako aj kritérií klinickej progresie podľa WHO z 2020 a ich použitia v jednotlivých fázach choroby. Popisuje pľúcne postihnutie v priebehu akútnej fázy COVID-19 i postkovidový syndrom aj jeho celkovú

charakteristiku vrátane následných zmien v respiračnom trakte a dlhodobých následkov vrátane vývoja pľúcnej fibrózy a jej liečby.

Kapitola Farmakoterapia hospitalizovaného pacienta s COVID-19 je napísaná s veľkým prehľadom a dôslednosťou, pričom autor sumarizuje všetky terapeutické modality používané v liečbe so zvláštnou pozornosťou na liečbu v jednotlivých fázach choroby – úvodnej s replikáciou vírusu a ním vyvolaným poškodením orgánov a následnou imunitne podmienenou zápalovou reakciou, ktorá ďalej poškodzuje orgány a cievy.

V časti o systémových kortikosteroidoch v liečbe ochorenia COVID-19 sa vysvetľuje ich mechanizmus účinku, postavenie v liečbe COVID-19 ako aj otvorené otázky s touto liečbou spojené, predovšetkým včasný štart a rôzna dĺžka aplikácie, výška dávky a forma aplikácie.

Vlastné výsledky

254 hospitalizovaných dospelých pacientov s potvrdenou infekciou COVID-19 s pľúcny postihnutím charakterizovaným ≥ 5 . stupňom klinickej progresie podľa WHO (2020), ale bez potreby invazívnej mechanickej ventilácie v čase prijatia do ústavnej starostlivosti liečených systémovými kortikosteroidmi formou „štandardnej schémy“ vs. „pulznej schémy“. Celkove z 254 vyšetrených prepustených domov 50,39% pacientov, úmrtia 32,28% a preklad na iné oddelenia 17,23% chorých. Zistená vyššia pravdepodobnosť úmrtia u pacientov s najnižšími hodnotami oxidačného indexu (P_aO_2/FiO_2), najnižšími hodnotami absolútneho počtu lymfocytov vrátane ich najmenšieho vzostupu od prijatia do liečby a tiež u pacientov s nárastom pomeru neutrofilov k lymfocytom v priebehu hospitalizácie, vrátane potvrdenia lineárnej závislosti. Zlyhanie liečby v skupine preukazne spojené s vyšším vekom, kratším trvaním príznakov, nižším oxigenačným indexom, nižšou zmenou počtu lymfocytov v priebehu sledovania, vyššími hodnotami CRP, d-dimérov, IL-6, prokalcitoninu, fibrinogénu aj pomeru neutrofilov k lymfocytom a výškou ich zmeny v priebehu sledovania. V skupine s pulznou liečbou (23,27% - 14/59) sa zaznamenal nižší podiel úmrtí v porovnaní s štandardnou liečbou kortikosteroidmi (34,87% - 68/195) – $p=0,0205$.

Aké sú pozitíva habilitačnej práce?

- A. Autor v práci podáva široký odborný prehľad poznatkov týkajúcich sa všetkých aspektov tejto choroby (epidemiologických, genetických, patogenetických, klinických, diagnostických aj terapeutických).
- B. Jeho osobný vedecký príspevok vo forme publikovaných prác, aj vykonaného zhodnotenia v rozsahu aký u nás ešte nebol podaný, ukazuje, že v tejto problematike je na pulze doby.
- C. Odborne skíbil hlavné poznatky z 337 literárnych citácií do 167 strán textu, bez toho aby utrpela kvalita tejto publikácie, ktorá je zaujímavá a dá sa čítať ľahko a so záujmom.
- D. Splnil ciele v celom rozsahu.
- E. Potvrdil načo je potrebná štátna univerzita.

Aké sú moje pripomienky?

Oceňujem obrovské osobné aj kolektívne úsilie vynaložené autorom aj kolektívom pracovníkov Kliniky pneumológie LF SZU na záchrane postihnutých a riešení pandémie COVID-19.

Výsledky tejto práce si zaslúžia nielen odbornú ale aj spoločenskú informovanosť.


Výsledkov je tak mnoho, že v niektorých tabuľkách sa orientuje ťažšie. Množstvo údajov vedie k problémom vo vyjadrovaní percentuálnych pomerov. V tabuľke 18 uvedený počet pacientov 58 „Všetci s pulzom kortikosteroidov – pulzná schéma“ v poslednom riadku smrť s percentuálnym pomerom 14 (23,73%) nezodpovedá tomuto číslu ale počtu 59. Tomu odpovedá aj štatistický výpočet.

Moja otázka:

Boli vo Vašom súbore chorí so zápalovými reumatickými chorobami, alebo inými autoimúnnymi chorobami, už liečení biologickou liečbou pred vznikom COVID-19 a aké boli ich výsledky liečby?

Záver: Konštatujem, že predložená habilitačná práca potvrdzuje, že autor je ucelenou odbornou klinickou, vedeckou a pedagogickou osobnosťou disponujúcou vysokou úrovňou a širokým prehľadom poznatkov nielen v odbore vnútorné lekárstvo a pneumológia, ale v hraničných odboroch a klinika na ktorej pracuje a ktorú vedie sa dokázala vysporiadať s emergenciami za mimoriadnych podmienok pandémie a výsledky navyše veľmi podrobne vyhodnotiť a interpretovať.

Intenzívne sa venuje všetkým aspektom klinickej, vedeckej aj pedagogickej práce a splňuje kritéria požadované Vyhláškou MŠVVaŠ SR č. 246/2019 Z.z. ako aj VP (Výkonným predpisom) SZU č. 7/2022 ktorými sa stanovuje základný postup pri aplikovaní Vyhlášky č. 246/2019 Z. z. vyhláška MŠVVaŠ SR o postupe získavania vedecko-pedagogických titulov a umelecko-pedagogických titulov docent a profesor. Z uvedených dôvodov odporúčam Vedeckej rade LF SZU menovanému udeliť vedecko-pedagogický titul docent v odbore vnútorné choroby 7.1.4.

prof. MUDr. Ivan Rybar. 

Piešťany 22.04.2024.