

## **Recenzja pracy doktorskiej lek. Tomasz Olesiewicza**

**pt. „Znaczenie ultrasonografii płuc i IGFBP-7 (białka 7 wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu) w diagnozowaniu przyczyn duszności u chorych z niewydolnością serca”.**

Z zainteresowaniem zapoznałem się z pracą doktorską lek. Tomasza Olesiewicza zatytułowaną „Znaczenie ultrasonografii płuc i IGFBP-7 (białka 7 wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu) w diagnozowaniu przyczyn duszności u chorych z niewydolnością serca”.

Praca dotyczy bardzo ważnego i aktualnego problemu niewydolności serca. Co szczególnie ważne, doktorant zaplanował pracę badawczą w grupach pacjentów ze zdekompenowaną niewydolnością serca, z zachowaną lub umiarkowanie upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF i HFmrEF). To grupy pacjentów, u których występuje wiele kontrowersji i trudności dotyczących postępowania diagnostycznego, terapeutycznego i oceny rokowniczej. O ile wiedza dotycząca niewydolności serca z upośledzoną frakcją wyrzutową (HFrEF) dynamicznie się rozwijała, o tyle w grupach pacjentów analizowanych w omawianej pracy doktorskiej postęp jest znacznie wolniejszy i badania w tej dziedzinie są bardzo oczekiwane.

Praca obejmuje analizę przydatności ultrasonografii płuc u chorych hospitalizowanych z powodu duszności, u których następnie rozpoznano HFpEF lub HFmrEF. Doktorant oceniał cechy zastoju żylnego w płucach w dniu przyjęcia i następnie w dniu wypisu ze szpitala, co umożliwiło porównanie tych wyników, odniesienie ich do innych parametrów klinicznych i biochemicznych oraz określenie ich znaczenia rokowniczego w obserwacji krótko- i długoterminowej. Jednocześnie postanowił przetestować ciekawą koncepcję znaczenia rokowniczego białka 7 wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBP-7).

Pracę rozpoczyna bardzo rozbudowany i solidnie napisany wstęp omawiający szczegółowo patofizjologię niewydolności serca w różnych fenotypach, aktualny stan wiedzy o wielu biomarkerach. Na tym tle doktorant opisał aktualną wiedzę o IGFBP-7,

dowodząc, że koncepcja powiązania stężenia tej substancji z nasileniem zespołu chorobowego niewydolności serca jest patofizjologicznie logiczna, a zatem badania w tej dziedzinie są uzasadnione. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z HFpEF, u których spodziewane jest znaczenie insulinooporności i wielu powiązanych z tym mechanizmów. Doktorant przedstawił także dotychczasowe badania nad zastosowaniem ultrasonografii płuc (LUS) w kontekście pilnej oceny pacjenta z ostrą dusznością w różnych algorytmach diagnostycznych. Scharakteryzował szczegółowo zasady prowadzenia badania oraz interpretacji uzyskanych obrazów, co dobrze zilustrował. Jak słusznie zauważył, w odróżnieniu od HFrEF, w badanych grupach chorych z HFpEF i HFmrEF znaczenie LUS jest mniej udokumentowane.

Po tym rozległym, niezwykle szczegółowym wstępie doktorant sformułował prawidłowo trzy cele pracy jako: 1). Ocenę przydatności LUS jako szybkiej metody diagnostycznej HFpEF lub HFmrEF u pacjentów z dusznością, 2) Określenie związku pomiędzy LUS a biomarkerami w postaci NT-proBNP i IGFBP-7 i wynikami badania echokardiograficznego, 3). Ocenę znaczenia ilości linii B w ultrasonografii płuc i stężenia IGFBP-7 jako czynników prognostycznych u pacjentów z HFpEF i HFmrEF hospitalizowanych z powodu zaostrzenia niewydolności serca.

Doktorant prawidłowo i logicznie zdefiniował kryteria włączenia i wyłączenia z badania, które przeprowadzono w grupie 143 pacjentów hospitalizowanych w latach 2018-2020 w Klinice Kardiologii UMB w Białymstoku i Oddziale Kardiologii SPZZOZ w Ostrowi Mazowieckiej. Dotyczyły one pacjentów, którzy zostali przyjęci do szpitala z powodu duszności i w wyniku przeprowadzonej diagnostyki mieli postawione rozpoznanie HFpEF lub HFmrEF.

W rozdziale Metodyka dr Olesiewicz określił szczegółowo zasady przeprowadzenia badania LUS, badania echokardiograficznego oraz analiz biochemicznych. Wśród ocenianych parametrów nie znalazł się indeks objętości lewego przedsionka (LAVI), co byłoby bardziej poprawne niż wymiar liniowy lewego przedsionka. Podał poprawny plan analiz i metod statystycznych.

W rozdziale Wyniki doktorant kolejno omówił rezultaty analiz w postaci tabel porównujących parametry w podgrupach HFpEF i HFmrEF. Analizy przeprowadzono prawidłowo, stwierdzając różnice w charakterystyce klinicznej, echokardiograficznej i

biochemicznej pomiędzy tymi grupami. Wśród porównywanych parametrów w tabeli 6. niepotrzebnie próbowano ocenić statystycznie różnicę frakcji wyrzutowej – należało to pominąć gdyż to ten parametr był kryterium rozdzielającym całą badaną grupę na pacjentów z EF < 50% lub  $\geq$  50%.

W porównaniu do pacjentów z HFpEF pacjenci z HFmrEF mieli większy wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, większy wskaźnik masy lewej komory, większy wymiar lewego przedsionka, wyższe ciśnienie w tętnicy płucnej, a także większy wymiar prawej komory.

Pisząc o ciśnieniu w t. płucnej należało zaznaczyć, że jest to ciśnienie oszacowane pośrednio na podstawie badania echokardiograficznego, a nie pomiar bezpośredni co nieco osłabia precyzję tego parametru.

Stężenie IGFBP-7 nie korelowało istotnie z nasileniem niewydolności serca i analizowanymi parametrami ani nie miało znaczenia rokowniczego. Natomiast takie zależności stwierdzono dla liczby linii B ocenianych badaniem LUS. Występowały one w fazie dekomensacji zarówno u pacjentów z HFpEF jak i HFmrEF i znamienne zmniejszały nasilenie w badaniu w dniu wypisu. Zmniejszenie liczby linii B w toku leczenia miało pozytywne znaczenie rokownicze w analizie wieloczynnikowej.

W ocenie wieloczynnikowej stwierdzono niezależny związek stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL oraz wieku i stężenia kreatyniny z rokowaniem w obserwacji dwuletniej.

Po omówieniu wyników, na kolejnych stronach rozprawy, doktorant przeprowadził bardzo ciekawą i rzetelną dyskusję odnosząc się do wyników swoich badań oraz dostępnych danych literaturowych, świadcząca o dobrej znajomości tematu i umiejętności właściwej analizy klinicznej uzyskanych wyników badań. Wskazał też poprawnie na kilka obiektywnych ograniczeń pracy.

W oparciu o przedstawione wyniki badań doktorant wysnuł 7 wniosków:

1. Ocena ilości linii B w ultrasonografii płuc przy przyjęciu do szpitala odznaczała się wysoką wartością diagnostyczną wskazującą na zaostrzenie objawów niewydolności serca, zarówno u pacjentów z HFpEF, jak i HFmrEF.
2. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia IGFBP-7 pomiędzy obiema badanymi grupami.
3. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ilości linii B w LUS przy przyjęciu do szpitala u pacjentów z EF  $\geq$  50% oraz z EF 41-49%. Natomiast różnica pomiędzy liczbą linii B przy przyjęciu i przy wypisie ze szpitala z wyraźną ich redukcją w trakcie hospitalizacji osiągnęła istotność statystyczną zarówno w grupie z HFpEF, jak i HFmrEF.
4. Pacjenci hospitalizowani powyżej 3 dni mieli istotnie statystycznie więcej linii B w LUS przy przyjęciu do szpitala.
5. Ilość linii B w ultrasonografii płuc nie wpływała na częstość rehospitalizacji.
6. Pacjenci, którzy zmarli w ciągu 24 miesięcznego follow-up mieli istotnie większą ilość linii B w LUS, zarówno przy przyjęciu do szpitala, jak i przy wypisie. Liczba linii B  $\geq$  14 z wysoką czułością testu wskazywała na zwiększone ryzyko zgonu w okresie obserwacji.
7. Stężenie IGFBP-7 pozostawało bez istotnego wpływu na czas trwania hospitalizacji, ryzyko rehospitalizacji i śmiertelność w badanej populacji chorych.

Wnioski korespondują z celami badania, rozbudowując podane w nich tezy i były odpowiednio udokumentowane w wynikach. Proponowałbym zmodyfikować słowo „wpływ” w niektórych wynikach i w we wniosku nr 7. Można tu mówić o „związku” lub jego braku między analizowanymi parametrami a ryzykiem hospitalizacji lub zgonu. Słowo „wpływ” nie jest tutaj uprawnione.

Podsumowując, przedstawiona mi do oceny praca jest bardzo interesująca i dotyczy istotnego problemu klinicznego. Gratuluję Doktorantowi i Pani Promotor wyboru i dobrego opracowania niezwykle ciekawego materiału klinicznego.

Podkreślić należy, że doktorant spotkał się z dużymi trudnościami w prowadzeniu badania w związku z pandemią COVID – 19. Z niezależnych przyczyn jeden z oddziałów

w których rekrutowano chorych został przekształcony w oddział COVID, a w drugim rekrutacja była znacznie utrudniona. Pomimo tych problemów doprowadził badanie do końca.

Praca ma typowy układ i obejmuje 111 stron bardzo starannie napisanego tekstu, rycin i tabel. Edycja graficzna również nie budzi żadnych zastrzeżeń. Praca zawiera starannie napisany spis treści, spis skrótów, omówione powyżej rozdziały pracy, poprawne streszczenia w języku polskim i angielskim, kopię zgody komisji bioetycznej, spisy 9 tabel, 17 rycin i 8 fotografii. Spis dobrze dobranego piśmiennictwa obejmuje 143 pozycje. Praca została napisana niezwykle starannie, z wielokrotnym cytowaniem publikacji źródłowych w kontekście omawianych wątków. Czytając dokładnie tekst pracy znalazłem jedynie 2 błędy literowe na stronach 34 i 82, na które zwracam uwagę jedynie z obowiązku recenzenta, gdyż w najmniejszym stopniu nie obniżają jakości pracy. Nie mam uwag poza wskazanymi powyżej, a dotyczącymi drobnych, nieistotnych błędów. Doktorant wykazał się obszerną wiedzą, dobrze zaplanował i przeprowadził swoje badanie.

Uważam, że praca doktorska pt. *Znaczenie ultrasonografii płuc i IGFBP-7 (białka 7 wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu) w diagnozowaniu przyczyn duszności u chorych z niewydolnością serca* spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.). Przedstawiam Wysokiemu Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. med. Tomasza Olesiewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



dr hab. med. Andrzej Gackowski, prof. UJ  
Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca  
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Kraków, 22.10.2023r.