



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra Zdrowia Populacyjnego
Zakład Zdrowia Środowiskowego i Medycyny Pracy
dr hab. n. med. Paweł Gać, prof. UMW

Wasze pismo z dnia: 30.06.2023

Wrocław, 16.08.2023 r.

**RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ
PANA LEK. TOMASZA OLESIEWICZA
O TYTULE
„ZNACZENIE ULTRASONOGRAFII PŁUC I IGFBP-7
(BIAŁKA 7 WIĄŻĄCEGO INSULINOPODOBNY CZYNNIK WZROSTU)
W DIAGNOZOWANIU PRZYCZYŃ DUSZNOŚCI U CHORYCH Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA”**

Recenzja została przygotowana na zlecenie Dziekana Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku – prof. dr hab. Iriny Kowalskiej, na podstawie Uchwały Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 29.06.2023 roku, w oparciu o przepisy art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) oraz 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.).

Rozprawa doktorska Pana lek. TOMASZA OLESIEWICZA stanowi 111-stronicową polskojęzyczną monografię naukową zawierającą kolejno: stronę tytułową, podziękowania, spis treści, wykaz skrótów, wstęp, cel pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i w języku angielskim, piśmiennictwo, wykaz tabel, wykaz rycin, wykaz fotografii oraz załączniki w postaci zgody komisji bioetycznej i formularza świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu.

We wstępie rozprawy doktorskiej Doktorant omawia kolejno epidemiologię niewydolności serca, definicję niewydolności serca, patofizjologię i obraz kliniczny niewydolności serca, pojęcia niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory i niewydolności serca z łagodnie obniżoną niewydolnością lewej komory, biomarkery niewydolności krążenia, a także znaczenie ultrasonografii płuc w diagnostyce przyczyn duszności i ocenie pozanaczyniowej wody wewnątrzplucnej.

Cele badania zostały sformułowane w osobnym rozdziale następującym po wstępie. Były nimi:

1. Ocena przydatności przezklatkowego USG płuc jako szybkiej metody diagnostycznej do potwierdzenia sercowej przyczyny duszności i identyfikacji pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną (HFpEF) lub łagodnie upośledzoną (HFmrEF) funkcją skurczową lewej komory.
2. Określenie korelacji pomiędzy obrazem ultrasonograficznym płuc w HF a klasycznymi (NT-proBNP) i nowymi (IGFBP-7) markerami niewydolności serca oraz echokardiograficznymi wykładnikami HF.
3. Ocena znaczenia ilości linii B w ultrasonografii płuc i stężenia IGFBP-7 jako czynnika prognostycznego w grupie pacjentów z HFpEF i HFmrEF hospitalizowanych z powodu zaostrzenia objawów niewydolności serca.

W rozdziale materiał i metody przedstawiono opis badanej grupy chorych, kryteria włączenia i wyłączenia z badania, omówiono przyjętą metodykę badawczą. Badania przeprowadzono w grupie 143 pacjentów hospitalizowanych w latach 2018-2020 w Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku i Oddziale Kardiologii SPZZOZ w Ostrowi Mazowieckiej, którzy zostali przyjęci do szpitala z powodu duszności i w wyniku przeprowadzonej diagnostyki mieli postawione rozpoznanie niewydolności serca z zachowaną lub łagodnie upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory. Wszyscy pacjenci mieli wykonane przezklatkowe badanie echokardiograficzne oraz pobrane próbki krwi, w których oznaczono stężenie NT-proBNP oraz stężenie białka IGFBP-7. Pacjenci przy przyjęciu do szpitala i ponownie przy wypisie mieli wykonane przezklatkowe USG płuc pod kątem występowania ultrasonograficznych objawów niewydolności serca. Rozdział materiał i metody kończy opis zastosowanych analiz statystycznych.

Rozdział wyniki na 20 stronach prezentuje dane zebrane przez Doktoranta podczas zrealizowanego projektu badawczego. Przedstawiono w nim kolejno: ogólną charakterystykę grupy badanej, wyniki oceny echokardiograficznej, charakterystykę leczenia farmakologicznego, dane z oznaczeń biochemicznych, w tym NT-proBNP i IGFBP-7, wyniki badań ultrasonograficznych płuc, dane związane z czasem hospitalizacji, follow-up obejmujący analizę rehospitalizacji i śmiertelności oraz rezultaty analizy regresji wieloczynnikowej krokowej. Do najważniejszych wyników badań stanowiący podstawę recenzowanej dysertacji doktorskiej należy zaliczyć udokumentowanie, że:

- pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory $\geq 50\%$ charakteryzują się wyższymi stężeniami cholesterolu HDL, CRP (C-reactive protein) oraz wyższą liczbę płytek krwi,
- w grupie pacjentów z łagodnie upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFmrEF) obserwuje się istotnie wyższe stężenie NTproBNP,
- stężenie NTproBNP w grupie pacjentów z HFmrEF istotnie koreluje z klasą NYHA, średnicą żyły głównej dolnej, ciśnieniem skurczowym w tętnicy płucnej oraz liczbą dni hospitalizacji,
- różnica pomiędzy liczbą linii B w badaniu ultrasonograficznym płuc przy przyjęciu i przy wypisie ze szpitala z wyraźną ich redukcją w trakcie hospitalizacji wykazuje istotność statystyczną dla całej grupy badanej, oraz niezależnie w grupie z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory i łagodnie upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory,
- w grupie pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory liczba linii B w badaniu ultrasonograficznym przy przyjęciu do szpitala koreluje dodatnio z wiekiem, klasą NYHA, ciśnieniem skurczowym w tętnicy płucnej oraz liczbą dni hospitalizacji, a ujemnie z BMI; natomiast w grupie

pacjentów z łagodnie upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory liczba linii B przy przyjęciu do szpitala koreluje dodatnio z klasą NYHA, ciśnieniem skurczowym w tętnicy płucnej, stężeniem kreatyniny, stężeniem NTproBNP oraz liczbą dni hospitalizacji,

- liczba linii B w LUS ≥ 16 z czułością – 73% i swoistością - 62% wskazuje na zaostrzenie objawów niewydolności serca przy przyjęciu do szpitala,

- liczba linii B w ultrasonografii płuc ≥ 14 stanowi punkt odcięcia (czułość 81%, swoistość 63%) wskazujący na zwiększone ryzyko zgonu w okresie follow-up, o wyższych parametrach analizy dokładności testu niż stężenie NTproBNP i IGFBP-7,

- niezależnymi czynnikami mającymi istotny wpływ na śmiertelność w badanej populacji chorych są wiek pacjenta oraz różnica pomiędzy ilością linii B w ultrasonografii płuc przy przyjęciu i przy wypisie ze szpitala.

W rozdziale dyskusja przeprowadzono analizę uzyskanych wyników badań, zestawiono je z wynikami innych badań opublikowanych w literaturze naukowej oraz wskazano limitacje projektu.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji, w oparciu o wyniki uzyskanych badań Doktorant sformułował w rozdziale wnioski 7 konkluzji:

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 częstotliwość 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 ≥ 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.

Należy zaznaczyć jeszcze, że w rozdziale piśmiennictwo Doktorant wskazał 143 pozycje bibliograficzne, którymi posłużył się przy przygotowaniu wstępu i dyskusji dysertacji doktorskiej.

Po dokładnym zapoznaniu się z tekstem monografii naukowej lek. TOMASZA OLESIEWICZA stwierdzam, że całościowo badanie zostało zaplanowane, przeprowadzone i zaprezentowane w sposób całkowicie prawidłowy, niebudzący moich zastrzeżeń. Nasunęły mi się jedynie drobne uwagi i komentarze:

1. Rozdział cel pracy mógłby być poprzedzony rozdziałem/ podrozdziałem dotyczącym założeń badania, który w oparciu o szeroko przedstawione zagadnienia teoretyczne wstępu wskazywałby czytelnikowi na zasadność sformułowania określonych celów badawczych.
2. W podrozdziale 4.1 wstępu przy wymienianiu zaawansowanych technik oceny etiologii niewydolności krążenia można by pokusić się o 2-3 zdania komentarza poświęconego znaczeniu każdej z wymienionych metod.
3. W opisie metod statystycznych dla porządku należałoby wymienić jeszcze wykorzystywaną przez Autora analizę ROC z oceną dokładności, czułości i swoistości testu.
4. Przy opisie wyników korelacji sugerowałbym posługiwanie się określeniami dodatnia i ujemna korelacja zamiast określeniami pozytywna i negatywna korelacja. Dodatnia korelacja nie musi być z punktu widzenia jej znaczenia patofizjologicznego korelacją pozytywną.
5. W dyskusji, oprócz wyszczególnienia fragmentu dotyczącego limitacji badania, warto podkreślić w podobnie eksponowanym fragmencie również silne strony badania.

Innych uwag i komentarzy do poszczególnych rozdziałów rozprawy doktorskiej nie wnoszę.

Podsumowując, stwierdzam, że rozprawę doktorską Pana lek. TOMASZA OLESIEWICZA, przygotowaną pod opieką Pani dr hab. n. med. Anny Lisowskiej, oceniam pozytywnie. Moje powyższe pojedyncze uwagi i komentarze nie umniejszają w żaden sposób merytorycznej wartości rozprawy doktorskiej, zostały sformułowane z czysto recenzenckiego obowiązku. Rozprawa doktorska przedstawiona przez Pana lek. TOMASZA OLESIEWICZA spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789). Wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. TOMASZA OLESIEWICZA do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku,

Dr hab. n. med. Paweł Gać, prof. UMW

dr hab. n. med. Paweł Gać, prof. UMW
specjalista radiologii i diagnostyki obrazowej
European Diploma in Radiology
EACVI Cardiac Computed Tomography Exam
EACVI Cardiovascular Magnetic Resonance Exam
PWZ 2590859

