

Warszawa, dn. 05.09.2022

Dr hab. med. Renata Głowczyńska
Zakład Diagnostyki i Ambulatoryjnej Opieki Kardiologicznej
I Katedra I Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja pracy na tytuł doktora nauk medycznych lek. Natalii Pieczko

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. **Natalii Pieczko**, zatytułowana „**Związek pomiędzy wskaźnikiem bezdechów i splyconych oddechów a obrazem klinicznym, markerami stanu zapalnego i zaburzeniami metabolicznymi**” powstała w ramach projektu współfinansowanego przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020 na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku. Promotorem pracy jest Pani Dr hab. n. med. Anna Szpakowicz.

Praca doktorska lek. Natalii Pieczko jest 83-stronicowym wydrukiem o typowej formie i układzie. Zawiera 8 tabel i 1 rycinę, dwujęzyczny spis używanych w tekście skrótów oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Praca ma zachowaną prawidłową konstrukcję typową dla rozpraw doktorskich. Do pracy zostało dołączone zaświadczenie o realizacji wdrożenia wystawione w lutym 2020 dla wówczas studentki Natalii Pieczko. Dlatego rodzi się pytanie recenzenta czy urządzenie przedstawione na rycinie 1 i którego dotyczy w/w zaświadczenie posiada certyfikat dla urządzeń medycznych. Do pracy nie dołączony zgody Komisji Bioetycznej.

W pracy autorka zamieszcza 15-stronicowy **wstęp**, w którym przedstawia epidemiologię, obraz kliniczny, czynniki ryzyka a także leczenie obturacyjnego bezdechu sennego. Układ i zawartość merytoryczna Wstępu w dużej mierze koresponduje z „Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u

dorosłych” z 2013, co szczególnie zwraca uwagę na stronach 4-16. Ma to również odzwierciedlenie w Bibliografii – zalecenia te są wymienione 15-krotnie.

Recenzent nie zgadza się z podanymi przez Doktorantkę danymi epidemiologicznymi OBS. Doktorantka podaje częstość na poziomie 15% u mężczyzn i 5% u kobiet, odnosząc się wielokrotnie do publikacji Dempsey JA i wsp. Z 2010 pt. „Pathophysiology of Sleep Apnea”, w której takie informacje epidemiologiczne nie znajdują się, natomiast artykuł prezentuje szeroko patofizjologię zaburzeń oddychania podczas snu. Doktorantka podaje również kontrowersyjne zdanie, że „mechanizm zapadania się dróg oddechowych nie jest do końca poznany”, tymczasem patogeneza i patofizjologia OBS są szeroko analizowane pod kątem naukowym i klinicznym w praktyce laryngologicznej i pulmonologicznej.

We wstępie wyraża się niespójność terminologii: w zaleceniach i aktualnych podręcznikach używane jest określenie „obturacyjny bezdech senny (OBS)”, natomiast od rozdziału 1.2 Autorka używa określenia „obturacyjny bezdech podczas snu” z wykorzystaniem angielskiego skrótu OSA. Ponadto w skrótach pojawia się zarówno OSA jak i OBS rozwinięte jako „obturacyjny bezdech podczas snu”, który najczęściej w publikacjach polskojęzycznych skracany jest do „OBPS”.

Następnie Doktorantka prezentuje znaczenie obturacyjnego bezdechu podczas snu w kontekście stanu zapalnego, odnosząc się głównie do najbardziej popularnego markera stanu zapalnego jakim jest CRP. W kolejnym podrozdziale Autorka skrótowo przedstawia zależność z zaburzeniami metabolicznymi, zaznaczając, że „Obturacyjnemu bezdechowi podczas snu towarzyszą złożone i nie do końca zbadane zaburzenia metaboliczne”.

Głównym **celem** pracy jest ocena związku pomiędzy wartością AHI a fenotypem uczestników badania populacyjnego. Doktorantka wymienia również cele szczegółowe, w tym związek AHI a markerami stanu zapalnego, biomarkerami chorób sercowo-naczyniowych i procesów metabolicznych. W konstrukcji pierwszego celu szczegółowego wkraść się błąd stylistyczny, w wyniku którego Doktorantka ocenia wartość AHI np. z badaniem przedmiotowym czy obrazowym, a nie wybranymi parametrami czy wskaźnikami uzyskanymi w toku tych badań.

Imponująca jest **metodologia** badań. W badaniu wykorzystano szeroki zakres technik diagnostycznych, w tym m.in. EKG, USG tętnic szyjnych, ECHO serca, pletyzmografię,

densytometrię. Atutem pracy jest zastosowanie nowoczesnych technik z zakresu proteomiki, czyli multipleksowe oznaczenia markerów stanu zapalnego, biomarkerów chorób układu sercowo-naczyniowego, biomarkerów procesów metabolicznych i adhezji komórkowej.

Rozprawa doktorska powstała w ramach projektu BIAŁYSTOK PLUS, który jest unikalnym badaniem populacji Białegostoku z wykorzystaniem szerokiego panelu badań specjalistycznych a jego celem jest ocena stanu zdrowia mieszkańców i analiza wpływu różnorodnych czynników na rozwój chorób przewlekłych. Projekt zakłada włączenie losowej grupy 10 tys mieszkańców Białegostoku, natomiast w rozprawie doktorskiej przeanalizowano dane uzyskane od 189 uczestników. W rozdziale brakuje informacji o wyniku analizy statystycznej wielkości grupy badanej. Recenzent po raz pierwszy spotkał się z grupą badaną mniejszą niż grupa kontrolna (71 vs 118 osób). Zwraca uwagę większy udział kobiet w badaniu niż mężczyzn, co może mieć znaczenie w kontekście częstszego występowania OBS u mężczyzn, szczególnie w wieku poniżej 50 rż. (średni wiek uczestników wyniósł 47 lat).

Kolejne pytanie dotyczy wyboru metod statystycznych, ponieważ celem pracy była ocena związku pomiędzy wartością AHI a fenotypem i licznymi parametrami z badań dodatkowych a wykorzystano model korelacji Spearmana, którego głównym ograniczeniem jest brak możliwości wykazania związku przyczynowo-skutkowego, a jedynie zależność pomiędzy badanymi parametrami.

Wyniki zostały przedstawione głównie w formie tabelarycznej na stronach 27-45. Komentarze do tabel I-IV mają charakter porządkowy. Tabela IV zawiera zbiorczo dane z badań densytometria, bodypletyzmozgrafia, wskaźnik fluorescencji skóry i echo serca (1 parametr -wymiar lewego przedsionka w projekcji LAX). W kontekście tego parametru echokardiograficznego, chciałabym zapytać czy były oceniane pole powierzchni i objętość lewego przedsionka, ponieważ w wynikach Autorka stwierdza, że uczestnicy z podwyższonym AHI mieli większy wymiar lewego przedsionka.

Kolejne tabele prezentują dane z badań multipleksowych liczych biomarkerów, co stanowi o innowacyjności pracy. Przeprowadzono analizy w 3 panelach białek: stanu zapalnego, kardiowaskularnym i metabolicznym, a każdy z paneli obejmował oznaczenie poziomu 92 białek. Autorka stwierdza, że poziom 25 białek z panelu zapalnego (Tabela V) były istotnie związane z wartością AHI, natomiast poza CDCP1 z $R=0,4$ wszystkie korelacje R Spearmana wynosiły $<0,4$. Spośród 54 białek kardiowaskularnych (Tabela VI), które wg Autorki wykazywały istotną korelację z wartością AHI, w przypadku 3 peptydów (DLK-1, GDF-15, t-PA) współczynnik R

Spearmana wynosił $>0,4$. Chciałabym prosić Autorkę do odniesienia się co do stopnia korelacji w Tabelach dotyczących 3 analizowanych paneli.

Na podstawie otrzymanych wyników Doktorantka formułuje 6 **wniosków**, odpowiadających założonym celom. Czy na podstawie wyników pracy ale również z doświadczenia Autorki wynikają implikacje praktyczne wynikają w tym względzie?

W **Dyskusji** Doktorantka prezentuje dane literaturowe na temat obturacyjnego bezdechu sennego w kontekście chorób przewlekłych. W rozdziale 5.1. znajdują się powtórzenia ze wstępu na temat epidemiologii. W rozdziale 5.9 Doktorantka tłumaczy zjawisko w różnicy w objętości zalegającej płuc zwiększony występowaniem astmy i POChP w grupie badanej, ale na podstawie danych w Tabeli I nie stwierdzono częstszego występowania POChP ($p=0,39$). W dyskusji Doktorantka przedstawia ciekawe doniesienia z literatury na temat zależności pomiędzy rozpoznaniem OSA lub podwyższonym wskaźnikiem AHI a licznymi nowoczesnymi biomarkerami stanu zapalnego, sercowo-naczyniowymi i metabolicznymi. Te elementy dyskusji są cenne dla zrozumienia patofizjologii potencjalnych zależności OBS i innych chorób cywizacyjnych.

Cytowane **piśmiennictwo** obejmuje publikacje głównie anglojęzyczne i co istotne wybrane zostały aktualne artykuły naukowe z przewagą tych opublikowanych w ostatnich latach. Lista obejmuje 217 pozycji bibliograficznych, ale kilka artykułów zostało wielokrotnie podanych, np. Pływaczewski i wsp. – 15 razy, a kolejne pozycje Peppard i wsp, Zhu i wsp, Punjabi i wsp, Zhang i wsp, Lam i wsp. – kilkakrotnie. Bibliografia obejmuje również strony internetowe.

W pracy można znaleźć błędy językowe, stylistyczne i interpunkcyjne: np. w Tabeli V w wersie tytułowym błędna nazwa testu statystycznego, zamiennie stosowane 3 skróty dla interleukiny 6 („IL6”, „IL-6”, „Il6”), błąd w skrócie AHI w 4 celu pracy, błędy w wyjaśnieniach skrótu dla TR-AP. Na kilku stronach tekst pisany jest w różną czcionką (np. strony 9,16, 54).

Ograniczeniem pracy jest niewątpliwie mała liczebność badanej grupy, co jednak sama Autorka uwzględniła w swojej dysertacji. Autorka tłumaczy taką niską liczebność badanej grupy ograniczeniami wynikającymi z włączenia do badania jedynie osób, które podpisały zgodę na dodatkowe badanie poligraficzne. Ponieważ Autorka przyznaje, że nie analizowała dokładniej badań poligraficznych i nie mogła rozpoznać obturacyjnego bezdechu sennego, chciałabym zapytać jakie mogą być potencjalne inne przyczyny stwierdzanego podwyższonego AHI.

Podsumowując, wydaje się ważne aby Doktorantka opublikowała wyniki Swoich badań, tym samym zapełniłaby lukę w piśmiennictwie w zakresie znaczenia biomarkerów w kontekście obturacyjnego bezdechu sennego i jego związków patofizjologicznych z chorobami układu sercowo-naczyniowego czy zaburzeń metabolicznych. Chciałabym zapytać o dalsze plany publikacyjne, jednocześnie szczególnie zachęcając do publikacji z zakresu proteomiki.

Pomimo wymienionych uchybień, pracę oceniam pozytywnie i stwierdzam, że przedstawiona mi rozprawa w pełni spełnia wymogi określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2022 poz.574). Wobec powyższego rekomenduję dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów postępowania o nadanie tytułu doktora nauk medycznych.

Dr hab. med. Renata Głowczyńska

1989773 Dr hab. n. med. Renata GŁOWCZYŃSKA
KARDIOLOG
specjalista chorób wewnętrznych